

Richtlijn

Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie

Colofon

Richtlijn Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie
ISBN 90-8523-093-4

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie



Postbus 2704
3500 GS Utrecht
E-mailadres: info@nvkg.nl
www.nvkg.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl
www.vanzuidencommunications.nl



De richtlijn *Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie* is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.vanzuidencommunications.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) is de wetenschappelijke vereniging voor het medisch specialisme klinische geriatrie. De NVKG streeft een optimale gezondheid voor ouderen na en bevordert de ontwikkeling van de klinische geriatrie.

Richtlijn

Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie

Initiatief:

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Organisatie:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Mandaterende verenigingen:

Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlands Instituut van Psychologen, sectie Neuropsychologie
 Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen
 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
 Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie
 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
 Nederlandse Vereniging voor Radiologie
 Nederlandse Vereniging voor Sociale Geriatrie
 Vereniging Verpleegkundigen Vakgebied Geriatrie

Toehoorder:

Stichting Alzheimer Nederland

Financiering:

De richtlijn *Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie* is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Inleiding richtlijn Dementie	9
1 Diagnostische criteria	15
1.1 Inleiding	15
1.2 Vroege symptomen	17
1.3 Ziekte van Alzheimer	18
1.4 Vasculaire dementie	24
1.5 Frontotemporale dementie	29
1.6 Dementie met Lewy Bodies (inclusief Parkinson-dementie)	32
1.7 Ziekte van Creutzfeldt-Jakob	36
2 Diagnostisch onderzoek	39
2.1 Inleiding	39
2.2 Ziektediagnostiek	40
2.2.1 Laboratoriumonderzoek	40
2.2.2 Neuropsychologisch onderzoek	43
2.2.3 Beeldvormend onderzoek	47
2.2.4 Klinisch neurofysiologisch onderzoek	53
2.2.5 Liquoronderzoek	57
2.2.6 Genetisch onderzoek	62
2.3 Zorgdiagnostiek	64
2.3.1 Zorgdiagnostiek	64
2.3.2 Wilsbekwaamheid ten aanzien van medische besluitvorming	72
2.3.3 Rijgeschiktheid	77
2.4 Stroomdiagram Diagnostiek van dementie	81
3 Medicamenteuze behandeling	85
3.1 Inleiding	85
3.2 Cholinesteraseremmers	86
3.2.1 Cholinesteraseremmers – cognitie	87
3.2.2 Cholinesteraseremmers bij psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag	93
3.3 Memantine	98
3.4 Richtlijnen voor gebruik van cholinesteraseremmers en memantine	99
3.5 Stroomdiagram Symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine	103
3.6 Benzodiazepinen	105

3.7	Antipsychotica	108
3.8	Anticonvulsiva	114
3.9	Antidepressiva	116
3.10	Stroomdiagram Probleemgedrag	124
3.11	Kosten en baten van de medicamenteuze behandeling	125
Overzicht aanbevelingen		129
Bijlagen		137
1	Observatieschalen	139
2	Niet-medicamenteuze interventies	143
3	Criteria voor depressie bij ziekte van Alzheimer	144
4	Gehanteerde afkortingen	145

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. W.A. van Gool, hoogleraar Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Mw. drs. A. Hagemeyer, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- Prof. dr. F. Barkhof, hoogleraar Neuroradiologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw. drs. K.J. Brouwer, sociaal geriater, GGZ Eindhoven, Eindhoven
- Prof. dr. J.A. Eefsting, voorzitter RvB Zorgcombinatie Zwolle e.o., hoogleraar Verpleeghuis-geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof. dr. P. Eikelenboom, hoogleraar Psychiatrie, GGZ Buitenamstel, Amsterdam
- Prof. dr. C. Jonker, hoogleraar Behandelbeleid Dementie, GGZ Buitenamstel, VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof. dr. M.G.M. Olde Rikkert, hoogleraar Geriatrie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Drs. J.B. Sanders, klinisch geriater, Altrecht, Zeist
- Prof. dr. Ph. Scheltens, hoogleraar Cognitieve Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof. dr. B.A. Schmand, hoogleraar Neuropsychologie, Academisch Medisch Centrum, Programmagroep Psychonomie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Dr. R.C. Sival, klinisch geriater, Parnassia PMC, Den Haag
- Prof. dr. C.J. Stam, hoogleraar Klinische Neurofysiologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof. dr. A. Steenhoek, hoogleraar Specialistische Geneesmiddelenbeleid, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Medisch Centrum Alkmaar
- Prof. dr. F.R.J. Verhey, hoogleraar Neuropsychiatrie en Ouderenpsychiatrie, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Mw. dr. A.W. Wind, huisarts, Huisartspraktijk Dubloen, Hoorn

Inleiding richtlijn Dementie

Aanleiding

Dementie heeft dramatische gevolgen voor de patiënt en zijn naasten. Stoornissen in de verwerking van informatie gaan in wisselende combinaties gepaard met veranderingen in persoonlijkheid, stemming en gedrag. Het aantal patiënten met dementie in Nederland bedraagt op dit moment circa 180.000. Naar verwachting van de Gezondheidsraad zal dit aantal oplopen tot circa 400.000 in 2050.¹ Deze hoge prevalentie zal in de eerste plaats gepaard gaan met een grote ziektelast voor de direct betrokkenen. Daarnaast zal deze sterke toename ook belangrijke maatschappelijke gevolgen hebben, bijvoorbeeld voor de verzorging van deze patiënten: tussen nu en 2050 zal het aantal werkenden in verhouding tot één patiënt met dementie afnemen van 60 naar 27.

De huidige incidentie van circa 20.000 nieuwe patiënten per jaar stelt op dit moment al hoge eisen aan de diagnostiek en begeleiding door alle betrokkenen.^{1,2} Iedereen is het erover eens dat goede begeleiding moet zijn gestoeld op zorgvuldige diagnostiek. Er bestaat echter verschil van mening over de vraag welk klinisch en aanvullend onderzoek precies geïndiceerd is en hoe dat het best kan worden uitgevoerd. Ook zijn er verschillende inzichten in de rol en betekenis van medicamenteuze behandeling bij dementie. Tegen de achtergrond van deze vraagstukken werd medio 2002 de huidige werkgroep ingesteld op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie.

Richtlijnen voor de diagnostiek vormden indertijd de kern van de consensusdocumenten uit 1988 en 1997. Het doel van deze derde CBO-werkgroep is om de richtlijnen voor de diagnostiek opnieuw in overeenstemming te brengen met actuele inzichten uit de wetenschappelijke literatuur. Bovendien wordt deze herziening aangegrepen om voor het eerst ook richtlijnen voor medicamenteuze behandeling toe te voegen.

Doelstelling

De centrale doelstelling van de werkgroep was het ontwikkelen van een richtlijn met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering bij dementie. De richtlijn berust op het best beschikbare bewijs uit wetenschappelijk onderzoek en op aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. Deze leidraad voor de dagelijkse praktijk heeft als doel de kwaliteit van de geneeskundige zorg op het gebied van diagnostiek en medicamenteuze therapie bij dementie te bevorderen. De richtlijn richt zich op het handelen bij de meest voorkomende vormen van dementie. Zeer zeldzame vormen van dementie, bijvoorbeeld de verschillende metabole aandoeningen die dementie kunnen veroorzaken, vallen buiten dit bestek. De richtlijn hoopt aanknopingspunten te bieden voor transmurale afspraken of lokale protocollen met de bedoeling de implementatie in de praktijk te bevorderen.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is in eerste instantie bedoeld voor leden van de medische beroepsgroep die met een patiënt met (vermeende) dementie te maken krijgen. Voorts hoopt de werkgroep dat de richtlijn informatief en nuttig zal zijn voor andere zorgverleners en betrokkenen uit andere disciplines.

Uitgangsvragen

De werkzaamheden van de werkgroep waren gericht op beantwoording van de volgende vragen:

Conceptverheldering

1. Welke vroeg optredende verschijnselen kunnen wijzen op een dementie?
2. Welke diagnostische criteria dienen te worden gehanteerd bij het stellen van de ziekte-diagnosen:
 - ziekte van Alzheimer;
 - vasculaire dementie;
 - frontotemporale dementie;
 - dementie met 'Lewy Bodies';
 - ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

Diagnostiek

3. Welk laboratoriumonderzoek dient te worden verricht voor de diagnostiek van dementie?
4. Wat is de rol van het neuropsychologisch onderzoek (NPO) bij de diagnostiek van dementie?
5. Welke rol speelt beeldvormend onderzoek bij de diagnostiek van dementie (CT-scan, MRI, SPECT)?
6. Welke indicaties zijn er voor klinische neurofysiologisch onderzoek (EEG/Q-EEG) bij dementie?
7. Wat is de indicatie voor onderzoek van de liquor cerebrospinalis bij dementie?
8. Wat is de indicatie voor genetisch onderzoek bij dementie?
9. Is er een richtlijn te geven ten aanzien van de zorgdiagnose: welke facetten verdienen aandacht en hoe moeten deze worden onderzocht?
10. Welke gevolgen kan de dementie hebben voor de patiënt wat betreft oordeelsbekwaamheid en rijvaardigheid?

Medicamenteuze therapie

11. Welke medicamenteuze interventies zijn bij dementie effectief in de verschillende stadia van de aandoening?
12. Dient de keuze van medicamenteuze therapie te worden bepaald door het symptoom, door het gedrag of door het type dementie?

13. Hoe dient het effect van de medicamenteuze therapie bij patiënten te worden geëvalueerd? Welke rol spelen verzorgers bij deze beoordeling?

Samenstelling werkgroep

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. Naast artsen namens de verschillende wetenschappelijke verenigingen (huisartsgeneeskunde, klinische geriatrie, klinische neurofysiologie, neurologie, psychiatrie, radiologie, sociale geriatrie, verpleeghuis-geneeskunde), maakten een ziekenhuisapotheker, een neuropsycholoog en een afvaardiging van de sociale geriatrie deel uit van de werkgroep. De patiëntenorganisatie Alzheimer Nederland was vertegenwoordigd met een toehoorder. Alle werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (15 vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd. Aan 15 sleutelfiguren uit het veld werd een enquête voorgelegd, waarbij respondenten uitgebreid in de gelegenheid werden gesteld zelf onderwerpen aan te dragen. De werkgroep destilleerde uit de resultaten van deze enquête bovenvermelde uitgangsvragen. Er werd besloten de werkgroep te verdelen in twee subwerkgroepen: diagnostiek en therapie. Via een systematische zoekopdracht in de literatuur zijn publicaties verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op kwaliteit en inhoud. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten zij mee en discussieerden zij over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in februari 2005 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 1997 en 2002 in de databases Medline, Cochrane en Embase. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere Nederlandse en internationale richtlijnen die betrekking hebben op dementie, geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden op relevantie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen werden vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij werd de indeling in *tabel 1* gebruikt.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies:

1	één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een *conclusie*. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de *mate van bewijs*.

Voor een bruikbare aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje *Overige overwegingen*. De uiteindelijke *aanbeveling* is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie

In alle fasen van de richtlijnontwikkeling is nadrukkelijk getracht rekening te houden met de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk zouden kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder afdelingen Neurologie, Geriatrie en PAAZ van ziekenhuizen. Daarnaast zullen de geheugenpoli's ook de richtlijn ontvangen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Tevens is de richtlijn te raadplegen op de website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (www.cbo.nl).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op het best beschikbare bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit echter wel te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

Herziening

Uiterlijk in 2008 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. Dementie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/04.
2. Timmerman H, Berg A van den (red). Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Volksgezondheid Toekomstverkenning. Bilthoven: RIVM, 2002.

Hoofdstuk 1

Diagnostische criteria

1.1 Inleiding

Dementie is een klinisch syndroom, en diagnostische criteria voor dit syndroom vormden in de consensusrichtlijn *Dementie (1997)* het uitgangspunt voor het klinische beleid.¹ Inmiddels heeft het weidse begrip ‘dementie’ aan betekenis ingeboet. ‘Dementie’ wordt in deze richtlijn gebruikt als een generieke term die verwijst naar een spectrum van klinische syndromen. Deze syndromen worden veroorzaakt door verschillende hersenziekten en worden alle gekenmerkt door combinaties van meervoudige stoornissen in cognitie, stemming of gedrag. De specifieke kenmerken van de verschillende combinaties worden bepaald door de aard, distributie en ernst van de afwijkingen in de hersenen. De syndromale diagnostiek uit het verleden maakt zo plaats voor diagnostiek gericht op hersenziekten.

Factoren die bij deze ontwikkeling een rol hebben gespeeld, zijn onder meer de registratie van cholinesteraseremmers voor de ziekte van Alzheimer, de onderkenning van specifieke complicaties, zoals die van antipsychotica bij dementie met ‘Lewy Bodies’, en de toegenomen kennis over genetische achtergronden van sommige aandoeningen, zoals bij frontotemporale dementie.

Hoewel nooit is onderzocht of patiënten met dementie daadwerkelijk baat hebben bij nosologische diagnostiek in vergelijking tot de syndromale benadering, heeft de werkgroep ervoor gekozen zich aan te sluiten bij deze internationale ontwikkeling. Er kan niet worden volstaan met het diagnosticeren van een dementie als syndroom; het kan wel dienen als startpunt voor verdere diagnostiek. Onderliggende ziekten moeten vervolgens worden onderzocht en benoemd.

Bij algemene aspecten die geldig zijn voor meerdere onderliggende ziektebeelden, zoals zorgdiagnostiek, wilsbekwaamheid en rijgeschiktheid, wordt nog wel verwezen naar dementie als syndroom dat de verschillende ziekten kenmerkt. Daarmee worden dan verschillende combinaties van meervoudige stoornissen in cognitie, stemming of gedrag aangeduid.

Dit heeft als voordeel dat de bezwaren die kleefden aan algemene criteria voor ‘dementie’, geen rol meer spelen. In het verleden waren deze criteria vooral geënt op het klinische beeld van de ziekte van Alzheimer. Daardoor werden stoornissen zoals deze zich voordoen bij bijvoorbeeld cerebrovasculaire aandoeningen of bij frontotemporale dementie, ten onrechte buiten het kader van dementie geplaatst. In de CBO-richtlijn uit 1997 werd op grond van deze overwegingen gekozen voor een zeer ruime omschrijving van een algemeen dementieconcept, waar weer het bezwaar aan kleefde dat veel patiënten met een ernstige affectieve of psychotische stoornis voldeden aan deze criteria. Het brede ‘dementiesyndroom’ heeft in de praktijk onbedoeld vaker als eindpunt dan als startpunt van de differentiële diagnostiek gefunctioneerd.

Met deze nieuwe richtlijn wordt een lans gebroken voor een nosologische benadering bij de diagnostiek. Voordat in specifieke paragrafen zal worden ingegaan op diagnostische criteria voor de verschillende ziektebeelden, is nuancering van deze benadering op twee belangrijke punten noodzakelijk. In de eerste plaats zal het bij individuele patiënten niet altijd mogelijk zijn om één specifieke nosologische entiteit aan te wijzen als verklaring voor de klachten en verschijnselen. Deze moeilijkheid zal zich vooral voordoen bij hoogbejaarde patiënten. Deze groep patiënten vormt het overgrote deel van de patiënten met dementie: circa 75% van de patiënten met dementie is ouder dan 80 jaar, en bovendien is dit een groep patiënten die vaak ondervetegenwoordigd is in wetenschappelijk onderzoek.³ Bij dergelijke patiënten zal men soms genooddakt zijn combinaties van oorzakelijke factoren te benoemen, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer gecombineerd met een vasculaire component, of de ziekte van Parkinson gecombineerd met een vasculaire component.

In de tweede plaats onttrekken ook de vroegste verschijnselen van de verschillende aandoeningen zich vaak aan expliciete diagnostische criteria en daarmee aan een eenduidige classificatie die als basis kan dienen voor verdere begeleiding van patiënt en verzorgers. In dergelijke gevallen past terughoudendheid in het formuleren van nosologische conclusies en is vooral een goede follow-up aangewezen. In late stadia van hersenziekten die dementie veroorzaken of als er sprake is van ernstige comorbiditeit, kan op grond van pragmatische overwegingen eveneens worden afgezien van het streven naar nosologische diagnostiek.

Aanbevelingen

Bij verdenking op dementie dient in principe te worden gestreefd naar nosologische diagnostiek. Daarvoor is vaak verwijzing naar de tweede lijn wenselijk.

Het verdient aanbeveling om bij het stellen van een ziektediagnose de criteria die hiervoor worden gebruikt, expliciet te noemen.

Vergevorderde dementie, hoge leeftijd of ernstige comorbiditeit kunnen argumenten zijn om af te zien van uitgebreide aanvullende diagnostiek gericht op een nosologische diagnose.

Literatuur

1. Consensusrichtlijn Dementie 1997. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 1997.
2. Schoemaker N, Gool WA van. The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research. *Lancet Neurol* 2004;3:627-30.

1.2 Vroege symptomen

Inleiding

Hoe wordt men als (huis)arts geattendeerd op de eerste verschijnselen van ziekten die dementie kunnen veroorzaken? Vaak is het niet de patiënt die klachten uit, maar komen naasten met signalen. Deze verschijnselen worden al dan niet terloops in een consult gemeld. Belangrijk is dat (huis)artsen deze signalen registreren en (in een eventueel later gepland consult) bespreekbaar maken en vervolgens nader onderzoeken. In de allervroegste fasen zijn de symptomen sensitief, maar nogal eens specifiek. Met het verstrijken van de tijd worden symptomen meer specifiek voor de verschillende ziektebeelden.

In een vroeg stadium van alle aandoeningen die uiteindelijk dementie veroorzaken, kunnen patiënten zelf of hun familieleden klachten uiten terwijl er vooralsnog weinig afwijkingen zijn bij onderzoek. Voor die situatie zijn vele diagnostische labels voorgesteld: ‘minimal dementia’, ‘age-associated memory-impairment’, ‘cognitive impairment no dementia’, dysmentia, ‘mild cognitive impairment’. De criteria voor deze diagnostische categorieën lopen enigszins uiteen, maar hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat zij een groep patiënten afgrenzen die heterogeen is: bij sommige patiënten zal sprake zijn van een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer, bij andere patiënten zal uiteindelijk blijken dat de verschijnselen moeten worden toegeschreven aan een andere ziekte, en ook zullen er patiënten zijn bij wie de discrete afwijkingen niet in ernst toenemen. Gezien de onzekerheden ten aanzien van (1) de waarde van de verschillende diagnostische criteria, (2) de variaties in onderliggend neuropathologisch substraat, (3) de exacte prognostische betekenis, en (4) de implicaties voor de behandeling, heeft de werkgroep ervoor gekozen bovengenoemde (ogenschijnlijke) diagnostische entiteiten buiten beschouwing te laten. Vanzelfsprekend betekent dit niet dat de werkgroep de betekenis van ook de vroegste symptomen van de verschillende ziekten die uiteindelijk dementie kunnen veroorzaken, miskent.

Er is geen systematisch onderzoek beschikbaar naar de testkarakteristieken van de verschillende vroege symptomen. Als handreiking voor de praktijk volgt hieronder niettemin een opsomming van vroeg optredende verschijnselen bij dementie, gebaseerd op de expertise van de verschillende leden van de werkgroep. Bij een aantal symptomen wordt een ziektebeeld genoemd waarbij het betreffende verschijnsel relatief frequent in een vroege fase voorkomt.

Veranderingen in cognitieve functies

Achteruitgang van de cognitieve functies kan zich uiten als: geheugenklachten, lichte geheugenstoornissen, detailverlies in het herinneren, oordeels- en kritiekstoornissen, traagheid in handelen en denken (vasculaire dementie, wittestofpathologie, dementie bij ziekte van Parkinson (ZvP)/dementie met Lewy Bodies (DLB)), overzichtsverlies, moeite met complexe handelingen en taken, verdwalen, minder vloeiende spraak (FTD), visuele hallucinaties (dementie bij ZvP/DLB/cave delirium), paniecreacties bij demaskerende gebeurtenissen zoals vakantie of ziekte van partner, delirium bij acute ziekte.

Veranderingen in gedrag en stemming

Vroege signalen van veranderingen in gedrag of stemming zijn: onzekerheid, angst, depressieve klachten, prikkelbaarheid, afhankelijk gedrag, initiatief- en interesseverlies, terugtrekken uit sociale activiteiten, aspecifieke lichamelijke klachten, verwaarlozing zich uitend in verminderde aandacht voor uiterlijk, vermindering van zelfzorg en maaltijdbereiding, gewichtverlies, verruwing van de omgangsvormen leidend tot problemen op sociaal vlak (frontotemporale dementie (FTD)).

Symptomen bij onderzoek en observatie

Vroege symptomen die waarneembaar zijn bij onderzoek: 'head turning sign', dat wil zeggen steunen op een informant bij de anamnese, bagatelliseren van geheugenproblemen, desoriëntatie, geheugenstoornissen, stoornissen in de motoriek: loopstoornissen, evenwichtsproblemen (vasculaire dementie, wittestofpathologie, dementie bij ZvP/DLB), overgevoeligheid voor antipsychotica (dementie bij ZvP/DLB).

Aanbeveling

Men dient, juist in de huisartspraktijk, aandacht te hebben voor vroege symptomen van ziekten die dementie veroorzaken, zodat de herkenning wordt bevorderd.

1.3 Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie in de westerse bevolking. Het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer is van belang omdat verschillende vormen van medicamenteuze behandeling specifiek voor deze ziekte geregistreerd zijn. Het bepalen van de grens tussen de ziekte van Alzheimer (ZvA) en normale veroudering is echter niet altijd eenvoudig. Zowel de neuropathologische als neuropsychologische kenmerken bij patiënten verschillen niet in kwalitatieve zin, maar in kwantitatieve zin van controlepopulaties. Hierdoor bestaan er zowel meerdere neuropathologische als meerdere klinische criteria voor ZvA. In deze richtlijn worden allereerst klinische criteria voor ZvA besproken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn diverse klinische criteria voor het stellen van de diagnose ZvA. De meest gebruikte zijn: DSM III-R¹, DSM IV², ICD-10³, NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and the Alzheimer's Disease and Related Disorder Association*),⁴ en CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*).⁵ Alle genoemde sets van criteria hanteren een combinatie van:

- klinische syndromale diagnose dementie (zonder expliciete verwijzing naar bepaalde diagnostische criteria);

- criteria die betrekking hebben op de aard van de cognitieve stoornissen (geheugen en andere zoals taal, gnosis, praxis, abstractie- en oordeelsvermogen);
- start (niet plotseling) en beloop (sluipend);
- beperkingen ten aanzien van het uitvoeren van (instrumentele) taken van het dagelijks leven;
- uitsluitingscriteria voor delirium en andere stoornissen van bewustzijn, alsmede uitsluiting van andere hersen- of systemische ziekten die de symptomatologie kunnen verklaren. De classificaties verschillen in de detaillering van deze exclusiecriteria.

De CERAD- en de NINCDS-ADRDA-classificatie maken een onderscheid naar waarschijnlijkheid van de diagnose: 'mogelijk', 'waarschijnlijk' en 'zeker' ZvA, waarbij voor de laatstgenoemde diagnose neuropathologisch onderzoek is vereist. Enkele classificaties doen tevens een uitspraak over persoonlijkheidsveranderingen of bijkomende psychiatrische symptomen.

De NINCDS-ADRDA stelt als enige dat ZvA kan worden vastgesteld bij patiënten met een leeftijd tussen 40 en 90 jaar. Deze NINCDS-ADRDA-leeftijdsrestrictie betekent dat men veronderstelt dat ZvA niet onder de 40 jaar voorkomt en dat deze boven de 90 jaar niet meer betrouwbaar is vast te stellen door de groeiende overlap met 'normale' veroudering. De criteria worden verondersteld hun diagnostische waarde te verliezen (ten aanzien van constructvaliditeit, sensitiviteit en specificiteit).

Een voordeel van de NINCDS-ADRDA-criteria is voorts dat voor de categorie 'mogelijk' ZvA combinaties met andere ziektebeelden kunnen worden omschreven. In de praktijk zal deze optie vaak moeten worden gebruikt.

Bovendien is vanuit een alledaags klinisch perspectief het maken van een onderscheid tussen 'mogelijk' en 'waarschijnlijk' ZvA goed bruikbaar. Overigens blijkt er geen verschil in ziektebeloop te bestaan tussen patiënten met 'mogelijk' of 'waarschijnlijk' ZvA.⁶

De validiteit van diagnostische criteria is bestudeerd in onderzoeken met neuropathologisch onderzoek als gouden standaard en in onderzoeken die de criteria onderling vergelijken. Vergelijking van de criteria onderling toont dat er duidelijke verschillen bestaan.⁷

Vergelijking van de klinische met de neuropathologische criteria is voor de NINCDS-ADRDA-criteria methodologisch het best uitgevoerd. Van de patiënten met een klinische diagnose 'waarschijnlijk' ZvA blijkt 38-100% aan de PA-criteria te voldoen.⁸⁻¹⁰ Als er sprake is van alleen ZvA-neuropathologie ('pure ZvA'), varieert de sensitiviteit van de NINCDS-ADRDA-diagnose 'waarschijnlijk' ZvA van 49 tot 88%^{8,10} en de specificiteit van 47 tot 100% bij PA-onderzoek.^{8,11} De totale diagnostische accuratesse (het percentage patiënten met wel of niet een klinische diagnose ZvA die ook voldoen aan de neuropathologische criteria voor het wel en niet hebben van ZvA) varieert voor de categorieën 'mogelijk' én 'waarschijnlijk' ZvA tussen 78 en 88%.¹² Helaas sluiten de NINCDS-ADRDA-criteria voor 'waarschijnlijk' ZvA en die voor frontotemporale dementie elkaar niet volledig uit.¹³

In onderzoek naar de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid scoren de NINCDS-ADRDA-criteria het best met een interbeoordelaarsbetrouwbaarheidskappa van 0,51 tot 0,62, zowel voor de

diagnosen ‘mogelijk’ en ‘waarschijnlijk’ ZvA.¹⁴⁻¹⁶ Deze interbeoordelaarsovereenstemming voor beide ZvA-categorieën samen is voor NINCDS-ADRDA-criteria beter dan voor de DSM IV-ZvA-criteria.¹⁵

Samengevat kan worden gesteld dat de NINCDS-ADRDA-criteria beschikken over een redelijke tot goede validiteit en een redelijke tot goede interbeoordelaarsovereenstemming. De specificiteit voor het vaststellen van pure ZvA-neuropathologie blijkt echter matig tot slecht, waarbij drie goed uitgevoerde onderzoeken voor de diagnose ‘waarschijnlijk’ ZvA een specificiteit van 47-54% vonden^{11,17,18} en voor de diagnosen ‘waarschijnlijk’ én ‘mogelijk’ ZvA samen slechts tussen 32 en 41%.^{11,17} Het gebruik van gecomputeriseerde systemen waarin de NINCDS-ADRDA-criteria zijn ingevoerd, kan de validiteit en betrouwbaarheid aanzienlijk vergroten.¹⁹

Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat de diagnostische criteria van NINCDS-ADRDA voor de ziekte van Alzheimer (met gebruik van zowel de criteria voor ‘waarschijnlijk’ als ‘mogelijk’ ZvA) een goede betrouwbaarheid en validiteit hebben.
	A2 Jobst 1998 ⁸ ; Galasko 1994 ¹¹ ; Kukull 1990 ¹⁵ ; Blacker 1994 ¹⁴
	B Klatka 1997 ¹⁰ ; Farrer 1994 ¹⁶ ; Victoroff 1995 ¹⁷
	C Varma 1999 ¹³ ; Wade 1987 ¹⁸

Overige overwegingen

Uit de systematische analyse van de literatuur bleek dat geen van de genoemde sets van criteria is onderzocht met behulp van zogenoemd kosteneffectiviteits- of implementatie-onderzoek. Beoordeling van de doelmatigheid en toepasbaarheid kan dus geen rol spelen bij de keuze voor één van de criteria. In de klinische praktijk en in wetenschappelijk onderzoek zijn de DSM IV- en de NINCDS-ADRDA-criteria het meest ingeburgerd. Deze hebben daarmee een voorsprong in de mogelijkheden voor implementatie.

Er bestaat binnen de werkgroep een duidelijke voorkeur voor het gebruik van NINCDS-ADRDA. Dit betekent een wijziging ten opzichte van de consensusrichtlijn *Dementie* (1997), waarin de DSM IV-criteria werden gehanteerd. Aan deze wijziging ligt bewijsvoering op het eerste niveau ten grondslag (meerdere goed uitgevoerde, prospectieve klinische onderzoeken), waarbij ook vergelijkingen tussen de criteria zijn uitgevoerd. Bovendien zijn alle onderzoeken naar de effectiviteit van geneesmiddelen bij de ziekte van Alzheimer uitgevoerd met de NINCDS-ADRDA-criteria.

De criteria voor een ‘zekere’ diagnose van Alzheimer zijn klinisch maar in beperkte mate bruikbaar, namelijk bij die groep patiënten bij wie de resultaten van neuropathologisch onderzoek in overeenstemming zijn met de klinische diagnose.

In theoretisch opzicht en in de klinische praktijk is ‘mogelijk’ ZvA (volgens NINCDS-ADRDA) een goed bruikbare categorie bij patiënten boven 90 jaar en bij patiënten met comorbiditeit, die mogelijk een rol speelt bij de stoornissen. Beide categorieën nemen aanzienlijk toe door de vergrijzing, maar ook door toegenomen gebruik van hulponderzoek (bijvoorbeeld beeldvormend onderzoek waarbij cerebrovasculaire comorbiditeit aan het licht komt). Een diagnosecategorie ‘gemengde dementie’²⁰ wordt daarmee overbodig en de diagnose ‘waarschijnlijk’ ZvA wordt een diagnose per exclusionem die beoogt de patiënten met een pure ZvA-neuropathologie te identificeren.

Aanbevelingen

Voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer dienen de diagnostische criteria van NINCDS-ADRDA te worden gebruikt, waarbij de mate van diagnostische zekerheid dient te worden benoemd (‘waarschijnlijk’ of ‘mogelijk’).

In plaats van de term ‘gemengde dementie’ wordt gebruikgemaakt van combinaties van de diagnose ‘mogelijk’ ziekte van Alzheimer volgens de NINCDS-ADRDA-criteria en andere diagnosen die de dementie mede verklaren.

Diagnostische NINCDS-ADRDA-criteria voor de ziekte van Alzheimer (*Neurology* 1984;34:939-44)

- I. De criteria voor de klinische diagnose ‘WAARSCHIJNLIJK’ ziekte van Alzheimer omvatten:
 - Dementie als vastgesteld door middel van klinisch onderzoek en gedocumenteerd met de MMSE of vergelijkbaar onderzoek*:
 - stoornissen in minstens twee cognitieve domeinen
 - progressieve stoornissen in het geheugen en andere cognitieve functies
 - bewustzijn normaal
 - Begin tussen 40 en 90 jaar, meestal na 65e jaar
 - Geen algemeen lichamelijke of neurologische ziekten die progressieve stoornissen van het geheugen en cognitie kunnen veroorzaken
- II. De diagnose ‘WAARSCHIJNLIJK’ ziekte van Alzheimer wordt gesteund door:
 - Progressieve verslechtering van specifieke cognitieve functies zoals de taal (afasie), doelgericht handelen (apraxie) en perceptie (agnosie)
 - Stoornissen in de uitvoering van dagelijkse activiteiten en gedragsveranderingen
 - Positieve familieanamnese, vooral indien neuropathologisch bevestigd
 - Resultaten van laboratoriumonderzoek:
 - normale liquorsamenstelling (cellen, eiwit, glucose)
 - normaal EEG of aspecifieke afwijkingen zoals vertraging
 - atrofie op CT/MRI met toename bij herhaling van het onderzoek

III. Klinische verschijnselen die consistent zijn met de diagnose 'WAARSCHIJNLIJK' ziekte van Alzheimer, na uitsluiting van andere oorzaken van dementie:

- Plateau(s) in ziekteprogressie
- Bijkomende symptomen zoals depressie, slapeloosheid, incontinentie, wanen, hallucinaties, catastrofale verbale, emotionele of lichamelijke uitbarstingen, stoornissen in seksueel gedrag, gewichtsverlies
- Verhoging tonus, myoclonus, loopstoornissen, speciaal in late stadia van de ziekte
- Insulten eveneens in late stadia van de ziekte
- Normale CT/MRI

IV. Kenmerken die de diagnose 'WAARSCHIJNLIJK' ziekte van Alzheimer onzeker of onwaarschijnlijk maken zijn:

- Plotseling begin
- Focale neurologische afwijkingen zoals hemiparese, sensibiliteitsafwijkingen, gezichtsveldafwijkingen, coördinatiestoornissen vroeg in de ziekte, en
- Insulten of loopstoornissen vroeg in de ziekte

V. Klinische diagnose 'MOGELIJK' ziekte van Alzheimer:

- Dementie (zie boven) zonder andere neurologische, psychiatrische of algemeen lichamelijke afwijkingen die dementie kunnen veroorzaken en bij variaties in het debuut, klinische presentatie of het beloop
- In aanwezigheid van een algemeen lichamelijke of andere hersenaandoening die dementie kan veroorzaken maar niet geacht wordt de oorzaak van de dementie te zijn
- Dient te worden gebruikt bij onderzoek indien een enkelvoudige, geleidelijk progressieve ernstige cognitieve stoornis wordt vastgesteld zonder andere aanwijsbare oorzaak

VI. Criteria voor diagnose 'ZEKER' ziekte van Alzheimer:

- Klinische criteria voor 'WAARSCHIJNLIJK' ziekte van Alzheimer
- Neuropathologische afwijkingen consistent met diagnose na biopsie of obductie

VII. Bij classificatie van ziekte van Alzheimer voor onderzoeksdoeleinden dienen kenmerken te worden gespecificeerd waarmee relevante subtypen kunnen worden onderscheiden, zoals:

- Familiair karakter
- Begin voor 65e jaar
- Trisomie 21
- Relevante comorbiditeit zoals ziekte van Parkinson

* In de oorspronkelijke publicatie wordt hieraan toegevoegd 'and confirmed by neuropsychological examination'. In de toelichting op dit criterium wordt echter weer een veel lossere formulering gebruikt: 'Neuropsychological examination may provide additional information...'. Dit is voor de werkgroep de reden geweest om het neuropsychologisch onderzoek in deze richtlijn niet als verplichting in de diagnostische criteria op te nemen.

Literatuur

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Revised 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. World Health Organisation. International classification of diseases. 9th ed. Geneva: WHO, 1992.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
5. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Belle G van, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-65.
6. Villareal DT, Grant E, Miller JP, Storandt M, McKeel DW, Morris JC. Clinical outcomes of possible versus probable Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:661-7.
7. Ransmayr G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer type-comparison of clinical classifications. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:79-90.
8. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr* 1998;10:271-302.
9. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;44:461-6.
10. Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1996;53:35-42.
11. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, Wiederholt W, Masliah E, Terry R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888-95.
12. Burns A, Luthert P, Levy R, Jacoby R, Lantos P. Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *BMJ* 1990;301:1026.
13. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:184-8.
14. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol* 1994;51:1198-204.
15. Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-9.
16. Farrer LA, Cupples LA, Blackburn S, Kiely DK, Auerbach S, Growdon JH, et al. Interrater agreement for diagnosis of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Neurology* 1994;44:652-6.
17. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SA, Chui HC. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatr* 1995;152:1476-84.
18. Wade JP, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987;44:24-9.
19. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani S, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:170-80.
20. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1431-8.

1.4 Vasculaire dementie

Bij het formuleren van criteria voor vasculaire dementie (VaD) spelen dezelfde problemen een rol als bij de ziekte van Alzheimer: afgrenzing ten opzichte van zeer oude personen (> 85 jaar) zonder dementie is moeilijk evenals ten opzichte van patiënten met comorbiditeit van andere aard.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn diverse klinische criteria voor de diagnose VaD. De meest gebruikte zijn: DSM IV,¹ ICD-10,² NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke en Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*),³ HIS (*Hachinski Ischemic Score criteria*),⁴ en ADDTC (*Alzheimer's Disease and Diagnostic Criteria*).⁵ In sommige van deze classificaties worden 'dementie', 'cerebrovasculaire laesies' en de wijze waarop een relatie tussen beide kan worden vastgesteld, niet gedefinieerd. Alleen in de NINDS-AIREN-criteria worden verschillende typen vasculaire laesies gespecificeerd: corticaal (door infarcering of bloeding), wittestoflaesie (subcorticaal) en combinaties van beide. In NINDS-AIREN worden criteria voor deze laesies geoperationaliseerd (zie kader *Diagnostische NINDS-AIREN-criteria*). Toepassing van de klinische criteria leidt tot classificatie als 'waarschijnlijk' of 'mogelijk' vasculaire dementie. Voor de diagnose 'zeker' VaD moeten de resultaten van neuropathologisch onderzoek consistent zijn met het klinisch beeld. De NINDS-AIREN-criteria verdienen in theoretisch opzicht de voorkeur voor gebruik als criteria voor VaD.

Toepassing van de verschillende criteria leidt tot grote verschillen in de diagnostiek.^{6,7} In een groep van 167 patiënten werd VaD vastgesteld bij 45 patiënten volgens DSM IV, bij 22 volgens ICD-10, bij 12 volgens NINDS-AIREN en bij 23 volgens ADDTC. Slechts vijf patiënten bleken volgens alle criteria te voldoen aan de diagnose VaD.⁷ Vergelijking van de klinische met neuropathologische criteria is voor zowel NINDS-AIREN als ADDTC uitgevoerd. De sensitiviteit van de NINDS-AIREN-criteria bleek in een serie van 112 patiënten bij wie neuropathologisch onderzoek werd uitgevoerd, 58% te zijn en de specificiteit 80%.⁸ De ADDTC-criteria identificeerden 54% van de gevallen waarbij de vasculaire component een belangrijke rol speelde, terwijl de NINDS-AIREN-criteria slechts 29% identificeerden.⁸ De NINDS-AIREN-criteria zijn specifiek, vooral voor het uitsluiten van Alzheimer-pathologie. Deze conclusies worden bevestigd in klinisch-pathologisch onderzoek waarin volgens ADDTC-criteria de volgende waarden werden gevonden voor de sensitiviteit/specificiteit: 0,25/0,91 (waarschijnlijk VaD) en 0,70/0,78 (mogelijk VaD).⁹ Voor de NINDS-AIREN-criteria werden de volgende sensitiviteit en specificiteit gevonden: 0,20/0,93 (waarschijnlijk VaD) en 0,55/0,84 (mogelijk VaD). Bij de criteria voor 'mogelijk' VaD is de tijdsrelatie tussen het optreden van vasculaire schade en dementie losgelaten, waardoor de sensitiviteit veel hoger is en ook patiënten bij wie andere factoren eveneens een rol spelen, worden geïdentificeerd. De betrouwbaarheid van de neuropathologische criteria is niet goed onderzocht.

De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid is onderzocht voor een aantal criteria. Deze is van NINDS-AIREN matig tot goed, met een interbeoordelaarsbetrouwbaarskappa van 0,46

tot 0,72,¹⁰ hetgeen beter is dan voor toepassing van de ADDTC-criteria.¹¹

Voor betrouwbare toepassing van de NINDS-AIREN-criteria is echter medisch-specialistische ervaring vereist. Beoordelaars met een ruime klinische ervaring en training komen ook in Nederlands onderzoek tot een goede betrouwbaarheid (kappa = 0,62).¹² De betrouwbaarheid van de NINDS-AIREN-criteria blijkt veel lager voor onervaren klinici (kappa = 0,17).

Aangezien geen van de genoemde sets criteria is onderzocht met behulp van kosteneffectiviteits- of implementatieonderzoek, ontbreekt een kwantitatieve analyse van de verschillen op deze gronden. Doelmatigheid en toepasbaarheid kunnen dus geen rol spelen bij de keuze voor één van de systemen. De mogelijkheden voor implementatie van de verschillende sets criteria lopen uiteen. Alleen toepassing van de NINDS-AIREN-criteria vereist beeldvorming van de hersenen en training in beoordeling, hetgeen gepaard zal gaan met hogere kosten. In Nederland zal dit in de ambulante zorg voor ouderen waarschijnlijk lang niet altijd haalbaar zijn. De NINDS-AIREN- (en ADDTC-)criteria vereisen medisch-specialistische kennis en vragen bovendien kwantitatieve beoordeling van wittestofschade. Er zijn klinische beoordelingsschalen beschikbaar die de NINDS-AIREN-criteria beter implementeerbaar maken.¹³ Hiermee zijn de NINDS-AIREN- noch de ADDTC-criteria eenvoudig toepasbare diagnostische criteria. DSM IV-criteria zijn gemakkelijker toepasbaar, maar worden gekenmerkt door een geringe specificiteit en matige sensitiviteit waar het gaat om uitsluitend door vasculaire schade veroorzaakte dementie. Goede beoordeling van de bijdrage van vasculaire schade aan dementie vraagt om medisch-specialistische expertise. De NINDS-AIREN-criteria zullen in de toekomst worden herzien met als doel de mogelijkheden voor operationalisatie te verbeteren.

Conclusies

Niveau 2	De NINDS-AIREN-criteria voor de diagnostiek van 'waarschijnlijk' en 'mogelijk' vasculaire dementie zijn in voldoende mate valide. A2 Wetterling 1996 ⁷ ; Gold 1997 ⁸ ; Gold 2002 ⁹ B Van Straaten 2003 ¹² ; Chui 2000 ¹¹
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid voor de NINDS-AIREN-criteria matig tot goed is: een interbeoordelaarsbetrouwbaarskappa van 0,46 tot 0,72. C Lopez 1994 ¹⁰

Overige overwegingen

De categorie 'mogelijk' VaD biedt de mogelijkheid om de frequent voorkomende gemengde vasculaire en Alzheimer-pathologie bij oudere patiënten te benoemen. Bij deze patiënten is vaak geen tijdsrelatie meer vast te stellen tussen vasculaire schade bij beeldvormend onderzoek ('silent infarction') en de cognitieve achteruitgang. Daarmee wordt de diagnose

‘waarschijnlijk’ VaD (NINDS-AIREN) ook een diagnose die beoogt de patiënten met pure VaD-pathologie te identificeren en ZvA-pathologie uit te sluiten. Dit laatste lukte in de ‘case’-serie van Gold in 91% van de gevallen.⁸

‘Mogelijk’ VaD volgens NINDS-AIREN wordt zo de diagnose voor de patiënten met vasculaire comorbiditeit die bijdraagt tot de dementie.¹⁴ Bij deze laatste categorie patiënten kunnen naast mogelijke VaD dus ook andere mogelijke of waarschijnlijke dementiediagnosen worden gesteld (afhankelijk van die specifieke criteria). Een diagnosecategorie ‘gemengde dementie’ wordt daarmee overbodig.¹⁵

Aanbevelingen

Voor het stellen van de diagnose vasculaire dementie dienen de diagnostische criteria van NINDS-AIREN te worden gebruikt.

De werkgroep raadt aan in plaats van de term ‘gemengde dementie’ gebruik te maken van de combinaties van de diagnose ‘mogelijk vasculaire dementie’ volgens NINDS-AIREN-criteria en andere diagnosen die de dementie mede verklaren.

Diagnostische NINDS-AIREN-criteria voor vasculaire dementie (Neurology 1993;43:250-60)

De criteria voor ‘WAARSCHIJNLIJK’ vasculaire dementie omvat alle volgende elementen:

- I. *Dementie*: achteruitgang ten opzichte van een oorspronkelijk niveau van cognitief functioneren gekenmerkt door geheugenstoornissen en stoornissen in op zijn minst twee andere cognitieve domeinen (oriëntatie, aandacht, taal, visuospatieële functies, rekenen, uitvoerende functies, praxis, abstraherend vermogen, oordeelsvermogen) aanleiding gevend tot stoornissen in het dagelijkse functioneren die niet kunnen worden toegeschreven aan alleen de lichamelijke beperkingen na een beroerte
- II. *Cerebrovasculaire ziekte* gedefinieerd als combinatie van:
 1. Focale afwijkingen zoals een hemiparese, centrale facialis, Babinski, sensibele afwijkingen, hemianopsie, dysartrie, als uiting van een beroerte (al dan niet gecombineerd met aanwijzingen voor een beroerte in de voorgeschiedenis)
 2. Vasculaire laesie op CT of MRI:
 - a. multipele corticale herseninfarcten, of
 - b. enkelvoudig strategisch gelokaliseerd infarct (gyrus angularis, thalamus, frontobasaal of in stroomgebied van arteria cerebri anterior of posterior), of
 - c. multipele lacunes in basale kernen of witte stof, of
 - d. uitgebreide periventriculaire laesies
- III. Relatie tussen de dementie en cerebrovasculaire ziekte zoals kan worden afgeleid of blijkt uit:
 1. Dementie drie maanden of korter na een klinisch manifeste beroerte, of
 2. Plotselinge achteruitgang in cognitieve functies, of
 3. Stapsgewijze verslechtering

- IV. De volgende klinische kenmerken zijn verenigbaar met de diagnose ‘WAARSCHIJNLIJK’ vasculaire dementie:
 1. In vroege fase van de ziekte: loopstoornissen, valpartijen en urine-incontinentie zonder urologische afwijkingen
 2. Pseudo-bulbaire verlamming
 3. Persoonlijke veranderingen, abulie, depressie, emotionele ontrekking, of andere subcorticale stoornissen zoals vertraging van de psychomotoriek en stoornissen in de uitvoerende functies
- V. De volgende klinische kenmerken zijn niet verenigbaar met de diagnose ‘WAARSCHIJNLIJK’ vasculaire dementie:
 1. Bewustzijnsstoornissen, delirium, psychose, ernstige afasie of ernstige stoornissen in sensomotoriek die neuropsychologisch onderzoek onmogelijk maken, of algemeen lichamelijke aandoeningen en andere hersenziekten (zoals de ziekte van Alzheimer) die de stoornissen in geheugen en cognitieve functies kunnen verklaren
 2. Geheugenstoornissen als vroeg symptoom
 3. Progressieve verslechtering van het geheugen
 4. Transcorticale afasie, apraxie, agnosie, in afwezigheid van vasculaire laesie als oorzaak van dergelijke symptomen
 5. Afwezigheid van focale neurologische afwijkingen
 6. Afwezigheid van cerebrovasculaire laesies op CT of MRI

Klinische criteria voor de diagnose ‘MOGELIJK’ vasculaire dementie:

- I. Dementie (zie boven) in combinatie met focale neurologische afwijkingen
- II. Bij:
 - a. Ontbreken van CT of MRI
 - b. Afwezigheid van duidelijke relatie in de tijd tussen dementie en beroerte
 - c. Geleidelijk begin, plateau of verbetering van cognitieve stoornissen in aanwezigheid van cerebrovasculaire ziekte

Klinische criteria voor de diagnose ‘ZEKER’ vasculaire dementie:

- I. Klinische criteria voor ‘WAARSCHIJNLIJK’ vasculaire dementie
- II. Neuropathologische aanwijzingen voor cerebrovasculaire ziekte
- III. Afwezigheid van neurofibrillaire degeneratie en neuritische plaques boven het niveau dat voor de leeftijd kan worden verwacht
- IV. Afwezigheid van andere afwijkingen die dementie kunnen veroorzaken
De term ‘ziekte van Alzheimer met cerebrovasculaire ziekte’ dient te worden gebruikt om patiënten te karakteriseren die voldoen aan criteria voor ‘MOGELIJK’ ziekte van Alzheimer die eveneens klinische of neuroradiologische aanwijzingen hebben voor relevante cerebrovasculaire ziekte.

Relevante radiologische laesies geassocieerd met ‘waarschijnlijk VaD’ (Román, 1993):

Topografie: er zijn een of meer van de volgende combinaties aanwezig:

- ‘Large vessel’-laesies:
 - bilateraal in verzorgingsgebied a. cerebri anterior
 - verzorgingsgebied a. cerebri posterior van de dominante hemisfeer; inclusief paramediane laesies in thalamus en laesies in inferieure mediale temporale kwab
 - associatiegebieden van de dominante hemisfeer, pariëtotemporaal, temporo-occipitaal (inclusief gyrus angularis)
 - waterscheidingsgebieden van de dominante hemisfeer: superior-frontaal, pariëtaal

- 'Small vessel'-laesies:
 - lacunes in basale ganglia en frontale witte stof
 - uitgebreide periventriculaire wittestofafwijkingen
 - bilaterale thalamuslaesies

Ernst: de bovengenoemde laesies zijn van voldoende ernst en voldoen aan een of meer van de volgende criteria:

- 'Large vessel'-laesie in de dominante hemisfeer
- Bilaterale 'large-vessel'-hemisfeerischemie
- Leuko-encefalopathie ten minste 25% van de witte stof omvattend

Literatuur

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. World Health Organisation. International classification of diseases. 10th ed. Geneva: WHO, 1993.
3. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research onderzoeken. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
4. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Boulay GH du, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-7.
5. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):473-80.
6. Ransmayr G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer type-comparison of clinical classifications. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:79-90.
7. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996;27:30-6.
8. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao C Jr, Herrmann FR, Mulligan R, Michel JP, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997;49:690-4.
9. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof PR, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiat* 2002;159:82-7.
10. Lopez OL, Larumbe MR, Becker JT, Rezek D, Rosen J, Klunk W, et al. Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994;44:1240-5.
11. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000;57:191-6.
12. Straaten EC van, Scheltens P, Knol DL, Buchem MA van, Dijk EJ van, Hofman PA, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003;34:1907-12. Epub 2003 Jul 10.
13. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol* 1997;37:95-9.
14. Vermeer SE, Prins ND, Heijer T den, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
15. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1431-8.

1.5 Frontotemporale dementie

Inleiding

Bij frontotemporale dementie (FTD) staan veranderingen in het gedrag op de voorgrond; dit in tegenstelling tot de ziekte van Alzheimer, waarbij juist vroegtijdige geheugenstoornissen centraal staan. Veranderingen in sociaal en persoonlijk gedrag bij FTD zijn vaak de eerste klinische symptomen, en geheugenstoornissen treden pas laat in ziektebeloop op. De klinische verschijnselen ontstaan als gevolg van bilaterale degeneratie van de frontotemporale structuren. Bij een focaal en asymmetrisch patroon van frontotemporale degeneratie kunnen de veranderingen lange tijd beperkt blijven tot taalfuncties met behoud van andere frontale functies. Afhankelijk van de aard van de taalstoornissen kan een onderscheid worden gemaakt tussen progressieve afasie en semantische dementie. Gezien het zeldzame karakter van deze klinische syndromen zal de bespreking over de criteria van FTD zich beperken tot de variant die wordt gekenmerkt door probleemgedrag. FTD wordt vaak voor het 65^e jaar manifest en heeft bij 40% een familiair karakter.

Wetenschappelijke onderbouwing

In 1994 hebben verschillende onderzoeksgroepen klinische en neuropathologische criteria voorgesteld voor de diagnostiek van FTD.¹ Deze Manchester-Lund-criteria vormden de basis voor een latere internationale consensus over diagnostische criteria voor FTD.² Meer recentelijk heeft een werkgroep in de Verenigde Staten eveneens richtlijnen gegeven voor de klinische diagnostiek voor FTD.³ Al deze richtlijnen benadrukken het belang van de herkenning van vroegtijdige veranderingen in gedrag en persoonlijkheid bij FTD.

Het concept van FTD berust op een syndromale ordening van klinische symptomen die alle het gevolg zijn van progressieve degeneratie van de frontotemporale structuren, maar de neuropathologische veranderingen zijn heterogeen van aard en worden waarschijnlijk veroorzaakt door verschillende ziekteprocessen. De meest bekende daarvan is de ziekte van Pick. Historisch gezien heeft de frontale variant van de ziekte van Pick het onderzoek naar FTD bepaald. Het klinisch onderzoek en de ontwikkeling van het concept zijn vooral gericht op differentiatie van FTD van andere vormen van preseniele dementie, zoals de ziekte van Alzheimer.

De Manchester-Lund-criteria zijn geëvalueerd aan de hand van enkele honderden patiënten. Bij ruim 60 patiënten is ook neuropathologisch onderzoek verricht. In een retrospectief onderzoek met de neuropathologische afwijkingen als gouden standaard zijn de interbeoordeelaarsbetrouwbaarheid en de validiteit van de diagnostische consensuscriteria voor FTD (Manchester-Lund-criteria) bestudeerd.⁴ De kappa voor de klinische criteria van FTD was met 0,75 goed. De specificiteit en de sensitiviteit waren beide 97%. De diagnostische betrouwbaarheid van de kernsymptomen van de Manchester-Lund-groep en de internationale consensuswerkgroep is bestudeerd in een retrospectief onderzoek waarbij de klinische gegevens van 30 patiënten met door autopsie bewezen FTD werden vergeleken met 30

ZvA-patiënten.⁵ De stoornissen in sociaal functioneren en gedrag tezamen met verlies van inzicht bleken beide aandoeningen van elkaar te differentiëren. Taalstoornissen werden in beide groepen gevonden. Een vragenlijst waarin deze kenmerken waren verwerkt, bleek bruikbaar bij de differentiatie van FTD van ZvA en van cognitieve stoornissen op basis van een depressie. Vermindering van initiatief en inzicht lijkt bij FTD eerder op te treden dan verandering in gedrag of affect.⁶ Bij onderzoek naar de prevalentie van stemmings- en gedragsveranderingen bij FTD- en ZvA-patiënten door middel van informatie van zorgverleners werd gevonden dat stereotiep gedrag en disinhibitie beide groepen onderscheidde, maar dat stemmingsveranderingen in gelijke mate aanwezig waren.⁷ In een onderzoek naar de validiteit van Manchester-Lund-criteria bij FTD-patiënten (met frontale SPECT-afwijkingen) en ZvA-patiënten werd gevonden dat intacte ruimtelijke oriëntatie en praxis bij FTD bruikbaar zijn bij het maken van een onderscheid.⁸ Uit gevalbeschrijvingen blijkt dat opvallende gedragsveranderingen al langere tijd aanwezig kunnen zijn voordat neuropsychologische tests en neurologisch onderzoek (SPECT, MRI) afwijkingen laten zien.⁹ In een evaluatie van de NINCDS-ADRDA-criteria werd na neuropathologisch onderzoek gevonden dat het merendeel van de FTD-patiënten (20 van de 26) bij de eerste klinische diagnostische beoordeling voldeed aan de NINCDS-ADRDA-criteria voor de ziekte van Alzheimer.¹⁰

Conclusie

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat de Manchester-Lund-criteria en de meer recente criteria van de internationale consensusgroep (Neary, 1998) betrouwbaar en valide zijn voor het maken van een onderscheid tussen preseniele vormen van FTD en van ZvA.</p> <p>Vroeg in het ziektebeloop optredende veranderingen in het sociale functioneren, probleemgedrag, verlies van inzicht en afwezigheid van geheugenstoornissen zijn van belang bij de differentiatie tussen FTD en ZvA.</p> <p><i>B Neary 1998²; Lopez 1999⁴</i></p>
----------	---

Overige overwegingen

FTD komt op relatief jonge leeftijd voor, en daarom is het onderscheid met andere vormen van preseniele dementie van belang. Onderzoek naar de diagnostische betrouwbaarheid van de consensuscriteria voor FTD heeft zich vooral gericht op het onderscheid tussen FTD en ZvA. Bij gebruik van de consensuscriteria blijken vooral de kernsymptomen betrouwbaar te zijn voor het maken van dit onderscheid. Bij toepassing van de consensuscriteria voor FTD is het van belang dat deze vooral zijn getoetst bij preseniele vormen van dementie en dat de evaluatie plaatsvond in gespecialiseerde centra, bij geselecteerde patiënten.

Onderzoek naar de bruikbaarheid bij niet-geselecteerde groepen patiënten met een hogere gemiddelde leeftijd is niet verricht. Er zijn geen gegevens over de betrouwbaarheid ten aanzien van de afgrenzing ten opzichte van psychiatrische ziektebeelden op hogere leeftijd ('late onset'-schizofrenie en depressie), Parkinson-dementie, dementie met Lewy Bodies of vasculaire dementie.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt gebruik van de criteria van de internationale consensusgroep aan voor het maken van een onderscheid tussen preseniele vormen van FTD en ZvA.

Klinische diagnostische kenmerken van frontotemporale dementie

(*Neurology 1998;51:1546-54*)

Karakterveranderingen en veranderingen in sociaal functioneren zijn de belangrijkste kenmerken bij het begin en in de loop van de ziekte. Instrumentele functies, zoals perceptie, visuoconstructie, praxis en geheugen, zijn intact of relatief ongestoord.

- I. Diagnostische kernsymptomen:
 - a. Sluipend begin en geleidelijke progressie
 - b. Achteruitgang in sociaal functioneren vroeg in de ziekte
 - c. Stoornis in regulatie van gedrag vroeg in de ziekte
 - d. Emotionele vervlakking vroeg in de ziekte
 - e. Verlies van inzicht vroeg in de ziekte
- II. Ondersteunende diagnostische kenmerken:
 - a. Gedragsafwijkingen:
 1. Afname persoonlijke hygiëne en verzorging
 2. Mentale rigiditeit en gebrek aan flexibiliteit
 3. Afleidbaarheid en onvermogen taken vol te houden
 4. Hyperoraliteit en veranderingen in eetpatroon
 5. Perseveratief en stereotiep gedrag
 6. Utilisatiegedrag
 - b. Spraak en taal:
 1. Veranderingen in de spraak:
 - minder spontaan en spaarzaam
 - spreekdrang
 2. Stereotypieën
 3. Echolalie
 4. Perseveraties
 5. Mutisme
 - c. Afwijkingen bij lichamelijk onderzoek:
 1. Primitieve reflexen
 2. Incontinentie
 3. Akinesie, rigiditeit, tremor
 4. Hypotensie en instabiele bloeddruk
- III. Aanvullend onderzoek:
 - a. Neuropsychologisch onderzoek: stoornissen in frontale functietests zonder ernstige amnesie, afasie of visuospatiële stoornissen
 - b. EEG: normaal ondanks evidente klinische afwijkingen
 - c. CT/MRI/SPECT: afwijkingen frontaal en/of voorste deel temporale kwab

Literatuur

1. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994;57:416-8.
2. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
3. McKhann GM, Alberts MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1803-9.
4. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1293-9.
5. Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W, et al. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from ZvA. *Neurology* 2002;58:1608-15.
6. Mendez MF, Perryman KM. Neuropsychiatric features of frontotemporal dementia. Evaluation of consensus criteria and review. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2002;14:424-9.
7. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2000;63:178-86.
8. Miller BL, Ikonite C, Ponton M, et al. A study of of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia. *Neurology* 1997;48:937-42.
9. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: How sensitive are standard neuroimaging and neuropsychological tests? *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1999;12:128-33.
10. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al. Evaluation of the NINCDS-ARDRA criteria in the differentiation of Alzheimer's and frontal lobe dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1999;66:184-8.

1.6 Dementie met Lewy Bodies (inclusief Parkinson-dementie)

Inleiding

Het concept van dementie met Lewy Bodies (DLB) als klinische entiteit is gebaseerd op onderzoek waarbij de klinische symptomen worden gerelateerd aan de aanwezigheid van Lewy-lichaampjes in de neocortex. De nosologische status van deze klinische entiteit is omstreden, omdat zowel op klinische als neuropathologische gronden overlap wordt gevonden met de ziekte van Alzheimer (ZvA) en de ziekte van Parkinson (ZvP). De onduidelijkheid komt ook tot uiting in de verschillende naamgeving, zoals Lewy-lichaampjesvariant van de ziekte van Alzheimer, seniele dementie van het Lewy Body-type en Parkinson-dementiecomplex.¹

Wetenschappelijke onderbouwing

In 1995 werd een consensusconferentie georganiseerd waarbij de klinische en neuropathologische criteria zijn vastgesteld voor de diagnose DLB.² Deze criteria zijn als uitgangspunt voor de richtlijn genomen omdat zij het meest gangbaar zijn in de klinische praktijk en bij wetenschappelijk onderzoek.

Het dementiesyndroom bij DLB kenmerkt zich door progressieve cognitieve achteruitgang in uitvoerende taken met vaak uitgesproken visuospatieële stoornissen. In een vroeg stadium zijn er aandachtsstoornissen, problemen met conceptformatie en mentale inflexibiliteit. De ernst van de cognitieve stoornissen is vaak fluctuerend. Uitgesproken geheugensymptomen kunnen in het begin ontbreken, en wanneer er sprake is van vergeetachtigheid, blijkt de herkenning relatief intact. In een vroege fase komen psychiatrische symptomen frequent voor. Visuele hallucinaties, maar ook waanachtige ideeën en depressie staan daarbij op de voorgrond. Deze klinische kenmerken zijn dan ook onderdeel van de diagnostische criteria voor DLB.

Naast dit karakteristieke klinische profiel is de tweede pijler waar het concept van DLB op rust, de afgrenzing van zowel ZvA als ZvP. DLB wordt van ZvP onderscheiden door de regel dat er tussen het ontstaan van neuropsychiatrische verschijnselen en parkinsonisme niet meer dan een jaar mag zijn verstreken. De afgrenzing met ZvA kan alleen op neuropathologische gronden betrouwbaar worden gemaakt. Bij het merendeel van de gevallen met corticale Lewy-lichaampjes worden ook pathologische afwijkingen gevonden die kenmerkend zijn voor ZvA. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de zeldzame gevallen waarin er uitsluitend sprake is van corticale Lewy-lichaampjes (pure DLB) en het merendeel van de gevallen met tevens Alzheimer-pathologie, maar waarvan de ernst onvoldoende is om te voldoen aan de neuropathologische criteria voor ZvA.

Er zijn drie onderzoeken (bewijsklasse B) verricht naar de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van diagnostische criteria voor DLB. Bij twee onderzoeken was de betrouwbaarheid laag (kappawaarden van 0,37 en 0,38) en bij een derde onderzoek redelijk (0,50-0,78).³⁻⁵ Onderzoek naar de validiteit van het DLB-concept betreft vooral de sensitiviteit en specificiteit van de klinische criteria met als gouden standaard de bevindingen bij autopsie.^{3,4,6,7,9-12} Retrospectieve en prospectieve onderzoeken verschillen aanzienlijk, zowel in methodologie als in samenstelling van de patiëntengroepen. Het gaat meestal om kleine aantallen patiënten afkomstig uit gespecialiseerde centra met een selectief verwijzingspatroon. Ondanks deze verschillen vertonen deze onderzoeken (bewijsklasse B) een betrekkelijk eenduidig patroon: de specificiteit ligt steeds tussen 93 en 100%, maar de sensitiviteit is veel lager (variërend van 23 tot 100%). In een representatief psychogeriatrisch casusregister (bewijsklasse A2) was de specificiteit 100% en de sensitiviteit 22%. De conclusie die uit deze onderzoeken kan worden getrokken, is dat de specificiteit van de consensuscriteria voor de klinische diagnose DLB weliswaar hoog is, maar de sensitiviteit beperkt.¹³

Als gouden standaard voor DLB geldt de aanwezigheid van corticale Lewy-lichaampjes. Corticale Lewy-lichaampjes worden echter ook betrekkelijk vaak gevonden bij patiënten met ZvP zonder dementie. Uit recent neuropathologisch onderzoek blijken de uitgebreidheid en variabiliteit van de Lewy-pathologie in de verschillende cerebrale gebieden veel omvangrijker te zijn dan tot voor kort werd aangenomen. Deze bevindingen wijzen er op dat de Lewy-lichaampjespathologie zich tijdens de pathogenese volgens een relatief vast patroon voltrekt: eerst in de hersenstam en bulbus olfactorius, vervolgens in subcorticale structuren waaronder nigrostriatum, limbisch systeem, en ten slotte de neocortex. De mate waarin dit proces zich in de verschillende gebieden van de hersenen voltrekt, vertoont een zekere vari-

abiliteit. Deze variabiliteit is medebepalend voor de volgorde van de klinische manifestaties van de motorische en cognitieve symptomen. Deze neuropathologische bevindingen pleiten ervoor ZvP en DLB te beschouwen als onderdelen van een spectrum van Lewy-lichaampjes-pathologie, zonder essentiële, neuropathologische verschillen.¹³⁻¹⁵ Om deze reden wordt het niet langer zinvol geacht om DLB van ZvP af te grenzen door het hanteren van een tijds-interval van een jaar waarbinnen de motorische en cognitieve symptomen zich al dan niet samenhangend mogen manifesteren.¹³

Ten slotte dient nog te worden vermeld dat afhankelijk van de samenstelling van de onderzochte populatie bij 30% van patiënten met DLB ook cerebrovasculaire vasculaire pathologie kan worden aangetoond. Met name wanneer er sprake is van (vasculaire) frontale witte stof-pathologie bij Alzheimer-pathologie, kan het klinisch beeld voldoen aan de klinische DLB-criteria, zelfs wanneer bij neuropathologisch onderzoek Lewy-lichaampjes afwezig zijn.⁹ De meest frequente reden voor een fout-negatieve diagnose DLB op klinische gronden is de diagnose vasculaire dementie, en meestal speelde een fluctuerend beloop daarbij een rol.¹⁰

Conclusies

Niveau 3	DLB is waarschijnlijk geen zelfstandige ziekte-entiteit naast ZvP en ZvA. ZvP en DLB maken deel uit van een spectrum van Lewy-pathologie, waarbij DLB als een corticale variant kan worden beschouwd van de ziekte van Parkinson, bij welke ziekte de afwijkingen vooral in de hersenstam zijn gelokaliseerd. <i>B Braak 2003¹⁴</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat de klinische criteria voor DLB een geringe sensitiviteit, maar hoge specificiteit hebben voor het opsporen van patiënten met corticale Lewy-lichaampjes. <i>A2 Holmes 1999⁷; Londos 2001⁹</i> <i>B Hohl 2001⁶</i>
Niveau 2	Bij patiënten met DLB is in een vroeg stadium sprake van subacute verwardheid, met visuele hallucinaties en probleemgedrag, lichte extrapiramidale verschijnselen, en een fluctuerend beloop bij relatief intacte recognitie. <i>B Luis 1999⁸; Del Ser 2001⁶; Hohl 2000⁶</i>

Overige overwegingen

Bij patiënten met het bovenvermelde klinisch syndroom dient de diagnose DLB te worden overwogen, omdat deze patiënten vaak overgevoelig zijn voor klassieke antipsychotica en

omdat er aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van cholinesteraseremmers op de niet-cognitieve symptomen.

Aanbeveling

Voor het stellen van de diagnose DLB dienen de diagnostische criteria van de *Lewy Body International Workshop* te worden gebruikt.

Criteria voor de klinische diagnose 'WAARSCHIJNLIJK' of 'MOGELIJK' dementie met Lewy Bodies (*Neurology* 1996;47:1113-24)

- I. Centraal staan progressieve cognitieve stoornissen van zodanige ernst dat deze interfereren met het normale sociale of beroepsmatige functioneren. Opvallend zijn afwijkende prestaties op tests van de aandacht, sub-corticofrontale en visuospatiële functies. Geheugenstoornissen spelen aanvankelijk geen belangrijke rol, maar worden meestal duidelijk bij ziekteprogressie.
- II. Twee van de volgende kernsymptomen zijn vereist voor de diagnose 'WAARSCHIJNLIJK' DLB en één voor 'MOGELIJK' DLB:
 - a. Fluctuerend niveau van cognitief functioneren met uitgesproken variaties in aandacht en alertheid
 - b. Recidiverende visuele hallucinaties die meestal duidelijk en gedetailleerd kunnen worden omschreven
 - c. Tekenen van parkinsonisme, niet veroorzaakt door medicatie
- III. Kenmerken die de diagnose steunen:
 - a. Herhaaldelijk vallen
 - b. Syncope
 - c. Tijdelijk bewustzijnsverlies
 - d. Overgevoeligheid voor antipsychotica
 - e. Wanen
 - f. Hallucinaties anders dan genoemd onder IIb
- IV. De diagnose DLB is minder waarschijnlijk bij:
 - a. Cerebrovasculaire ziekte zoals vastgesteld op basis van focale neurologische afwijkingen of CT/MRI
 - b. Aanwijzingen bij lichamelijk of aanvullend onderzoek voor algemeen lichamelijke of neurologische ziekten die hetzelfde klinische beeld kunnen veroorzaken

Literatuur

1. Weinsten HC, Jansen Steur ENH. Lewy-lichaampjes-dementie. In: Jonker C, Verhey RFJ, Slaets JJP (red). Alzheimer en andere vormen van dementie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001:183-97.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
3. McKeith IG, Fairbairn AF, Rothwell RA, et al. An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. *Neurology* 1994;44:872-7.
4. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease and Dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 1999;55:969-78.

5. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1292-9.
6. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, et al. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000;57:347-51.
7. Holmes C, Cairns N, Lantos P, et al. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiat* 1999;174:45-50.
8. Luis CA, Barker WW, Gajara K, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiat* 1999;14:526-33.
9. Londos E. Dementia with Lewy bodies – a clinical and neuropathological approach [Thesis]. Lund, Sweden, 2001.
10. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1050-8.
11. Mega MS, Masterman DL, Benson F, et al. Dementia with Lewy bodies. Reliability and validity of clinical and pathological criteria. *Neurology* 1996;47:1403-9.
12. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, et al. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;53:1974-82.
13. McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.
14. Braak H, Tredici K del, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
15. Vos RAI de. Neuropathologie van de bewegingsstoornissen. In: Wolters, ECh, Laar T van (red). *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU uitgeverij, 2000:79-104.
16. Ser T del, Hachinski V, Merskey H, et al. Clinical and pathological features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheim Dis Assoc Disord* 2001;15:31-44.

1.7 Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

Sinds september 2002 zijn de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) en de variantvorm van CJD (vCJD) in Nederland meldingsplichtige ziekten in groep B. In verband met deze meldingsplicht zijn diagnostische criteria voor CJD en vCJD in deze richtlijn opgenomen, hoewel de incidentie van CJD zeer laag is. In overeenstemming met de internationale literatuur^{1,2} werden door de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) diagnostische criteria geformuleerd, die de werkgroep heeft overgenomen.³

Aanbevelingen

Bij de diagnostiek van CJD en vCJD dienen diagnostische criteria van de LCI te worden gebruikt.

Patiënten met CJD of vCJD dienen binnen 24 uur te worden gemeld bij het landelijk registratiecentrum van de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van het Erasmus MC Rotterdam.

Criteria voor de klassieke vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (www.infectieziekten.info/index.php3)

- I. Progressieve dementie
- II. In combinatie met minimaal twee van de volgende vier:
 - a. myoclonus
 - b. visuele of cerebellaire stoornissen
 - c. piramidale of extrapiramidale kenmerken
 - d. akinetisch mutisme
- III. In combinatie met:
 - a. karakteristieke EEG-afwijkingen (periodieke activiteit met variabiliteit tussen complexen < 500 ms, continu gedurende een periode van ten minste 10 seconden, periodieke complexen hebben een bi- of trifasische morfologie, merendeel duurt 100-600 ms, de complexen kunnen gegeneraliseerd of gelateraliseerd zijn, maar niet regionaal of synchroon), of
 - b. positieve 14-3-3-liquortest (niet betrouwbaar bij verhoging celgetal of bij totaal eiwit > 1 g/l) en ziekte duur < 2 jaar

EN/OF

- I. Neuropathologische bevestiging: spongiforme degeneratie, neuronenvlies, astrocytaire gliose

EN/OF

- I. Immunohistochemische bevestiging PrPSc

Criteria voor de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

- I. Ziektebeeld gekenmerkt door:
 - a. progressieve neuropsychiatrische stoornis
 - b. duur van de ziekte > 6 maanden
 - c. waarbij het routineonderzoek niet duidt op een alternatieve diagnose, er geen voorgeschiedenis is van potentieel iatrogene blootstelling en er geen bewijs voor een familiale vorm van de overdraagbare spongiforme encefalopathieën bestaat
- II. In combinatie met vier van de volgende vijf:
 - a. psychiatrische symptomen vroeg in de ziekte (depressie, angststoornis, apathie, terugtrekking, wanen)
 - b. aanhoudende pijnlijke sensibiliteitsstoornissen (zowel pijn als dysesthesie)
 - c. ataxie
 - d. myoclonus of chorea of dystonie
 - e. dementie
- III. EEG dat niet de typische verschijnselen van klassieke vorm vertoont: gegeneraliseerde trifasische periodieke complexen, ongeveer één per seconde (of er is geen EEG verricht)
- IV. In combinatie met bilateraal symmetrisch verhoogd signaal in het pulvinar op de MRI ('verhoogd': relatief ten opzichte van de signaalintensiteit van andere diepe grijzestoffkernen en de corticale grijze stof)

OF

- I. Ziektebeeld gekenmerkt door:
 - a. progressieve neuropsychiatrische stoornis
 - b. duur van de ziekte > 6 maanden
 - c. waarbij het routineonderzoek niet duidt op een alternatieve diagnose en er geen voorgeschiedenis is van potentieel iatrogene blootstelling

- II. In combinatie met positief tonsilbiopt (dit biopt wordt niet routinematig geadviseerd, ook niet bij patiënten met EEG-veranderingen typisch voor de klassieke vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, maar kan bruikbaar zijn bij patiënten die worden verdacht van de variantvorm en bij wie de MRI geen verhoogd signaal in het pulvinar toont)

OF

- I. Progressieve neuropsychiatrische stoornis, in combinatie met
- II. Neuropathologische bevestiging van de variantvorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob: spongiforme verandering en uitgebreide PrP-depositie met floride plaques in het cerebrum en cerebellum

Literatuur

1. Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996;53:913-20.
2. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. Lancet 1997;350:903-7.
3. LCI. Draaiboek Extramuraal procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Op: <http://www.infectieziekten.info/index.php3>.

Hoofdstuk 2

Diagnostisch onderzoek

2.1 Inleiding

Diagnostiek bij het vermoeden van dementie begint vanzelfsprekend met de anamnese en vooral ook met een goede heteroanamnese. Iedere patiënt dient een algemeen lichamelijk onderzoek en een psychiatrisch en neurologisch onderzoek te ondergaan. Daarbij dient de aandacht vooral uit te gaan naar die onderdelen die informatief zijn voor de aard en ernst van de stoornissen in cognitieve functies, stemming of gedrag. Bekende valkuilen dienen te worden vermeden, zoals afname van de heteroanamnese in aanwezigheid van de patiënt, het integreren van het onderzoek van cognitieve functies in de anamnese, of het achterwege laten van onderdelen afhankelijk van de setting waarin het onderzoek plaatsvindt. Inventarisatie van de medicatie en van eventuele intoxicaties is altijd van belang. De precieze onderdelen van het klinische onderzoek die deel uit dienen te maken van een eerste onderzoek, zijn nooit onderwerp geweest van wetenschappelijk onderzoek. De opeenvolgende onderdelen van de verschillende diagnostische criteria die de werkgroep aanbeveelt in *hoofdstuk 1*, geven duidelijke aanwijzingen voor de verschillende aspecten die bij het klinische onderzoek aan bod dienen te komen.

Bij het lichamelijk onderzoek let men ook op het bestaan van comorbiditeit. Bij het vaststellen van comorbiditeit en eventuele intercurrente ziekten is extra alertheid op zijn plaats, aangezien lichamelijke klachten niet altijd worden geuit en somatische aandoeningen soms een atypische presentatie kennen.

De zorgdiagnostiek heeft in het verband van de diagnostiek een speciale plaats. Al tijdens het allereerste contact zullen de noden van de patiënt (en verzorgers) dienen te worden geïnventariseerd. Soms zullen eventuele interventies of voorzieningen al moeten worden gerealiseerd voordat het overige aanvullende onderzoek is afgerond. Evenzeer is deze inventarisatie, anders dan de nosologische diagnostiek, nooit klaar: ook na het stellen van de diagnose zal de zorgdiagnostiek onderwerp van aandacht dienen te blijven.

Na een eerste klinisch onderzoek zal er in sommige gevallen sprake zijn van voldoende diagnostische zekerheid ten aanzien van een nosologische diagnose volgens criteria zoals die zijn gespecificeerd in *hoofdstuk 1*. Bij patiënten bij wie de behandelaar de diagnostische zekerheid onvoldoende acht als basis voor verdere begeleiding en advies, kan deze mogelijk worden vergroot door observatie van het beloop of door verder aanvullend onderzoek. Met grote regelmaat worden voor de verschillende ziekten die dementie kunnen veroorzaken, nieuwe aanvullende diagnostische tests gepropageerd. Bij de beoordeling van dergelijke nieuwe ontwikkelingen is het altijd van belang na te gaan in welk stadium het betreffende

diagnostische onderzoek zich bevindt: is de reproduceerbaarheid van de test onderzocht, zijn de testkarakteristieken (sensitiviteit, specificiteit, enzovoort) onderzocht, en de waarde in relatie tot andere diagnostische informatie in de zin van toename van diagnostische zekerheid of afname van de belasting van de patiënt, de waarde voor de patiënt in de vorm van gezondheidswinst? Hoewel het laatstgenoemde doel natuurlijk het meest nastrevenswaardig is, is dit aspect slechts zelden onderwerp van klinisch wetenschappelijk onderzoek naar diagnostische tests bij dementie. Daardoor blijft het voor veel technisch hulponderzoeken onduidelijk in welke mate zij de diagnostische zekerheid vergroten, of deze toename ook in praktisch opzicht bruikbaar is en welke winst er voor de patiënt staat tegenover de onvermijdelijke belasting van technisch aanvullend hulponderzoek.

In dit hoofdstuk geeft de werkgroep een systematisch overzicht van de verschillende onderzoeken die de clinicus ter beschikking staan bij het aanvullend onderzoek bij de diagnostiek van dementie. Nadrukkelijk heeft de werkgroep daarbij de eventuele waarde voor de patiënt en de praktische uitvoerbaarheid als leidraad gehanteerd. Aan het slot van dit hoofdstuk wordt met een diagnostisch algoritme een poging gedaan de plaats te bepalen van de verschillende aanvullende onderzoeken.

Aanbevelingen

Bij de diagnostiek van dementie dient die informatie te worden verkregen die noodzakelijk is voor goede toepassing van diagnostische nosologische criteria zoals deze voor de verschillende aandoeningen zijn gespecificeerd in *hoofdstuk 1*.

Bij dementiediagnostiek neemt de zorgdiagnostiek een bijzondere plaats in: deze verdient aandacht vanaf het allereerste contact en dient na het afronden van de nosologische diagnostiek te worden gecontinueerd.

2.2 Ziektediagnostiek

2.2.1 Laboratoriumonderzoek

Inleiding

Welk laboratoriumonderzoek dient te worden verricht voor de diagnostiek van dementie? In de CBO-consensus *Dementie* van 1997 werd aangeraden altijd bloedonderzoek te verrichten met als doel de oorzaak van de dementie aan te tonen dan wel comorbiditeit op te sporen. In dit hoofdstuk wordt nagegaan of het advies ten aanzien van de laboratoriumbepalingen dient te worden aangepast.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een overzichtsartikel van Van Crevel en anderen uit 1999 werd geconcludeerd dat binnen de setting van een geheugenpoli de volgende bepalingen dienen te worden verricht: TSH/T₄, vitamine B₁₂, luesserologie, calcium, nier- en leverfuncties, glucose, Hb,Ht, vitamine B₁ en foliumzuur. De NHG-Standaard *Dementie* (1998), die in dezelfde tijd verscheen, kwam met een vergelijkbaar advies: Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH, creatinine als routine en op indicatie elektrolyten, foliumzuur, B₁₂, B₁, B₆ en leverfuncties. In de recentelijk herziene NHG-Standaard is de samenstelling van deze lijst niet veranderd.³ De onderbouwing van dit pakket van laboratoriumonderzoek met het oogmerk reversibele dementie op te sporen, is niet sterk. Bepaling van het TSH vormt hierop mogelijk een uitzondering,⁴ hoewel reversibele dementie op grond van schildklierlijden zeer zelden voorkomt. Niettemin lijkt het niet nodig belangrijke wijzigingen aan te brengen in bovengenoemde opsommingen van laboratoriumbepalingen.

In de richtlijn voor de praktijk van de *American Academy of Neurology* (AAN)⁶ wordt eenzelfde pragmatische houding aangenomen ten opzichte van vitamine B₁₂ en schildklierfuncties. Dit geschiedt op grond van de vaststelling dat sinds 1994 geen nieuw onderzoek is gevonden dat noopt tot verandering van deze strategie. Over routinematige luesbepalingen wordt opgemerkt dat deze niet langer noodzakelijk zijn, behalve in gebieden waar lues endemisch is. Een recente publicatie uit 2003 lijkt dit te ondersteunen. In Sri Lanka werd bij screening van 703 personen, waaronder 28 patiënten met dementie, één geval veroorzaakt door lues.⁷

Wat betreft bepaling van het vitamine B₁₂ werd tot voor kort aangenomen dat routinematige bepalingen geïndiceerd waren in verband met het gunstige effect op de dementie van suppletie bij patiënten met dementie en een B₁₂-deficiëntie.⁸ In een recente Cochrane-analyse die betrekking had op 42 patiënten, werden echter geen overtuigende aanwijzingen gevonden voor een positief effect van vitamine B₁₂-suppletie bij dementie met lage vitamine B₁₂-spiegels.⁹ Het is waarschijnlijk dat vitamine B₁₂-deficiëntie vaak voorkomt bij dementie zonder dat de dementie het gevolg is van deze deficiëntie.¹⁰

Hetzelfde geldt voor vitamine B₆, dat vaak verlaagd wordt aangetroffen bij demente patiënten. Suppletie hiervan heeft volgens een andere recente Cochrane-analyse geen duidelijk effect op cognitie en stemming.¹¹

Voor foliumzuur geldt ook dat bij patiënten met dementie vaak verlaagde waarden worden gevonden, meestal als gevolg van een veranderd voedingspatroon. Suppletie hiervan bij matig-ernstig demente patiënten verbetert de cognitieve functies echter niet.¹²

Zowel vitamine B₁₂, B₆ als foliumzuur spelen een rol bij het homocysteïnemetabolisme. De relatie tussen verhoogde homocysteïnewaarden en vasculaire dementie en de ziekte van Alzheimer staat in de belangstelling.¹³ Echter, gegevens waaruit blijkt dat normalisering van de waarden, door suppletie met bijvoorbeeld vitamine B₆, een gunstig therapeutisch effect heeft, ontbreken nog.

Conclusie

Niveau 2

Het is waarschijnlijk dat het zinvol is bij dementie laboratoriumonderzoek naar Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH en creatinine uit te voeren.

B Freter 1998⁴; Wind 2003³; Clarfield 2003⁵; Knopman 2001⁶

Overige overwegingen

Er is in Nederland thans geen plaats voor routinematige bepaling van luesreacties.

Aanbevelingen

In het kader van dementiediagnostiek dient standaard bloedonderzoek te worden verricht, te weten Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH en creatinine.

De vitamines B₁, B₆, B₁₂, foliumzuur, Na en K dienen op indicatie te worden bepaald (gastro-intestinale comorbiditeit, alcoholabusus, diureticagebruik, SSRI-gebruik en een afwijkend voedingspatroon).

Literatuur

1. Crevel H van, Heeren TJ. [Revised consensus 'Diagnosis of the dementia syndrome']. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:1459-63.
2. Crevel H van, Gool WA van, Walstra GJ. Early diagnosis of dementia: which tests are indicated? What are their costs? *J Neurol* 1999;246:73-8.
3. Wind AW, Vernooij-Dassen MJFJ, Bouma M, Boomsma LJ, Boukes FS. NHG-Standaard Dementie. *Huisarts Wet* 2003;46:754-67.
4. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *Cmaj* 1998;159:657-62.
5. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2219-29.
6. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
7. Silva HA de, Gunatilake SB, Smith AD. Prevalence of dementia in a semi-urban population in Sri Lanka: report from a regional survey. *Int J Geriatr Psychiat* 2003;18:711-5.
8. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiat* 2000;15:226-33.
9. Malouf M, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD004326.
10. Crystal HA, Ortof E, Frishman WH, Gruber A, Hershman D, Aronson M. Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:933-6.
11. Malouf M, Grimley EJ. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD004393.

12. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD004514.
13. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:425-8.
14. Aisen PS, Egelko S, Andrews H, Diaz-Arrastia R, Weiner M, DeCarli C, et al. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiat* 2003;11:246-9.

2.2.2 Neuropsychologisch onderzoek

Inleiding

Neuropsychologisch onderzoek (NPO) in het kader van diagnostiek bij dementie is een aanvullend onderzoek dat wordt uitgevoerd door een klinisch neuropsycholoog of door een neuropsychologisch geschoolde gezondheidszorgpsycholoog. Het vindt plaats in de tweede lijn in multidisciplinair verband. Het bestaat uit anamnese, heteroanamnese, afname van (neuro)psychologische tests, gedragsobservaties, verslaglegging, en rapportage aan patiënt, familie en verwijzer.

De anamnese, heteroanamnese en gedragsobservaties zijn gericht op cognitieve klachten en gedragsveranderingen die op dementie kunnen wijzen, op mogelijke storende factoren (zoals faalangst, depressie, medicatie- of middelengebruik, zintuiglijke of motorische handicaps), en op het verkrijgen van een beeld van de persoonskenmerken en de leefsituatie van de patiënt.

(Neuro)psychologische tests zijn gestandaardiseerde en genormeerde instrumenten waarmee cognitieve vaardigheden en andere persoonlijkheidskenmerken objectief en kwantitatief kunnen worden gemeten. De cognitieve domeinen die in een NPO worden onderzocht, zijn aandacht, waarneming, geheugen, oriëntatie, spraak- en taalvaardigheden, praxis en ruimtelijke vaardigheden, en uitvoerende functies. Daarnaast kunnen ook tests worden gebruikt gericht op stemmings- en gedragsveranderingen. De keuze die de psycholoog maakt uit het beschikbare testinstrumentarium, hangt voor een belangrijk deel af van de kenmerken van de patiënt en van de verwijsvraag. Met behulp van de tests kan worden bepaald of er mentale stoornissen zijn, en kan het profiel van gestoorde en intacte mentale vaardigheden worden beschreven en gekwantificeerd. De psycholoog interpreteert de resultaten van de tests tegen de achtergrond van relevante premorbiditeit en actuele kenmerken van de patiënt, zoals opleiding, beroep, hobby's, leefomstandigheden, eventuele emotionele en gedragsproblematiek, en medische voorgeschiedenis.

Op basis van het NPO kan worden beoordeeld (1) of er stoornissen van het cognitieve en emotioneel functioneren zijn die wijzen op een dementie of een begin van dementie, en (2) bij welk type dementie de gedragsveranderingen en het patroon van functiestoornissen passen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Detectie van prevalentie dementie

Uit een aantal bevolkingsonderzoeken en patiëntcontroleonderzoeken is gebleken dat neuropsychologische tests een hoge predictieve validiteit hebben voor het detecteren van de cognitieve stoornissen waarmee de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie gepaard gaan. Geheugentests met een uitgestelde herinneringsconditie hebben de hoogste predictieve validiteit. In onderzoeken bij prevalentie gevallen ligt de sensitiviteit van deze tests tussen 92 en 100% bij een specificiteit tussen 96 en 99%.¹⁻⁴ Voor een ultrakorte geheugentest liggen deze cijfers iets lager.⁵

Voorspellen van dementie

Ook ten aanzien van het voorspellen van dementie op een termijn van twee jaar hebben deze tests een hoge sensitiviteit (76-90%) en specificiteit (94-95%).^{6,7} Uiteraard zijn deze cijfers minder gunstig naarmate de voorspellingstermijn langer wordt. Grober vond voor een korte geheugentest een sensitiviteit van 66% bij een specificiteit van 79% voor incidentie dementie binnen vijf jaar.⁸ Masur vond een sensitiviteit en specificiteit van 50% respectievelijk 94% voor incidentie dementie op een termijn tot 11 jaar.⁹ In de *Baltimore Longitudinal Study of Aging* bleek de score op een geheugentest (zelfs zonder uitgestelde herinnering) een significant verhoogd relatief risico aan te kunnen duiden op een termijn van 10-15 jaar voor de diagnose.¹⁰

Deze cijfers betreffen steeds de predictieve validiteit ten aanzien van de ziekte van Alzheimer. Het feit dat geheugentests een hoge predictieve validiteit hebben is niet verwonderlijk, omdat geheugenstoornissen een obligaat symptoom zijn in de betreffende ziektecriteria.

Differentiaaldiagnostiek

Het NPO kan een bijdrage leveren aan het onderscheid tussen depressie in engere zin en dementie (al dan niet gepaard gaande met depressie). Ook bij het maken van dit onderscheid zijn geheugentests de belangrijkste instrumenten. Des Rosiers vond een sensitiviteit van 71% bij een specificiteit van 100% voor enkele geheugentests ten aanzien van dit onderscheid.¹¹

Aandachtstests kunnen bijdragen tot het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy Bodies met een sensitiviteit van 46% en een specificiteit van 98%.^{12,13} Andere neuropsychologische tests dragen bij tot het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie, of tussen de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie, met een sensitiviteit en specificiteit tot ongeveer 80%.¹⁴⁻¹⁶

Discriminerend vermogen van NPO vergeleken met beeldvormende technieken

Er is één meta-analyse (n = 27 onderzoeken) verricht waarin het NPO is vergeleken met structurele MRI, PET en SPECT wat betreft het vermogen een onderscheid aan te brengen tussen de ziekte van Alzheimer en normale veroudering.¹⁷ De best onderscheidende maat uit het NPO bleek opnieuw de uitgestelde herinnering te zijn; de best onderscheidende maat uit het beeldvormend onderzoek was de hippocampusatrofie op de MRI. Onderlinge vergelijking wees uit dat uitgestelde herinnering iets sensitiever is dan hippocampusatrofie.

De effectgrootte van de geheugentests varieerde van 3 tot 4,5 standaarddeviatie; die van de hippocampusatrofie was gemiddeld 2,9 standaarddeviatie.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het NPO een bijdrage kan leveren aan zowel de diagnostiek in vroege ziektestadia als de differentiaaldiagnostiek van dementie. Het NPO is zeer sensitief en specifiek als het gaat om het vaststellen van de aan- of afwezigheid van de cognitieve functiestoornissen waarmee de verschillende ziekten gepaard gaan. A2 Welsh 1991 ¹ ; Becker 1994 ² ; Buschke 1997 ³ ; 1999 ⁵ ; Solomon 1998 ⁴ ; Tierney 1996 ⁷ ; Grober 2000 ⁸ ; Masur 1994 ⁹ ; Kawas 2003 ¹⁰ B Flicker 1991 ⁶
Niveau 1	Het is aangetoond dat tot op heden geen enkele andere techniek dezelfde mate van predictieve validiteit (sensitiviteit en specificiteit) heeft voor de vroege diagnostiek van dementie als NPO. A1 Zakzanis 1998 ¹⁷
Niveau 2	Het is aannemelijk dat een goed uitgevoerd NPO dat voldoende uitgebreid is en dat geen afwijkingen laat zien, het ontstaan van dementie ten gevolge van een degeneratieve aandoening binnen een termijn van enkele jaren onwaarschijnlijk maakt. A2 Tierney 1996 ⁷ B Flicker 1991 ⁶
Niveau 1	Ten aanzien van de differentiaaldiagnostiek kan het NPO eveneens een bijdrage leveren, zij het dat het vermogen van het NPO om te differentiëren tussen dementieën van diverse etiologie bescheidener is. A2 Tierney 2001 ⁷ ; Gainotti 2001 ⁵ ; Rosen 2002 ⁶ B Walker 2000 ¹² ; Ballard 2001 ¹³

Overige overwegingen

De wetenschappelijke evidentie die in het bovenstaande is besproken, heeft betrekking op de predictieve validiteit van neuropsychologische tests. Dementie-‘screeners’ zoals de MMSE hebben een geringere validiteit dan het NPO,¹⁸ met name in de prodromale en vroege stadia van neurodegeneratieve ziekten.

Een NPO is echter meer dan het afnemen van tests. De psycholoog zal immers proberen de klachten en symptomen van de patiënt te evalueren tegen de achtergrond van premorbide ken-

merken, de levensgeschiedenis en actuele omstandigheden, inclusief eventuele somatische en/of psychiatrische problematiek (anders dan de (mogelijke) dementie). Het inventariseren van psychiatrische comorbiditeit (zoals depressie en probleemgedrag), en van zorgbehoefte en -last maakt deel uit van het NPO. De psycholoog vervult bij het rapporteren van de bevindingen aan de patiënt en zijn familie tevens een voorlichtende rol. De waarde van dergelijke aspecten van het NPO is niet systematisch wetenschappelijk onderzocht. Hetzelfde geldt voor de toegevoegde waarde van het NPO in relatie tot het klinisch onderzoek en het andere aanvullende onderzoek (beeldvormend onderzoek uitgezonderd, zie Zakzanis, 1998).¹⁷

Aanbevelingen

NPO wordt aanbevolen wanneer er twijfel is over de aan- of afwezigheid van mentale stoornissen die zouden kunnen wijzen op (het begin van) ziekten die dementie veroorzaken. NPO wordt eveneens aanbevolen bij patiënten over wie differentiaal-diagnostische onzekerheid bestaat.

Wanneer er differentiaal-diagnostische onzekerheid is, wordt NPO aanbevolen omdat het informatie geeft over het profiel van cognitieve functiestoornissen. Op basis daarvan kunnen aandoeningen uit de differentiaal-diagnostische lijst minder waarschijnlijk worden gemaakt, of zelfs worden uitgesloten.

Ook wordt NPO aanbevolen wanneer het voor een adequate zorg en begeleiding gewenst is dat het profiel van gestoorde en intacte mentale vaardigheden wordt beschreven en gekwantificeerd.

NPO is *niet* geïndiceerd bij een duidelijk afwijkende score op een dementie-screenings-instrument, samen met een heteroanamnese die met voldoende mate van zekerheid een diagnose oplevert, wanneer althans het doel van het onderzoek zich beperkt tot de vraag of er sprake is van dementie.

Literatuur

1. Welsh K, Butters N, et al. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991;48:278-81.
2. Becker JT, Boller F, et al. The natural history of Alzheimer's disease. Description of study cohort and accuracy of diagnosis. *Arch Neurol* 1994;51:585-94.
3. Buschke H, Sliwinski MJ, et al. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997;48:989-97.
4. Solomon PR, Hirschhoff A, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349-55.
5. Buschke H, Kuslansky G, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231-8.
6. Flicker C, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
7. Tierney MC, Szalai JP, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-5.
8. Grober E, Lipton RB, et al. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-32.
9. Masur DM, Sliwinski M, et al. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-32.
10. Kawas CH, Corrada MM, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003;60:1089-93.
11. Vida S, Rosiers P des, et al. Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of Research Diagnostic Criteria. *J Geriatr Psychiat Neurol* 1994;7:238-44.
12. Walker MP, Ayre GA, et al. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology* 2000;54:1616-25.
13. Ballard C, O'Brien J, et al. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:977-82.
14. Tierney MC, Black SE, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1654-9.
15. Gainotti G, Marra C, et al. A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain* 2001;124(Pt 4):731-8.
16. Rosen HJ, Hartikainen KM, et al. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology* 2002;58:1608-15.
17. Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:259-69.
18. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922-35.

2.2.3 Beeldvormend onderzoek

Inleiding

In de CBO-consensus van 1997 werd het gebruik van beeldvorming vooral aanbevolen ter uitsluiting van neurochirurgische aandoeningen en voor het aantonen van vasculaire schade; bij de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer was er alleen een indicatie in atypisch verlopende gevallen. Sinds die tijd zijn er gegevens ter beschikking gekomen die een herziening rechtvaardigen, zowel met betrekking tot het uitsluiten van neurochirurgisch behandelbare aandoeningen, met name door middel van 'computed' tomografie (CT), als met betrekking tot aantonen van specifieke aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer (ZvA). De rol van beeldvorming verschuift van exclusie wat meer naar inclusie.¹ Dit laatste wordt mede mogelijk gemaakt door de grotere beschikbaarheid in Nederland van magnetische-resonantie-'imaging' (MRI), met zijn betere mogelijkheid om hippocampusatrofie aan te tonen. Door een slechtere toegankelijkheid en het meer invasieve karakter worden 'single photon emission'-tomografie (SPECT) en positronemissietomografie (PET) pas in beschouwing genomen als een additioneel instrument wanneer structurele beeldvorming tekortschiet.

Wetenschappelijke onderbouwing

Uitsluiten van een neurochirurgisch behandelbare aandoening

Naast metabole en psychiatrisch behandelbare oorzaken van dementie kunnen ook neurochirurgisch behandelbare aandoeningen leiden tot een klinisch beeld dat kan worden verward met primair neurodegeneratieve aandoeningen. Te denken valt aan tumoren, vooral langzaam groeiende processen frontobasaal of temporaal (bijvoorbeeld meningeomen, gliomen), subdurale bloedingen met een massa-effect en ('normal-pressure') hydrocephalus. Recentelijk zijn hierover enkele nieuwe onderzoeken verschenen met nieuwe gegevens van Farina *et al.*,² Hejl *et al.*³ en Chui *et al.*⁴, en er verschenen twee meta-analysen.^{5,6}

In het onderzoek van Hejl *et al.*³ werd in een groep van 1.000 opeenvolgende patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 43% dement) in een geheugenpolikliniek bij 19% een potentieel reversibele aandoening vastgesteld als oorzaak van de klachten. Onder degenen met een diagnose dementie was dat 4%; hiervan maakten hydrocephalus 3% en ruimte-innemende processen 1% uit. Farina *et al.*² vonden in een groep van 513 patiënten die een geheugenpolikliniek bezochten, met CT geen potentieel reversibele aandoeningen. In het onderzoek van Chui *et al.*⁴ werd gekeken naar het effect van de implementatie van een eerdere Practice Parameter van de AAN. Chirurgisch behandelbare aandoeningen werden gevonden bij 3%. Andere bevindingen die het beleid veranderden, werden bij 15% gevonden (met name door herclassificatie van ZvA naar VaD en omgekeerd). De uitslag van structurele beeldvorming was slecht te voorspellen aan de hand van klinische beslisregels. Dat laatste werd ook geconcludeerd in het systematisch overzicht van Gifford *et al.*,⁶ waarbij zes klinische voorspellingsregels uit zeven onderzoeken werden bekeken (bijvoorbeeld op basis van jonge leeftijd, focale presentatie, snel verloop), die alle een lage voorspellende waarde bleken te hebben voor de detectie van chirurgisch behandelbare aandoeningen.

In de meta-analyse van Foster *et al.*⁵ wordt een totale groep van meer dan 4.800 patiënten beschreven, waarvan er 2.889 ook reeds waren opgenomen in een eerder overzicht door Clarfield.⁷ In deze groep werd bij 4% een chirurgisch behandelbare oorzaak gevonden (waarvan 53% tumor, 11% subduraal hematoom, 36% hydrocephalus). Los van de vraag of een eventuele behandeling bij elke gevonden afwijking altijd (kosten)effectief is, lijkt vooral in de groep jonger dan 65 jaar de opbrengst hoog genoeg te zijn om bij iedereen met verdenking op dementie in ieder geval eenmaal beeldvormend onderzoek te verrichten.

Sensitiviteit voor de ziekte van Alzheimer (ZvA) en de voorstadia

De toepasbaarheid van CT voor het detecteren van ZvA wordt bemoeilijkt door de onmogelijkheid de temporale kwab in het coronale vlak af te beelden en door strooiartefacten veroorzaakt door het rotsbeen. Hoewel sommige onderzoeken goede resultaten melden voor de breedte van de mediale temporale kwab op transaxiale coupes,^{8,9} blijkt deze meting moeilijk te reproduceren door anderen,¹⁰ waarschijnlijk doordat de meetfout te groot is in deze scanrichting.

Een structurele MRI-scan dient ten minste een transversale T2- of FLAIR-opname (ter beoordeling van vasculaire schade) en een coronale (3D) T1-gewogen opname (ter beoordeling van mediale temporale kwab) te omvatten; zo nodig kan ook een transversale T2*-gewogen (gradiënt-echo) opname worden verkregen ter beoordeling op microbloedingen, hoewel amyloïdangiopathie relatief weinig voorkomt en in die gevallen weinig gevolgen voor het beleid heeft. [Betekent het sterretje iets, verwijst het ergens naar?

Coronale MRI-opnamen tonen de hippocampus en andere mediotemporale structuren in genoeg detail om een betrouwbare volumetrische analyse uit te voeren, waarbij een hoge sensitiviteit (voor overzichten zie Chetelat¹¹ en Scheltens¹) voor ZvA wordt gevonden. Dit geldt zeker wanneer rekening wordt gehouden met normale volumeafname bij veroudering en wordt gecorrigeerd voor schedelinhoud.^{12,13} Gebruikmakend van visuele schalen of simpele lineaire maten, wordt de sensitiviteit om klinisch waarschijnlijke ZvA van gezonde controlepersonen te onderscheiden, geschat op 85%, bij een specificiteit van 88%.¹

Specificiteit van MRI: onderscheid ZvA van andere vormen van dementie

Er zijn verschillende vormen van dementie met een karakteristiek MRI-beeld die met een grote mate van zekerheid kunnen worden onderscheiden van ZvA. Het betreft de ziekte van Creutzfeldt-Jakob^{14,15} en cerebrale autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukencefalopathie (CADASIL).^{16,17} Meer in het algemeen is structurele beeldvorming nodig voor het stellen van de diagnose vasculaire dementie (VaD), vooral wanneer gebruik wordt gemaakt van de NINDS-AIREN-criteria. Deze laatste criteria laten een goede interobserveerdersbetrouwbaarheid zien indien aanvullende precisering van de radiologische criteria wordt gebruikt.¹⁸ Bij patiënten met VaD wordt ook vaak hippocampusatrofie gevonden,¹⁹ mogelijk als uiting van een combinatie met neurodegeneratieve veranderingen. Structurele beeldvorming kan bij een belangrijk aantal patiënten (15%) leiden tot herclassificatie van ZvA/VaD op basis van vasculaire pathologie.⁴

Karakteristieke afwijkingen kunnen ook worden gevonden bij frontotemporale dementie (FTD), waarbij er (vaak asymmetrische) afwijkingen in de temporale pool worden gevonden die in vergelijking met ZvA zeer specifiek (93%) zijn.^{20,21} Bij deze laatste groep kan overigens ook SPECT een bijdrage leveren.²² Een duidelijke beperking van structurele 'imaging' is het ontbreken van een betrouwbare maat voor DLB; net als bij ZvA kan een diffuse neocorticale atrofie worden gevonden; het enige onderscheid met ZvA is een wat minder uitgesproken hippocampusatrofie.²³

Vergelijking met neuropsychologisch onderzoek (NPO), klinische neurofysiologie en APOE-status

In een meta-analyse naar het discriminerend vermogen tussen ZvA en controlepersonen wordt de sterkste voorspellende waarde gezien voor NPO, gevolgd door structurele beeldvorming.²⁴ Ook een direct vergelijkend onderzoek van Laakso *et al.* laat een iets hogere sensitiviteit van NPO boven hippocampusatrofie zien.²⁵ In een vergelijkend onderzoek van EEG en MRI voor de diagnose van ZvA, werd een vergelijkbare diagnostische waarde van

deze modaliteiten gezien.²⁶ De voorspellende waarde van MRI voor ZvA is onafhankelijk van de APOE4-status.²⁷

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat voor het uitsluiten van een neurochirurgisch behandelbare oorzaak een structurele beeldvorming geïndiceerd is, in het bijzonder onder de 65 jaar. A1 Foster 1999 ⁵ ; Gifford 2000 ⁶ B Chui 1997 ⁴
Niveau 1	Het is aangetoond dat een min of meer symmetrische mediotemporale atrofie op coronale MRI een hoge sensitiviteit voor de ziekte van Alzheimer heeft; het vinden van neocorticale temporale afwijkingen verhoogt de specificiteit. A1 Zakzanis 2003 ²⁴ ; Chetelat 2003 ¹¹ ; Scheltens 2002 ¹
Niveau 2	Het is aannemelijk dat asymmetrische temporale atrofie FTD kenmerkt. B Boccardi 2003 ²¹ ; Varma 2002 ²⁰
Niveau 4	Voor het stellen van de diagnose 'waarschijnlijk' vasculaire dementie volgens de NINDS-AIREN-criteria is structurele beeldvorming noodzakelijk. D Mening van experts

Overige overwegingen

Overlap van ziektebeelden

Het eenduidig onderscheiden van ziektebeelden wordt bemoeilijkt door de combinatie van neuropathologische afwijkingen bij een belangrijk deel van de patiënten.²⁸ Waarschijnlijk bevinden zich binnen de groep patiënten met ZvA nogal wat patiënten met vasculaire afwijkingen, zoals stille infarcten of microvasculaire wittestofafwijkingen. Dergelijke risicofactoren hebben een onafhankelijk voorspelbare waarde voor cognitieve achteruitgang,^{29,30} en dienen mogelijk los van de nosologische classificatie te worden behandeld. Structurele beeldvorming draagt bij tot de detectie van dergelijke afwijkingen.⁴

Rol van SPECT/PET bij dementie

Relatief veel onderzoek is gedaan naar de (geïsoleerde) waarde van (HMPAO-)SPECT en (FDG-)PET bij ZvA en FTD, aangezien het aannemelijk is dat een veranderd metabolisme voorafgaat aan structureel weefselverlies. Hoewel de meeste onderzoeken een redelijk tot

goed onderscheid laten zien tussen gezonde controlepersonen en ZvA,^{31,32} is de toegevoegde waarde boven structurele imaging niet evident.³³ Gezien de extra belasting, de beperkte beschikbaarheid en het onvermogen om chirurgisch behandelbare oorzaken uit te sluiten, zijn deze modaliteiten niet geschikt als eerste keus voor beeldvorming. De toegevoegde waarde is gelegen in gevallen met sterke klinische verdenking op ZvA, en vooral FTD, zonder evidente atrofie op CT/MRI.²²

Toegang tot radiologische apparatuur en expertise

In principe volstaat een CT-scan voor het uitsluiten van relevante chirurgisch behandelbare pathologie. Een MRI-scan biedt voordelen boven CT doordat naast de toepassing ter exclusie, ook relevante andere afwijkingen kunnen worden aangetoond,¹ zoals vasculaire afwijkingen en hippocampusatrofie. Tegenwoordig beschikken de meeste ziekenhuizen in Nederland naast een CT-scanner ook over MRI-apparatuur, hoewel de wachttijden voor de laatste vaak beduidend langer zijn.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat bij de diagnostiek van dementie beeldvormend onderzoek dient te worden verricht bij patiënten jonger dan 65 jaar en bij iedere patiënt met klinische verdenking op een neurochirurgisch behandelbare aandoening (CT kan volstaan).

Daarnaast dient beeldvormend onderzoek te worden overwogen indien meer diagnostisch zekerheid wordt verlangd bij een patiënt met:

- verdenking op vasculaire dementie, zeker wanneer bevestiging van formele (NINDS-AIREN-)criteria gewenst is (voorkeur MRI);
- verdenking op CJD of een andere snel progressieve dementie (sterke voorkeur MRI);
- twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer ter beoordeling van de hippocampus (sterke voorkeur MRI met coronale coupes);
- verdenking op FTD om lobaire atrofie aan te tonen (bij voorkeur MRI).

Literatuur

1. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
2. Farina E, Ppomati S, Mariani C. Observations on dementias with possibly reversible symptoms. *Aging (Milano)* 1999;11:323-8.
3. Hejl A, Hogh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002;73:390-4.
4. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology practice parameters. *Neurology* 1997;49:925-35.
5. Foster GR, Scott DA, Payne S. The use of CT scanning in dementia. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:406-23.

6. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med* 2000;160:2855-62.
7. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988;109:476-86.
8. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179-83.
9. Pasquier F, Hamon M, Lebert F, et al. Medial temporal lobe atrophy in memory disorders. *J Neurol* 1997;244:175-81.
10. O'Brien JT, Metcalfe S, Swann A, et al. Medial temporal lobe width on CT scanning in Alzheimer's disease: comparison with vascular dementia, depression and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:114-8.
11. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003;18:525-41.
12. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, et al. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:183-8.
13. Hampel H, Teipel SJ, Bayer W, et al. Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002;194:15-9.
14. Schroter A, Zerr I, Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000;57:1751-7.
15. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-39.
16. Auer DP, Putz B, Gossel C, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001;218:443-51.
17. Boom R van den, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages – 3rd-6th decades. *Radiology* 2003;229:683-90.
18. Straaten EC van, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003;34:1907-12.
19. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;52:1153-8.
20. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 2002;105:261-9.
21. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiol Aging* 2003;24:95-103.
22. Sjögren M, Gustafson L, Wikkelso C, et al. Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer's disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPET ratio. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:275-85.
23. Burton EJ, Karas G, Paling SM, et al. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002;17:618-30.
24. Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:259-69.
25. Laakso MP, Hallikainen M, Hanninen T, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia* 2000;38:579-84.
26. Strijers RLM, Scheltens Ph, Jonkman EJ, et al. Diagnosing Alzheimer's disease in community-dwelling elderly: a comparison of EEG and MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:198-202.
27. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independently associated with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;43:303-10.
28. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
29. Vermeer SE, Prins ND, Heijer T den, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
30. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003;60:1394-9.
31. Julin P, Lindqvist J, Svensson L, et al. MRI-guided SPECT measurements of medial temporal lobe blood flow in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1997;38:914-9.
32. Ishii K, Sasaki M, Matsui M, et al. A diagnostic method for suspected Alzheimer's disease using H(2)15O positron emission tomography perfusion Z score. *Neuroradiology* 2000;42:787-94.
33. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging and technetium 99m-HMPAO single-photon-emission computed tomography for the diagnosis of Alzheimer disease in a community-dwelling elderly population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:63-70.

2.2.4 Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Wetenschappelijke overwegingen

Er is uitgebreide literatuur over klinisch neurofysiologisch onderzoek, in het bijzonder het EEG, bij verschillende vormen van dementie (voor overzichten zie Boerman¹ en Jonkman²). Bij de ziekte van Alzheimer zijn EEG-afwijkingen beschreven: vertraging en afname reactiviteit alfaritme; afname bèta-, toename thèta- en delta-activiteit. Deze afwijkingen treden pas later in de ziekte op en correleren met de ernst en het beloop van de ziekte. Het beschreven patroon van EEG-veranderingen bij de ziekte van Alzheimer is weinig specifiek en wordt ook bij andere diffuse encefalopathieën gevonden.^{1,2} De meeste onderzoeken geven aan dat, bij een specificiteit van ongeveer 90%, de sensitiviteit van het EEG voor de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer ligt tussen 45%³ en 67%.^{4,5} Een uitzondering vormt het onderzoek van Robinson, die een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 63% noemt.⁶ Dit is een van de weinige onderzoeken met PA-bevindingen als gouden standaard. Desondanks lijken deze getallen toch minder representatief voor EEG-bevindingen in de vroegste stadia van de ziekte van Alzheimer. In dit opzicht zijn de onderzoeken van Strijers⁵ en Claus³ waarschijnlijk het meest betrouwbaar: hier worden patiënten in een vroeg stadium van de ziekte vergeleken met controlepersonen die voor een deel ook geheugenklachten hebben. De resultaten zijn gebaseerd op eenvoudige visuele analyse en een semi-kwantitatieve schaal die in de praktijk direct toepasbaar is. De belangrijkste conclusie is dat bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer (*a priori*-kans 30 tot 40%) een afwijkend EEG de kans op de ziekte van Alzheimer aanzienlijk verhoogt; een normaal EEG heeft daarentegen weinig betekenis, aangezien dit ZvA niet uitsluit. Een diagnostische meerwaarde van kwantitatieve analyse werd in deze onderzoeken niet aangetoond. MRI (hippocampusatrofie) is ongeveer even sensitief en specifiek als het EEG.

Over andere neurofysiologische technieken dan het EEG is veel minder bekend. Een recent onderzoek suggereert dat de auditieve P300 een sensitiviteit van 67-73% en een specificiteit van 65-75% zou hebben bij de differentiaaldiagnose tussen gezond en de ziekte van Alzheimer.⁷

Deze resultaten zijn veel gunstiger dan die van eerdere onderzoeken met ‘event-related potentials’. Ook als deze resultaten reproduceerbaar blijken te zijn, blijft gelden dat registratie van ‘event-related potentials’ minder eenvoudig is dan routine-EEG.

Een aantal onderzoeken suggereert dat het EEG een prognostische waarde heeft bij de ziekte van Alzheimer.⁸⁻¹⁰ Volgens Lopez betekenen een afwijkend EEG (gedefinieerd als een frequentie < 9,45 Hz) of psychotische symptomen een grotere kans op een snelle progressie van de ziekte.¹⁰ In twee retrospectieve onderzoeken vond Claus dat afname van alfa- en vooral bèta-activiteit op het EEG een onafhankelijke voorspeller is van een ongunstig ziektebeloop. Of en hoe deze prognostische gegevens in de praktijk kunnen worden gebruikt, is nog onduidelijk.^{8,9}

Over de waarde van het EEG bij andere vormen van dementie zijn in de literatuur minder recente bruikbare gegevens voorhanden. In een aantal onderzoeken werd bestudeerd of het EEG kan differentiëren tussen de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy Bodies (DLB). In een klein onderzoek waarbij de PA als gouden standaard werd gehanteerd, werden er meer EEG-afwijkingen gevonden bij DLB-patiënten dan bij ZvA-patiënten.¹¹ Uit deze gegevens is op te maken dat niet-epileptiforme temporale transiënten een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 82% hebben. In een veel groter recent onderzoek worden echter geen EEG-verschillen gevonden tussen DLB- en ZvA-patiënten.¹² Opmerkelijk is echter dat in dit onderzoek de klinische diagnose DLB gebaseerd op de McKeith-criteria erg slecht correleert met de PA-bevindingen (veel van de DLB-patiënten hadden vooral tekenen van een Alzheimer-encefalopathie).

Het EEG differentieert waarschijnlijk niet tussen patiënten met MCI en gezonden.¹³ Ook zijn er nog geen overtuigende aanwijzingen dat MCI-patiënten die later ZvA ontwikkelen, op grond van het EEG betrouwbaar kunnen worden onderscheiden van patiënten die niet de ziekte van Alzheimer ontwikkelen.¹³

Een van de weinige ziektebeelden met min of meer specifieke EEG-afwijkingen is de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. De zogenoemde ‘periodic sharp wave complexes’ (PSWC) op het EEG hebben volgens Steinhoff *et al.* een sensitiviteit van 67% en een specificiteit van 86% (deze getallen gelden voor een populatie met een zeer hoge *a priori*-kans op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob).¹⁴ Zerr *et al.* vergelijken in een zeer groot onderzoek de diagnostische waarde van het 14-3-3-eiwit in de liquor met het EEG.¹⁵ Voorkomen van PSWC op het EEG heeft in dit onderzoek een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 74%; voor het 14-3-3-eiwit is de sensitiviteit 94% en de specificiteit 84%. In de nieuwe diagnostische criteria voor de ziekte van Creutzfeldt-Jakob wordt zowel gebruikgemaakt van de EEG-bevindingen als het 14-3-3-eiwit (zie *hoofdstuk 1*).

Epilepsie is een relatief zeldzame oorzaak van geheugenstoornissen. Ook bij patiënten die geen duidelijke klinische aanvalsverschijnselen (meer) hebben, kunnen epileptiforme afwijkingen op het EEG betekenis hebben. Bij deze patiënten zou een proefbehandeling met anti-epileptica moeten worden overwogen.¹⁶

Het EEG is zeer sensitief, maar weinig specifiek voor toxische metabole encefalopathieën die het substraat vormen van delirium.¹⁷ Het EEG kan nuttig zijn bij de differentiaaldiagnose tussen geremd delirium (vertraagd EEG) en bijvoorbeeld depressie (normaal EEG).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij de differentiaaldiagnose gezond/ziekte van Alzheimer het EEG een matige sensitiviteit (ongeveer 45%) heeft bij een redelijke specificiteit (ongeveer 90%). Bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer maakt een afwijkend EEG-achtergrondpatroon de ziekte van Alzheimer waarschijnlijker, terwijl een normaal EEG niet veel betekenis heeft. A2 Strijers 1997 ⁵ ; Claus 1999 ³ B Anderer 1994 ⁴ ; Robinson 1994 ⁶
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat EEG-afwijkingen, vooral vertraging van de dominante frequentie en afname van alfa- en bèta-activiteit, een ongunstige prognostische betekenis hebben bij de ziekte van Alzheimer. A2 Claus 1998 ^{8,9} B Lopez 1997 ¹⁰
Niveau 2	Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat het EEG discrimineert tussen de ziekte van Alzheimer en DLB, of tussen gezond en lichte cognitieve stoornissen. Het EEG kan niet betrouwbaar voorspellen welke patiënten met lichte cognitieve stoornissen wel en welke niet ZvA zullen krijgen. B Jelic 2000 ¹³
Niveau 2	Het is aannemelijk dat periodieke scherpe golven op het EEG bij patiënten met een hoge verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob een redelijke sensitiviteit en specificiteit hebben. Voor het stellen van de diagnose CJD is het verrichten van een EEG noodzakelijk. A2 Zerr 2000 ¹⁵ B Steinhoff 1996 ¹⁴
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij epileptiforme afwijkingen op het EEG van een patiënt met geheugenstoornissen, ook als er geen klinische verschijnselen van epilepsie zijn, een proefbehandeling met anti-epileptica dient te worden overwogen. C Hogh 2002 ¹⁶

Niveau 3

Het lijkt waarschijnlijk dat het EEG kan worden gebruikt bij het aantonen van een toxische, metabole encefalopathie, vooral bij differentiatie van (geremd) delirium ten opzichte van depressie.

C Jacobson en Jerrie 2000¹⁷

Overige overwegingen

Aanbevelingen voor klinisch neurofysiologisch onderzoek bij dementie dienen te zijn gebaseerd op te verwachten winst voor de patiënt en op praktische haalbaarheid. Te verwachten winst voor de patiënt is meer dan alleen maar detectie van zeldzame behandelbare aandoeningen; ook duidelijkheid over de diagnose en prognose kan belangrijk zijn. Vanuit een praktisch oogpunt is het redelijk aan te nemen dat in een setting waar dementiediagnostiek wordt verricht, ook toegang bestaat tot faciliteiten om een routine-EEG te verrichten. Het is daarentegen niet aannemelijk dat complexe kwantitatieve analyse en statische bewerking van het EEG in de praktijk op grote schaal haalbaar zijn. Dit geldt ook voor andere klinisch neurofysiologische technieken, zoals 'event-related potentials'.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat in de volgende gevallen een EEG dient te worden verricht:

- twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer;
- verdenking op (temporale) epilepsie of niet-convulsieve status epilepticus;
- verdenking op metabole/toxische/infectieuze encefalopathie;
- verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

Literatuur

1. Boerman RH, Scheltens P, Weinstein HC. Clinical neurophysiology in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:111-8.
2. Jonkman EJ. The role of the electroencephalogram in the diagnosis of dementia of the Alzheimer type: an attempt at technology assessment. *Neurophysiol Clin* 1997;27:211-9.
3. Claus JJ, Strijers RL, Jonkman EJ, Ongerboer-de Visser BW, Jonker C, Walstra GJ, et al. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110:825-32.
4. Anderer P, Saletu B, Kloppe B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:108-17.
5. Strijers RLM, Scheltens Ph, Jonkman EJ, Rijke W de, Hooijer Ch, Jonker C. Diagnosing Alzheimer's disease in community-dwelling elderly: a comparison of EEG and MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:198-202.
6. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51:280-4.

7. Frodl T, Hampel H, Juckel G, Burger K, Padberg F, Engel RR, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology* 2002;39:175-81.
8. Claus JJ, Ongerboer-de Visser BW, Walstra GJ, Hijdra A, Verbeeten BJ, Gool WA van. Quantitative spectral electroencephalography in predicting survival in patients with early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1105-11.
9. Claus JJ, Gool WA van, Teunisse S, Walstra GJ, Kwa VI, Hijdra A, et al. Predicting survival in patients with early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:284-93.
10. Lopez OL, Brenner RP, Becker JT, Ulrich RF, Boller F, DeKosky ST. EEG spectral abnormalities and psychosis as predictors of cognitive and functional decline in probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48:1521-5.
11. Briel RCG, McKeith IG, Barker WA, Hewitt Y, Perry RH, Ince PG, et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:401-3.
12. Londos E, Passant U, Brun A, Rosen I, Risberg J, Gustafson L. Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:231-45.
13. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:533-40.
14. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:162-6.
15. Zerr I, Pocchiarri M, Collins S, Brandel JP, Pedro-Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.
16. Hogg P, Smith SJ, Scahill RI, Chan D, Harvvey RJ, Fox NC, et al. Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electrical features, and response to treatment. *Neurology* 2002;58:298-301.
17. Jacobson S, Jerrie H. EEG in delirium. *Seminars in Clin Neuropsychiat* 2000;5:86-92.

2.2.5 Liquoronderzoek

Inleiding

De meest onderzochte stoffen in de liquor cerebrospinalis (verder kortheidshalve: liquor) bij dementie zijn amyloïd β (1-42) ($A\beta_{42}$), totaal tau (tau) en het 14-3-3-eiwit. $A\beta_{42}$ is mogelijk verlaagd in de liquor van ZvA-patiënten ten gevolge van het neerslaan van fibrillair $A\beta_{42}$ in de seniele plaques (SP). Tau is verhoogd in liquor van ZvA-patiënten, waarschijnlijk als gevolg van het vrijkomen van tau bij neuronverlies. De aanwezigheid van het 14-3-3-eiwit in liquor is ook een maat voor (subacuut) neuronverlies en hersenschade, en wordt vaak in liquor aangetoond van patiënten met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Wetenschappelijke onderbouwing

ZvA versus controlepersonen

$A\beta_{42}$ is verlaagd en tau verhoogd in liquor van ZvA-patiënten vergeleken met niet-demente controlepersonen, patiënten met depressie en patiënten met geheugenklachten op basis bij alcoholabusus.¹⁻³ De gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor $A\beta_{42}$ bij ZvA-patiënten versus controlepersonen uit 13 verschillende onderzoeken waren 86% respectievelijk 90%.³

Voor tau waren de sensitiviteit 81% en de specificiteit 90%, bij analyse van 36 onderzoeken.³ Een recente meta-analyse laat echter zien dat er aanzienlijke verschillen bestaan in absolute concentraties van A β 42 en tau tussen verschillende centra, zelfs bij gebruik van dezelfde test.¹ De combinatie van de twee parameters geeft voor ZvA-patiënten versus controlepersonen een hoge sensitiviteit (85-94%) en specificiteit (83-100%).⁵ Patiënten met een ziektebegin voor het 65^e jaar werden vergeleken met gezonde controlepersonen, bij wie een sensitiviteit van 81% en een specificiteit van 100% werden gevonden.⁶

ZvA versus andere dementieën

Een verlaagd liquor-A β 42 wordt ook gevonden bij andere dementieën dan de ziekte van Alzheimer.⁶⁻¹¹ Tau is ook verhoogd bij verschillende vormen van dementie, zoals FTD^{6,7,14,15} en CJD.¹⁶ Bij VaD zijn tegenstrijdige bevindingen gedaan. De specificiteit varieerde van 14 tot 83%^{13,17,18} vergeleken met ZvA. Hetzelfde geldt voor FTD: de specificiteit varieerde van 26 tot 75%.^{6,7,12} Bij DLB is tau meestal normaal,⁸ hoewel kleine groepen patiënten zijn onderzocht. Bij patiënten met CJD wordt consistent een heel hoog tau gevonden, hoger dan bij ZvA, waarbij een hoge sensitiviteit en specificiteit te zien zijn (sensitiviteit 93% en specificiteit 90-100%).^{16,19}

Bij de combinatie van liquor-A β 42 en tau stijgen de specificiteit en de negatief voorspellende waarde (NPV): ZvA versus de totale groep andere dementieën: 58-85%,⁵ ZvA versus FTD: 85%,⁷ ZvA versus DLB en VaD specificiteit 67% en 48%, NPV 95%.²⁰ Bij preseniele ziekte van Alzheimer vergeleken met een FTD-groep van gelijke leeftijd gaf de combinatie van liquor-A β 42 met tau een redelijke sensitiviteit (72%), een hoge specificiteit (89%) en een zeer lage negatieve 'likelihood ratio' (-LR = 0,03).⁶

Gouden standaard

De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd met de klinische diagnose als gouden standaard, een enkele aangevuld met een follow-up van 6-12 maanden als controle van de initiële diagnose,^{6,12} en twee met de neuropathologische diagnose als gouden standaard voor (een deel van) de patiënten.^{21,22} Ook hier werden eenzelfde hoge sensitiviteit en specificiteit voor het onderscheiden van ZvA versus controlepersonen gevonden (tau: sensitiviteit 85% en specificiteit 84%, positief voorspellende waarde (= PPV) 87%), terwijl bij ZvA vergeleken met FTD en DLB deze waarden lager liggen (tau bij ZvA versus FTD en DLB: sensitiviteit 72%, specificiteit 69%, PPV 80%, +LR 3,1). De concentratie van A β 42 in liquor lijkt gecorreleerd te zijn met het aantal SP.²³

CJD

De bepaling van het 14-3-3-eiwit bij de sporadische vorm van CJD, evenals tau een maat voor (subacuut) neuronverlies en hersenschade, levert een sensitiviteit van 90-100% en een specificiteit van 84-96% op.^{16,24-27} Een fout-positieve uitslag voor het 14-3-3-eiwit wordt tevens gevonden bij een herseninfarct, encefalitis, tumoren en soms zelfs ZvA.^{24,25,28} Vergeleken met tau is de sensitiviteit van het 14-3-3-eiwit voor de diagnose CJD hoger, terwijl voor tau de specificiteit hoger is.²⁶ Vooral na uitsluiting van oorzaken voor een fout-positieve uitslag (encefalitis, recent infarct), in combinatie met EEG,²⁸ MRI en routineonderzoek van de

liquor (cellen, glucose, eiwit), heeft bepaling van 14-3-3 een grote diagnostische accuratesse.²⁹ Een recent onderzoek laat zien dat de combinatie van het 14-3-3-eiwit met A β 42 de hoogste specificiteit voor de diagnose CJD opleverde (sensitiviteit 100%, specificiteit 98%, PPV 93%, NPV 100%).²⁶

Conclusies

Niveau I	Het is aangetoond dat bij de differentiaaldiagnose van ZvA versus normale veroudering de bepaling van A β 42 en tau in liquor afzonderlijk een redelijk hoge sensitiviteit en specificiteit heeft. Er is wel sprake van overlap in individuele gevallen. Indien de combinatie van A β 42 en tau wordt gebruikt, stijgt de sensitiviteit en specificiteit tot > 80%. A2 <i>Blennow 2003²; Verbeek 2003⁵; Hulstaert 1999⁹; Galasko 1998³⁰; Sunderland 2003¹</i>
Niveau I	Het is aangetoond dat voor het onderscheid tussen ZvA en andere dementieën de combinatie van A β 42 en tau een hoge sensitiviteit en een redelijke specificiteit variërend per dementie (ZvA versus FTD redelijk-goed, DLB en VaD matig-redelijk) geeft. Vooral een hoge positief en negatief voorspellende waarde is in dit geval van belang voor de praktijk: indien beide parameters afwijkend zijn, wordt de diagnose Alzheimer erg waarschijnlijk; bij een normale waarde voor beide parameters kan de ziekte met een hoge mate van zekerheid worden uitgesloten. A2 <i>Verbeek 2003⁵; Hulstaert 1999⁹; Galasko 1998³⁰; Riemenschneider 2002⁷</i> B <i>Andreasen 2001²⁰; Kapaki 2003¹³; Schoonenboom 2004⁶; Pijnenburg 2004¹²</i>
Niveau I	De meeste onderzoeken zijn verricht in een gespecialiseerde setting. Verder onderzoek in de gewone klinische praktijk is dus nodig om de betrouwbaarheid van de bepalingen te toetsen, het liefst met de neuropathologische diagnose als gouden standaard. Ook de aanvullende waarde boven andere aanvullende onderzoeken dient te worden onderzocht. A2 <i>The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association 1998³¹; Blennow 2003²</i>
Niveau I	Het is aangetoond dat het 14-3-3-eiwit in liquor een hoge sensitiviteit en specificiteit van rond 90% voor de sporadische vorm van CJD heeft, indien gecombineerd met een hoge verdenking op de ziekte volgens de klinische criteria, een MRI-scan, EEG en routinebepalingen van liquor. A2 <i>Lemstra 2000²⁴, 2001²⁹; Zerr 2000²⁷</i>

Overige overwegingen

Op dit moment zijn er nog te veel verschillen tussen laboratoria om standaardafkapwaarden voor A β ₄₂ en tau op te stellen. Elk laboratorium gebruikt daarom zijn eigen criteria. Samenwerkingsverbanden tussen diverse laboratoria in Europa worden momenteel opgezet om de tests evenals het afname en verwerkingsprotocol te standaardiseren. Bepalingen van A β ₄₂, tau en 14-3-3 in liquor worden in ons land slechts in gespecialiseerde centra uitgevoerd.

Aanbevelingen

Liquoronderzoek heeft geen plaats in de standaarddiagnostiek bij dementie.

Liquoronderzoek dient te worden overwogen indien meer diagnostische zekerheid wenselijk is. De volgende bepalingen komen eventueel in aanmerking:

- Bepaling A β ₄₂ en tau: bij sterke twijfel over de ziekte van Alzheimer indien MRI-scan en neuropsychologisch onderzoek niet leiden tot een eenduidige conclusie en indien maximale diagnostische zekerheid wordt nagestreefd.
- Bepaling van A β ₄₂ en tau: bij jonge patiënten met dementie (begin voor 65^e jaar), aangezien de differentiaaldiagnose in deze categorie uitgebreider is. In het bijzonder kan hier worden gedacht aan de differentiaaldiagnose tussen de perseniële vorm van de ziekte van Alzheimer en FTD.
- Bepaling van 14-3-3-eiwit: bij verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, naast MRI-scan en EEG.

Literatuur

1. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased β -Amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 2003;289:2094-103.
2. Blennow K, Vanmechelen E. CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Res Bull* 2003;61:235-42.
3. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:605-13.
4. Sjögren M, Vanderstichele H, Ågren H, et al. Tau and A β ₄₂ in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem* 2001;47:1776-81.
5. Verbeek MM, Jong D de, Kremer HPH. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Ann Clin Biochem* 2003;40:25-40.
6. Schoonenboom SNM, Pijnenburg YAL, Mulder C, et al. Amyloid β 1-42 and phosphorylated tau in CSF as markers for early onset Alzheimer's disease. *Neurology* 2004;62:1580-4.
7. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002;58:1622-8.
8. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta₄₂ and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1875-6.
9. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta amyloid 1-42 and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555-62.

10. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:183-90.
11. Everbroeck B van, Green AJ, Pals P, et al. Decreased levels of amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Alzheimers Dis* 1999;11:419-24.
12. Pijnenburg YAL, Schoonenboom NSM, Rosso SM, et al. CSF tau and A β ₄₂ are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004;62:1649.
13. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, et al. CSF tau protein and β -amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal aging and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol* 2003;10:119-28.
14. Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, et al. Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999;259:133-5.
15. Fabre SF, Forsell C, Viitanen M, et al. Clinic-based cases with frontotemporal dementia show increased cerebrospinal fluid tau and high apolipoprotein E epsilon 4 frequency, but no tau gene mutations. *Exp Neurol* 2001;168:413-8.
16. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:192-7.
17. Andreasen N, Vanmechelen E, Voorde A van de, et al. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64:298-305.
18. Blennow K, Wallin A, Ågren H, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer's disease? *Mol Chem Neuropathol* 1995;26:231-45.
19. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, et al. Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;71:401-3.
20. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-A β ₄₂ as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373-9.
21. Tapiola T, Pirttila T, Mehta PD, et al. Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1-42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:735-40.
22. Clark CM, Sharon X, Chittams J, et al. Cerebrospinal fluid Tau and β -Amyloid. How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol* 2003;60:1696-702.
23. Strozzyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF A β ₄₂ levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652-6.
24. Lemstra AW, Meegen MT van, Vreyling JP, et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 112 patients. *Neurology* 2000;55:514-6.
25. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal supports the diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Ann Neurol* 1998;43:32-40.
26. Everbroeck B van, Quoilin S, Boons J, et al. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:1210-4.
27. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.
28. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt Jakob Disease. *Brain* 1999;122:2345-51.
29. Lemstra AW, Meegen M van, Baas F, et al. Clinical algorithm for cerebrospinal fluid test of 14-3-3 protein in diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1467-71.
30. Galasko D. CSF tau and A β ₄₂: logical biomarkers for Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 1998;19(2):117-9.
31. Consensus report of the working group on: "Molecular and Biochemical markers of Alzheimer's disease." The Ronald and Nancy Reagan Research institute of the Alzheimer's association and the national institute on aging working group. *Neurobiol aging* 1998;19(2):109-16.

2.2.6 Genetisch onderzoek

Inleiding

Bevolkingsonderzoek heeft aangetoond dat bij 25-40% van de patiënten met de ziekte van Alzheimer (ZvA) ten minste één eerstegraads familielid is aangedaan. Echter, slechts bij 5% van alle Alzheimer-patiënten is tot nu toe een mutatie aangetoond. Het betreft mutaties in de de volgende genen: ‘amyloid precursor protein’ (APP, chromosoom 21), preseniline 1 (PSEN1, chromosoom 14) en preseniline 2 (PSEN2, chromosoom 1). Mutaties in één van deze genen zijn vooral gevonden bij patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Alzheimer (beginleeftijd onder de 65 jaar), waarbij sprake is van een autosomaal dominant overervingspatroon. Indien er sprake is van een jonge ZvA-patiënt met een kind met het syndroom van Down, is er een kleine kans dat er sprake is van een mozaïekvorm van chromosoom 21. Andere familiale vormen van dementie zijn de frontotemporale dementie (bij positieve familieanamnese: mutaties in het FTDP-gen, chromosoom 17), ziekte van Creutzfeldt-Jakob (insertie-, puntmutaties en deleties in het PRNP-gen, chromosoom 20), CADASIL (Notch 3-gen, chromosoom 19), ziekte van Huntington (chromosoom 4) en hereditaire amyloïdangiopathie (HCHWA-D, APP-gen, chromosoom 21). Het betreft in alle gevallen autosomaal overervende ziekten met een lage prevalentie: de prevalentie van de ziekte van Huntington wordt geschat op 3-10/100.000 en van familiale prionziekte op 1/1000.000.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de recente Amerikaanse richtlijnen wordt geconcludeerd dat er geen redenen zijn om routinematig genetische tests uit te voeren bij de differentiaaldiagnose van dementie.¹ Dit geldt dus ook voor bepaling van het APOE-genotype. Het belangrijkste onderzoek op dit terrein van Mayeux *et al.* vergeleek de klinische en postmortale diagnose bij 2.188 patiënten met dementie en berekende de aanvullende waarde van het hebben van één of twee APOE4-allelen. De sensitiviteit van de klinische diagnose was 93%, de specificiteit 55%, tegenover een sensitiviteit/specificiteit van 65%/68% van APOE4. Informatie over het APOE4-genotype verhoogde de specificiteit van de klinische diagnose, maar verlaagde de sensitiviteit. Dit leidt tot de conclusie dat bepaling van het APOE-polymorfisme onvoldoende sensitief en specifiek is, maar dat deze bepaling in aanvulling op de klinische diagnostiek de specificiteit kan vergroten (positief voorspellende waarde van 90 naar 94%).² Om deze reden wordt door sommigen het gebruik in de klinische praktijk wel aanbevolen.³

In een recente analyse van 414 opeenvolgend naar een geheugenpoli verwezen patiënten, waarvan 372 met ZvA en 42 asymptomatische personen met een sterke familieanamnese voor ZvA, werden 48 patiënten gevonden met een mutatie in het PS1-gen waarvan 21 nieuwe mutaties. Negentig procent van hen had een begin van de klachten voor het 60^e jaar.⁴

Nietemin zijn Croes *et al.* van mening dat ook bij patiënten met een evident positieve familieanamnese genetisch onderzoek alleen moet worden uitgevoerd in het kader van wetenschappelijk onderzoek. De aanvullenden waarde in de klinische praktijk is verwaarloosbaar, vanwege het ontbreken van therapeutische en preventieve opties.^{5,6}

Voor de ziekte van Huntington is een diagnostische test beschikbaar in de vorm van het bepalen van het aantal trinucleotide (CAG)-‘repeats’. Deze test kan worden gebruikt wanneer zekerheid omtrent de klinische diagnose vereist is in het kader van genetische counseling.⁷

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat genetisch onderzoek geen plaats heeft in de standaarddiagnostiek bij dementie.
	A1 Knopman 2001 ¹

Overige overwegingen

De definitie van familiale dementie is onduidelijk. Door sommige klinieken wordt begin van de ziekte voor het 61^e jaar en ten minste één eerstegraads familielid met begin van de ziekte voor het 61^e jaar gehanteerd. Bij twijfel kan het oordeel van de klinisch geneticus worden ingeroepen.

Aanbeveling

Genetische tests zijn in het kader van de standaarddiagnostiek niet geïndiceerd, tenzij sterke verdenking op familiale betrokkenheid bestaat. In dat geval moet de patiënt worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum.

Literatuur

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
- Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-11.
- Paulson HL. Diagnostic testing in neurogenetics. Principles, limitations, and ethical considerations. *Neurol Clin* 2002;20:627-43.
- Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, Medeiros H, Sato C, Liang Y, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 2001;57:621-5.
- Croes EA, Dermaut B, Cammen TJ van der, Broeckhoven C van, Duijn CM van. Genetic testing should not be advocated as a diagnostic tool in familial forms of dementia. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):1033-5.
- Panegyres PK, Goldblatt J, Walpole I, Connor C, Liebeck T, Harrop K. Genetic testing for Alzheimer's disease. *Med J Aust* 2000;172:339-43.
- Maat-Kievit JA, Losekoot M, Roos RA. [From gene to disease; HD gene and Huntington disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2120-3.

2.3 Zorgdiagnostiek

Inleiding

Naast de ziektediagnostiek is vaststelling van de zorgbehoefte van de patiënt, de zorgbelasting en draagkracht van het mantelzorgsysteem van groot belang.^{1,2} Het merendeel van de mensen met dementie verblijft thuis, en de benodigde zorg wordt geboden door familie, kennissen en burens. Meestal is er één persoon die de meeste zorg biedt en coördineert: de (centrale) mantelzorger. Een inventarisatie van de zorgbehoefte en onderzoek naar de benodigde interventies is niet alleen voor het welzijn van de patiënt en mantelzorger van belang. Ook de maatschappelijke belangen zijn gezien de hoge kosten groot, bijvoorbeeld bij institutionalisatie.

2.3.1 Zorgdiagnostiek

Wetenschappelijke onderbouwing

De diagnostiek van de zorgbehoefte van patiënten met dementie en de belasting van de mantelzorger kan worden geplaatst in het kader van secundaire preventie (voorkomen van verdere verslechtering) en tertiaire preventie (optimaliseren van de omstandigheden op somatisch, psychisch en sociaal gebied, waardoor de persoon ondanks zijn ziekte zo goed mogelijk functioneert).³ De zorgdiagnostiek is vooral een onderdeel van tertiaire preventie.

In de afgelopen jaren is overwegend beschrijvend onderzoek naar de belasting van mantelzorgers verricht. Onderzoek naar het effect van interventies is complex, en door de methodologische problemen is er nauwelijks literatuur met resultaten met de hoogste mate van bewijskracht.

Recente meta-analysen beschrijven de trends die hierna worden beschreven en zij doen aanbevelingen voor toekomstig onderzoek om met name de methodologie te verbeteren.⁴⁻⁶

De naasten van patiënten met dementie zullen trachten de gevolgen van de beperkingen en handicaps te verminderen. Dit doen zij door steun en sturing te bieden en uiteindelijk functies over te nemen. De zorgbehoefte van de patiënt en de belasting van de mantelzorger veranderen in de loop van de tijd. Zorgdiagnostiek moet dan ook een continu en cyclisch proces zijn, verricht door deskundige hulpverleners op dit gebied.⁷ Op dit pleidooi voor ‘casemanagement’ wordt nog teruggekomen.

Het aantal patiënten met dementie zal de komende jaren toenemen. Over het algemeen is het de wens van de patiënt en diens naasten om zo lang mogelijk in de eigen woonomgeving te verblijven. Het zorgaanbod zal hier dan ook op gericht moeten zijn. Er is onderzoek dat aantoont dat door ondersteuning van de mantelzorger het moment van institutionalisatie en overlijden van de patiënt kan worden uitgesteld.⁸⁻¹⁰

De gevolgen van ‘het zorgen voor’ een dementerend familielid voor de mantelzorger zijn onderzocht. Zorgverleners vertonen meer depressieve klachten, hebben een minder goede fysieke conditie, maken hogere kosten door de ziekte en bevinden zich meer in een isolement

dan mantelzorgers die voor een familielid zorgen zonder dementie.⁴ De belasting die hierdoor ontstaat, kan objectief worden gemeten door inventarisatie van de aard van de zorg en de tijd die ermee is gemoeid. Hoe echter de belasting van deze zorg wordt ervaren – de subjectief ervaren zorgbelasting – is zeer individueel bepaald en afhankelijk van allerlei factoren.

Naast alle negatieve gevolgen voor de mantelzorger wordt ook melding gemaakt van de overweging dat de zorg voor een patiënt ook positieve elementen kan hebben.¹¹ Het geeft een taak en daginvulling, maar ook voldoening en waardering van anderen. In het onderzoek van de Vugt *et al.* kwam naar voren dat echtgenoten meer toenadering tot hun partner met dementie voelden.¹²

Patiëntkenmerken die de zorgbelasting beïnvloeden

- De relatie tussen de globale ernst van dementie enerzijds en de zorgbelasting anderszijds is niet eenduidig.¹³⁻¹⁵ Reeds in beginstadiën van dementie wordt stress ervaren door de negatieve invloed op het sociale leven.¹⁶ Donaldson vond in een literatuuronderzoek dat de zorgzwaarte bij een matig gevorderde dementie groter is dan in de beginfase en eindfase.¹⁷
- Verminderde zelfredzaamheid op het gebied van de I-ADL blijkt te zijn gerelateerd aan een hogere belasting voor de mantelzorger.^{13,14,16}
- Gedragsproblemen vergroten de belasting voor de mantelzorger sterk.^{13,14,16,18,19-23} Vooral depressieve klachten zijn veelvuldig onderzocht. Het blijkt dat vaak een neerwaartse spiraal optreedt: overbelasting veroorzaakt depressieve klachten bij de mantelzorger. Dit heeft zijn weerslag op de patiënt, die ook depressieve klachten kan gaan vertonen of bij wie reeds bestaande depressiviteit wordt versterkt. Ook andere gedragsproblemen (bijvoorbeeld nachtelijke onrust, agressie) kunnen optreden of toenemen. Door dit alles neemt dan de belasting voor de mantelzorger toe.^{16,18} De Vugt *et al.* hebben de kwaliteit van de relatie, zoals die door partners van dementerenden werd ervaren, onderzocht. Het bleek dat apathie en terugtrekgedrag de kwaliteit van de relatie in sterkere mate negatief beïnvloedden dan depressie en agressie.¹² Geen communicatie wordt als meer belastend ervaren dan slechte communicatie.

Kenmerken van de mantelzorger die de zorgbelasting beïnvloeden

- De objectieve zorgbelasting is niet een goede maat voor de subjectief ervaren zorgbelasting. De door de mantelzorger ervaren belasting – de subjectieve zorgbelasting – is sterk gecorreleerd met symptomen van overbelasting.^{13,14,24,25} Het moment van institutionalisatie van een patiënt hangt meer samen met de ervaren belasting door de mantelzorger en diens gezondheid dan met patiëntfactoren.^{8,10}
- Ondersteuning door familie en vanuit de sociale omgeving in emotionele zin of in daadwerkelijke hulp is een belangrijke factor om belasting bij de centrale mantelzorger te verminderen.^{11,13,16} Bij vermindering van sociale contacten blijkt de vraag naar hulp groter te worden en de ernst van depressieve klachten toe te nemen. In de loop van het ziekteproces dat ten grondslag ligt aan de dementie, wordt het isolement van de patiënt en mantelzorger groter.²⁶ Penninx heeft het effect van emotionele steun aan de mantel-

zorger onderzocht, zij het voor mantelzorgers van lichamelijk zieken. Uit haar onderzoek bleek dat sociale steun daadwerkelijk een positief effect had op ervaren belasting door de mantelzorger.²⁷ In dit opzicht is het Nederlandse longitudinale MAASBED-onderzoek zeer relevant, waarin werd aangetoond dat zorgstrategie van de mantelzorger voorspellend is voor de kans op gedragsproblemen. Zo bleek dat dementiepatiënten minder verschijnselen van onrust en agitatie ontwikkelden wanneer hun verzorgers een steunende en accepterende houding aannamen dan bij verzorgers met een corrigerende of niet-accepterende houding.⁴²

- Psychiatrische problemen (vooral depressies zijn onderzocht) komen veel voor bij mantelzorgers (30 tot 50%), evenals het gebruik van psychofarmaca. Dit heeft een negatieve invloed op het zorgproces en op de patiënt. Er ontstaat, zoals boven beschreven, een neerwaartse spiraal.^{16,18,19}
- De manier waarop wordt omgegaan met de problemen ('coping'-strategie) is van invloed op de ervaren zorgbelasting. Bij 'problem-focused coping' probeert men een oplossing te zoeken voor het probleem, en bij 'emotion-focused coping' wordt getracht de emotie te verminderen bijvoorbeeld door te ontkennen of te accepteren. Hoewel in een vroege fase ontkenning werkzaam kan zijn, blijkt uiteindelijk 'problem-focused coping' een betere strategie te zijn.²⁸ Als echter een probleem niet op te lossen is, lijkt een op acceptatie gerichte coping-strategie meer uitkomst te bieden.^{29,30,33} Onvermogen om ondersteuning binnen het sociale netwerk te vragen gaat gepaard met meer depressieve klachten.¹³
- De kwaliteit van de relatie met de patiënt vóórdat de ziekte zich manifesteerde, is van invloed op de ervaren zorgbelasting: een goede relatie, waardoor men veel te danken heeft aan de patiënt, maakt dat de zorg door de mantelzorger gemakkelijker en met meer positieve gevoelens wordt geboden: wederkerigheid in de zorg.¹¹
- De familieband is van belang: partners ervaren de meeste belasting. Zij bieden de meeste zorg gedurende langere tijd. Zij hebben over het algemeen een hoge leeftijd met gezondheidsproblemen en een klein sociaal netwerk. Inwonende mantelzorgers doen meer met minder hulp van buitenaf.²⁰
- Mannelijke mantelzorgers uiten minder gevoelens van stress en overbelasting.^{13,15,20,24,31} De verklaring daarvan kan zijn dat mannen in het algemeen minder gewend zijn hun gevoelens te uiten. Bovendien lijkt het dat vrouwelijke mantelzorgers andere/hogere eisen stellen aan de te verlenen zorg. Zij doen meer in minder tijd.²⁰
- Etniciteit en cultuur bepalen mede familiebanden, sociale netwerken en de betekenis van ziekte, ouderdom en zorg en de rol van de mantelzorger. Dit beïnvloedt de subjectieve belasting van de mantelzorger.^{20,32,33}
- De gezondheid van de mantelzorger beïnvloedt de draagkracht in sterke mate: deze neemt af bij meer gezondheidsproblemen.³⁴ Omgekeerd heeft stress een negatieve invloed op de gezondheidstoestand.²⁴ Overbelasting is geassocieerd met een ongezonde leefstijl: meer eten, roken en gebruik van alcohol, minder bewegen en slechter slapen.²⁰

Diagnostiek

Er zijn gestandaardiseerde meetinstrumenten die de zorg en zorgbehoefte en de mate van belasting kunnen vastleggen in maat en getal. Deze meetinstrumenten meten beperkingen in vier verschillende domeinen: cognitieve stoornissen, zelfredzaamheid, gedrag en de door de mantelzorger ervaren belasting. Zie voor een korte beschrijving van de observatieschalen, tests en vragenlijsten *bijlage 1*.

In de literatuur wordt onderzoek beschreven naar de effecten van een aantal interventies op de belasting van de mantelzorger. Deze interventies kunnen primair gericht zijn op de patiënt of op de mantelzorger of op beiden. Vaak zullen interventies leiden tot veranderingen bij beiden. In een gestandaardiseerde onderzoekssituatie kan de interventie niet altijd toegesneden zijn op de individuele behoefte, en ook is niet altijd duidelijk of de effecten met voldoende gevoelige schalen worden gemeten.³⁵ Mogelijk is dit de reden dat de resultaten van onderzoek niet eenduidig zijn.

Interventies

Mogelijke interventies zijn:

- overname ADL-zorg;
- ondersteuning bij huishoudelijke activiteiten;
- psycho-educatie: uitleg van het ziektebeeld, het beloop, complicaties, omgangsadvisen, mogelijkheden van hulpverlening;
- ondersteuningsgroepen van lotgenoten;
- versterken van sociaal netwerk;
- psychotherapie en/of medicatie bij psychiatrische aandoeningen van zowel mantelzorger als patiënt en bij gedragsproblemen van de patiënt;
- respijt in zorg door dagbehandeling/dagverzorging/dagopvang/nachtopvang/tijdelijke opname;
- permanente opname in verzorgingshuis of verpleeghuis.

Effect van de interventies:

- Individuele interventies lijken een beter effect te hebben dan groepsinterventies.^{5,21}
- Langdurige interventies lijken een beter effect te hebben dan kortdurende.^{5,21}
- Combinaties hebben meer effect dan enkelvoudige interventies.^{5,21}
- Het effect van psycho-educatie op de kennisvergroting is het grootst.⁴ De meeste winst lijkt te kunnen worden gehaald door kennisvergroting in een vroeg stadium van de ziekte. Het blijkt dat men dan in een later stadium minder problemen ervaart met de dagelijkse zorg.²⁶

Voor al het onderzoek naar het effect van deze interventies geldt dat de interpretatie wordt bemoeilijkt door methodologische problemen.^{5,6,8-10,18-21,26,36-41} Deze methodologische problemen hebben betrekking op begripsomschrijving, gevoeligheid van de meetinstrumenten en onderzoeksopzet.

Conclusies

Niveau 4	Onderzoek naar de zorgbehoefte van de patiënt met dementie en naar de door de mantelzorgervaren belasting is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek bij dementie. <i>D Cooper 2002³</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat institutionalisatie meer samenhangt met subjectief ervaren belasting door de mantelzorgervaren dan met patiëntfactoren. Derhalve is ondersteuning van de mantelzorgervaren essentieel bij het streven institutionalisatie uit te stellen. <i>B Brodaty 1993⁸</i> <i>C Aneshensel 1993¹⁰</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gedragsproblemen sterk gerelateerd zijn aan overbelasting van de mantelzorgervaren. <i>C Rankin 1992¹³; Gallagher 1992²³; Gerritsen 1994²²; Hadjistavropoulos 1994¹⁴; Rabins 1997¹⁹; Braekhus 1998¹⁶; Connell 2001²⁰; Lowery 2000¹⁸; Farcnik 2002²¹; De Vugt 2003¹²</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een steunend familiesysteem rondom de mantelzorgervaren stressreducerend kan werken. <i>C Rankin 1992¹³; Braekhus 1998¹⁶; Grand 1999¹¹</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat psycho-educatie aan de mantelzorgervaren en eventueel diens familiesysteem bijdraagt tot een betere zorg en hulpverlening in latere fasen van de ziekte. <i>C Commissaris 1995²⁶</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het positieve effect van psycho-educatie vooral wordt veroorzaakt door kennisvergroting. <i>B Brodaty 2003⁴</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat individuele interventies de mantelzorgervaren beter ondersteunen dan groepsinterventies en langdurige interventies beter dan kortdurende. <i>B Mittelman 1996⁷</i> <i>C Farcnik 2002²¹; Sörensen 2002⁵</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat met combinaties van interventies meer wordt bereikt dan met enkelvoudige. <i>C Farcnik 2002²¹; Sörensen 2002⁵</i>

Overige overwegingen

Het diagnosticeren van de zorgbehoefte van zowel de patiënt als zijn of haar mantelzorgervaren is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek bij dementie. Door anamnese en hetero-anamnese gericht op de ervaren (subjectieve) belasting en op de andere bovengenoemde kenmerken van patiënt en mantelzorgervaren, en door inventarisatie van de geboden zorg en reeds ingezette hulpverlening, kan men een indruk krijgen van de knelpunten. Een huisbezoek kan daarbij verhelderend werken: functioneren in de thuissituatie, hygiëne, aanwezigheid van voedingsmiddelen, gevaar en interacties tussen de patiënt en zijn omgeving kunnen goed worden vastgesteld.

Door de complexiteit van de zorgproblematiek hebben de onderzoeken zoals die tot op heden zijn verricht, frequent methodologische onvolkomenheden. Daarnaast zullen interventies en meetinstrumenten verder moeten worden aangepast en verfijnd. Er is meer aandacht gewenst voor interventies die zich richten op de individuele mantelzorgervaren. Het is van belang aan te sluiten bij de ervaringen en wensen van de mantelzorgervaren, maar ook bij de tekortkomingen in het vermogen zorg te leveren aan het familielid.

Gezien het zeer ingewikkelde netwerk met talloze hulpverleningsmogelijkheden aangeboden door diverse instanties, is het aangewezen dat een deskundig iemand, bij voorkeur een 'case-manager', de mantelzorgervaren en diens familielid met dementie begeleidt. Deze deskundige moet kennis hebben van de ziekte en het beloop en van de zogenoemde sociale kaart: alle instanties die bepaalde zorg of hulp kunnen bieden.

De patiënt met dementie en de mantelzorgervaren zijn gebaat bij zorg dicht bij huis. Vertrouwdheid is bij een ziekte die gepaard gaat met vervreemding, belangrijk. De hulpverlening te laten aansluiten bij de oorspronkelijke leefstijl van een patiënt, is een moeilijke opgave. Alle inspanningen zijn gericht op het welzijn van zowel de patiënt als diens centrale mantelzorgervaren.

Aanbevelingen

Zorgdiagnostiek dient een continu proces te zijn waarbij cyclisch draaglast en draagkracht van het zorgsysteem worden onderzocht. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van klinimetrische schalen.

Interventies dienen vroegtijdig en structureel te worden aangeboden, toegesneden op de individuele situatie. Hierbij heeft psycho-educatie de voorkeur.

Hulpverleners dienen te anticiperen op en te interveniëren bij probleemgedrag, met name bij mantelzorgers die depressieve klachten ervaren, zodat overbelasting zo veel mogelijk wordt voorkomen.

De werkgroep is van mening dat het aan te bevelen is bij de hulpverlening aan patiënten met dementie en hun mantelzorgers gebruik te maken van een casemanager, waarbij een of twee vaste personen regelmatig contact onderhouden met de patiënt en de centrale mantelzorger. Dit dient om problemen en achteruitgang tijdig te onderkennen en ondersteuning te bieden in emotionele en praktische zin.

Literatuur

- Gezondheidsraad. Dementie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/04.
- Dunkin, JJ, Anderson Hanlly C. Dementia caregiver burden: A review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998;51:53-60.
- Cooper B. Thinking preventively about dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiat* 2002;17:895-906.
- Brodady H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:657-64.
- Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis [Review]. *Gerontologist* 2002;42:356-72.
- Schulz R, O'Brien A, Czaja S, Ory M, Norris R, Martire LM, et al. Dementia caregiver intervention research: in search of clinical significance. Review. *Gerontologist* 2002;42:589-602.
- Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-31.
- Brodady H, McGilchrist C, Harris L, Peters KE. Time until institutionalization and death in patients with dementia. Role of caregiver training and risk factors. *Arch Neurol* 1993;50:643-50.
- Brodady H, Gresham M, Luscombe G. The Prince Henry Hospital dementia caregivers' training programme. *Int J Geriatr Psychiat* 1997;12:183-92.
- Aneshensel CS, Pearlin LI, Schuler RH. Stress, role captivity, and the cessation of caregiving. *J Health Soc Behav* 1993;34:54-70.
- Grand A, Grand-Filaire A, Bocquet H, Clement S. Caregiver stress: a failed negotiation? A qualitative study in South West France. *Int J Aging Hum Dev* 1999;49:179-95.
- Vugt ME de, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I, et al. Behavioural disturbances in dementia patients and quality of the marital relationship. *Int J Geriatr Psychiat* 2003;18:149-54.
- Rankin ED, Haut MW, Keefover RW. Clinical assessment of family caregivers in dementia. *Gerontologist* 1992;32:813-21.
- Hadjistavropoulos T, Taylor S, Tuokko H, Beattie BL. Neuropsychological deficits, caregivers' perception of deficits and caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:308-14.
- Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiat* 1999;14:701-10.
- Braekhus A, Oksengard AR, Engedal K, Laake K. Social and depressive stress suffered by spouses of patients with mild dementia. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:242-6.
- Donaldson C, Tarrier N, Burns A. The impact of the symptoms of dementia on caregivers. *Br J Psychiat* 1997;170:60-8.
- Lowery K, Mynt P, Aisbett J, Dixon T, O'Brien J, et al. Depression in the carers of dementia sufferers: a comparison of the carers of patients suffering from dementia with Lewy Bodies and the carers of patients with Alzheimer's disease. *J Affect Dis* 2000;59:61-5.
- Rabins P, Blacker C, Bland W, Bright-Long L, Cohen E, Katz I, et al. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiat Suppl* 1997;154:5.
- Connell CM, Janevic MR, Gallant MP. The costs of caring: impact of dementia on family caregivers. Review *J Geriatr Psychiat Neurol* 2001;14:179-87.
- Farcnik K, Peryko MS. Assessment, measures and approaches to easing caregiver burden in Alzheimer's disease. Review. *Drugs Aging* 2002;19:203-15.
- Gerritsen JC, Ende PC van der. The development of a care-giving burden scale. *Age Ageing* 1994;23:483-91.
- Gallagher-Thompson D, Brooks JO, Bliwise D, Leader J, Yesavage JA. The relations among caregiver stress, 'sundowning' symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:807-10.
- Wright LK. Alzheimer's disease and caregiver stress. *J S C Med Assoc* 1994;90:424-8.
- Pot AM, Dyck R van. Belastende factoren in de zorg voor een dement familielid: een literatuuroverzicht. *Tijdschr Psychiatrie* 1992;9:627-36.
- Commissaris CJAM, Jolles J, Verhey FRJ, Kok GJ. Problems of caregiving spouses of patients with dementia. *Patient Educ Couns* 1995;25:143-9.
- Penninx B. Social support in elderly people with chronic diseases. Does it really help? [Thesis]. Amsterdam, 1996. ISBN 90-5669-015-9.
- Gonzalez EW. Resourcefulness, appraisals and coping efforts of family caregivers. *Mental Health Nurs* 1997;18:209-27.
- Kneebone II, Martin PR. Coping and caregivers of people with dementia. *Br J Health Psychol* 2003;8(Pt 1):1-17.
- Powers DV, Gallagher-Thompson D, Kraemer HC. Coping and depression in Alzheimer's caregivers: longitudinal evidence of stability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:205-11.
- Houde SC. Methodological issues in male caregiver research: an integrative review of the literature. *J Adv Nurs* 2002;40:626-40.
- Cox C, Albus K. The Alzheimer's Connections Demonstration Program: instituting a national case management program. Review *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2001;16:279-84.
- Connell CM, Gibson GD. Racial, ethnic, and cultural differences in dementia caregiving: review and analysis. *Gerontologist* 1997;37:355-64.
- Dunkin, JJ, Anderson Hanlly C. Dementia caregiver burden: A review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998;51:53-60.
- Acton GJ, Kang J. Interventions to reduce the burden of caregiving for an adult with dementia: a meta-analysis. *Res Nurs Health* 2001;24:349-60.
- Cooke DD, McNally L, Mulligan KT, Harrison MJ, Newman SP. Psychosocial interventions for caregivers of people with dementia: a systematic review. *Aging Ment Health* 2001;5:120-35.

37. Gaugler JE, Jarrott SE, Zarit SH, Stephens MA, Townsend A, Greene R. Adult day service use and reductions in caregiving hours: effects on stress and psychological well-being for dementia caregivers. *Int J Geriatr Psychiat* 2003;18:55-62.
38. Gilmour JA. Dis/integrated care: family caregivers and in-hospital respite care. *J Adv Nurs* 2002;39:546-53.
39. Gottlieb BH, Wolfe J. Coping with family caregiving to persons with dementia: a critical review. *Aging Ment Health* 2002;6:325-42.
40. Larkin JP, Hopcroft BM. In-hospital respite as a moderator of caregiver stress. *Health Soc Work* 1993;18:132-8.
41. Williams GO, Gjerde CL, Haugland S, Darnold D, Simonton LJ, Woodward PJ. Patients with dementia and their caregivers 3 years after diagnosis. A longitudinal study. *Arch Fam Med* 1995;4:512-7.
42. Larkin JP, Vugt ME de, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, et al. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? *Int J Geriatr Psychiat* 2004;19:85-92.

2.3.2 Wilsbekwaamheid ten aanzien van medische besluitvorming

Inleiding

In deze paragraaf wordt ingegaan op de beoordeling van beslisvaardigheid ten aanzien van behandelbeslissingen bij dementie. Bij de besluitvorming hierover spelen medische overwegingen vanzelfsprekend een rol, maar deze besluitvorming wordt ook in sterke mate bepaald door wet- en regelgeving. Voor de beoordeling van wilsbekwaamheid bij behandelbeslissingen wordt het juridisch kader gevormd door de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO), de Wet Bijzondere Opnames Psychiatrische Ziekenhuizen (BOPZ) en de Wet op het Mentorschap. Aangezien zowel juridische, ethische, culturele/maatschappelijke als medische aspecten hierbij een rol spelen, kan in het bestek van deze richtlijn geen uitputtend, systematisch overzicht van de literatuur op dit terrein worden gegeven. Hier wordt volstaan met richtlijnen die behulpzaam zijn bij de medische beoordeling van de beslisvaardigheid en de advies- en beleidsbepaling bij het uitoefenen van deze vaardigheden. De werkgroep gaat uit van de algemene regels aangaande de vaststelling van beslisvaardigheid bij medische beslissingen in Nederland zoals ook vermeld in de KNMG-richtlijn.

Wilsbekwaamheid

In deze tekst worden de termen 'wilsbekwaamheid' en 'beslisvaardigheid' gebruikt, waarmee in beide gevallen wordt bedoeld 'het in staat zijn tot een redelijke afweging van de belangen ter zake' (WGBO). In de praktijk kan wilsbekwaamheid of beslisvaardigheid worden gezien als het vermogen tot het geven van een verantwoord 'informed consent'. Toetsing van deze beslisvaardigheid kan dus tot stand komen door na te gaan of de betrokkene tot een inhoudelijk verantwoord informed consent in staat is. Aan deze beslisvaardigheid kunnen vier niveaus worden onderscheiden:^{1,2}

1. het maken van een keuze ten aanzien van de voorgestelde interventie (onderzoek, behandeling) en het vervolgens ook kenbaar kunnen maken (verbaal of non-verbaal) van deze keuze;
2. het begrip van de informatie die verband houdt met de medische beslissing die aan de orde is;

3. het kunnen wegen van de informatie (inclusief de risico's en belasting van de behandeling of diagnostische verrichting en de eventuele alternatieven) in relatie tot de eigen normen en waarden;
4. het rationeel kunnen verwerken van de informatie.

Recentelijk werd daar aan toegevoegd dat ook emotionaliteit, identiteit en relationaliteit bepalend kunnen zijn voor het wel of niet besluitvaardig kunnen zijn.³ Dit is een terechte toevoeging, die objectieve beoordeling van beslisvaardigheid echter nog complexer maakt, zeker waar het gaat om de vraag met welke diagnostische instrumenten deze beoordeling zou moeten gebeuren. Diagnostische instrumenten op dit terrein zijn er niet, en deze beoordeling is dus geheel afhankelijk van de opinie van hulpverleners die beschikken over enige expertise op het terrein van de beoordeling van stemmingsstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen en systeemproblemen.

Er is consensus over het feit dat beslisvaardigheid afhankelijk is van de context en bovendien in de tijd kan variëren. Wettelijk is daarbij bepaald dat ten aanzien van behandelbeslissingen een vooronderstelling van wilsbekwaamheid moet worden gehanteerd. In het kader van behandelbeslissingen dient er altijd een duidelijke aanleiding te zijn om de bekwaamheid expliciet aan beoordeling te onderwerpen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het stellen van een diagnose 'dementie' zegt weinig over de beslisvaardigheid. Uit de literatuur is bekend dat 20-45% van de patiënten met een beginstadium van dementie door experts als wilsbekwaam wordt beoordeeld.^{4,5}

Een valide beoordeling van beslisvaardigheid vraagt daarom meer dan een diagnose. Hierover bestaat brede consensus in de literatuur.⁶ Dit is daarom ook het uitgangspunt bij het wetenschappelijk onderzoek dat wordt verricht naar de diagnostische waarde van de bepaling van beslisvaardigheid. Er is een aantal methoden onderzocht voor het bepalen van de beslisvaardigheid:

1. Ongestructureerd klinisch oordeel van de behandelend arts of een speciaal medisch specialistisch consult. Deze methode heeft een lage interdoktersbetrouwbaarheid bij lichte stadia van dementie, indien deze niet nader wordt gestructureerd (kappa 0,14).⁷ De betrouwbaarheid kan echter worden vergroot door training op dit terrein en door gebruik van gestructureerde standaardinterviews (kappa 0,39-0,57).⁸ Het begrip 'proportionaliteit' is hierbij van belang; naarmate een beslissing grotere potentiële gevolgen heeft voor de gezondheid, zowel in de zin van winst als van risico's en belasting, moeten hogere eisen aan de beslisvaardigheid worden gesteld.
2. Neuropsychologische tests vertonen een redelijk goede correlatie met de expertopinie, die in vrijwel al het onderzoek op dit terrein als gouden standaard wordt gebruikt.^{7,8} Het gaat hierbij met name om verbaal geheugen en de zogenoemde uitvoerende functies (planning, oordeel, abstractie). Geen van deze executieve functietests is op dit moment geschikt voor praktische toepassing als op zichzelf staand beoordelingsinstrument. Het vaststellen van beslisvaardigheid op basis van alléén neuropsychologische tests is op dit moment niet mogelijk.

3. Beoordeling van beslisvaardigheid door combinatie van een neuropsychologische test en een beoordeling door een expert. Een globale cognitieve test kan dienen als initiële screening van beslisvaardigheid. Zo kan klinimetrie met een stadiëringsschaal voor dementie, of screening met de *Mini Mental State Examination*, als eerste stap worden gebruikt. Hiermee kan een globaal niveau van cognitieve beperkingen betrouwbaar worden vastgesteld.⁹ In geval van een dementiesyndroom kunnen patiënten met matig tot ernstig gevorderde stadia als niet beslisvaardig worden beschouwd (bijvoorbeeld geoperationaliseerd met een MMSE-score kleiner dan 17).¹⁰ Op analoge wijze kan men ter zake van bepaalde besluiten patiënten met een MMSE groter dan 23, zonder bijkomende comorbiditeit, in principe beslisvaardig achten. Een dergelijk simpel beslis criterium kan in hoge mate efficiënt zijn en kan in de praktijk naar gelang de aard van de te nemen medische beslissing worden bijgesteld. De groep met een MMSE tussen 17 en 23 zou nader dienen te worden onderzocht door consultatie van een deskundige.^{11,12} Iedere behandelend arts is volgens de WGBO overigens verplicht te beoordelen wat een patiënt kan bevatten en wat hij/zij ervan denkt, óók bij wilsonbekwaamheid. Vaststelling van wilsonbekwaamheid ontslaat de arts niet van de plicht tot overleg met en begeleiding van de patiënt. Ook hierbij geldt weer het principe van proportionaliteit als leidraad: er is meer overleg nodig en er is een hogere eis aan beslisvaardigheid te stellen naarmate besluitvorming verstrekkender is.
4. Een meer geavanceerde en specifieke toetsing van beslisvaardigheid is mogelijk met klinische vignetten.¹³ Een vignet is een opdracht in begrijpend lezen die vergelijkbaar is met de voorliggende beslissing. Voor iedere behandelbeslissing die moet worden genomen, kan een vignet worden geschreven. In Nederlands onderzoek naar dergelijke vignetten bleken deze een voldoende hoge interne consistentie te hebben (Cronbach's alfa: 0,61-0,82) en betrouwbaar te zijn zowel bij beoordeling van behandelbeslissingen, als bij de beoordeling van deelname aan wetenschappelijk onderzoek.⁵ Door een slechte correlatie met het klinische oordeel (kappa: 0,04-0,36) is de plaats van de vignetten nog niet duidelijk. De vignetmethode is internationaal verder uitgewerkt en onderzocht.^{14,15} De validiteit en betrouwbaarheid zijn goed. De *MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment Decisions* (MacCat-T) is op dit moment het meest geavanceerde en gestandaardiseerde beoordelingsinstrument dat gebruikmaakt van klinische vignetten. Een Nederlandse versie is nog niet voorhanden. Op dit moment is het in de klinische praktijk in Nederland te vroeg voor de toepassing van beoordeling van beslisvaardigheid alleen met vignetten. Ondersteuning van klinische beoordeling met vignetten is een goede optie.

Conclusies

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat onderzoek door een ervaren medisch specialist de meest aangewezen wijze van beoordeling is van beslisvaardigheid inzake medische behandelbeslissingen. Cognitieve screeningsinstrumenten en zogenoemde vignetten kunnen ondersteunend zijn bij deze klinische beoordeling en bij het selecteren van die patiënten bij wie een formeel onderzoek van de beslisvaardigheid noodzakelijk is. B Marson 1997 ⁷ ; Schmand 1999 ⁵ ; Marson 2000 ⁸ ; Karlawish 2002 ¹⁶ ; Vellinga 2002 ¹³
Niveau 4	Beslisvaardigheid is contextueel bepaald op basis van de zaak waar het om gaat en kan bovendien in de tijd variëren. D Kim 2001 ⁴
Niveau 4	Het stellen van een diagnose 'dementie' zegt onvoldoende over de beslisvaardigheid. Alleen matige tot ernstige stadia van dementie maken een globale beoordeling van wilsonbekwaamheid voor de meeste behandelbeslissingen waarschijnlijk. Bij lichtere stadia is altijd een gerichte beoordeling van beslisvaardigheid noodzakelijk. D Kim 2001 ⁴ ; Kim 2002 ¹⁰

Overige overwegingen

Op dit moment is er vrijwel nog geen vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar standaardmethoden die de beoordeling van wilsbekwaamheid ondersteunen. Expertopinie is daarom de meest aangewezen wijze van beoordeling van beslisvaardigheid. Screeningsinstrumenten kunnen behulpzaam zijn bij het selecteren van die patiënten bij wie een formeel onderzoek van de beslisvaardigheid noodzakelijk is. Een gestructureerd interview (bijvoorbeeld uit de MacCat-T) kan het onderzoek ondersteunen en de betrouwbaarheid vergroten. De beoordeling van beslisvaardigheid moet zich bij belangrijke beslissingen niet tot één beoordelingsmoment beperken. Het bovenstaande is ook van toepassing bij de beoordeling van wilsbekwaamheid bij het opstellen van een wilsverklaring of een testament. Een beoordeling van de wilsbekwaamheid ten tijde van het opstellen van een wilsverklaring en/of een testament (zoals dat herhaaldelijk wordt gevraagd aan artsen), is in strikte zin niet mogelijk wanneer deze verklaringen in het verleden zijn vastgelegd. Wanneer in geval van een niet-wilsbekwame patiënt een vertegenwoordiger wordt ingeschakeld bij klinische besluitvorming, moeten er ook bepaalde voorwaarden worden gesteld aan degene die de beslissingsbevoegdheid van de patiënt overneemt. Dit vraagt echter eerder een juridische dan een medische toetsing.

Aanbevelingen

De beoordeling van wilsbekwaamheid vraagt medisch-specialistische expertise en kennis van de relevante juridische kaders. In een aantal gevallen, zeker wanneer het een beoordeling betreft in het kader van een formeel document (bijvoorbeeld testament, euthanasieverklaring) en/of een controversiële behandeling, is het zinvol advies in te winnen van een gezondheidsjurist.

Bij de beoordeling van de beslisvaardigheid wordt aanbevolen dat:

- bij het nemen van behandelbeslissingen de wilsbekwaamheid per te nemen besluit wordt beoordeeld en eventueel (afhankelijk van de gestelde diagnose) herhaald wordt beoordeeld;
- in het kader van behandelbeslissingen er een duidelijke aanleiding moet zijn om de bekwaamheid expliciet te beoordelen. Wettelijk is bepaald dat men ten aanzien van behandelbeslissingen, de vooronderstelling van wilsbekwaamheid moet hanteren;
- men nooit genoeg neemt met het vaststellen van een diagnose als antwoord op de vraag naar wilsbekwaamheid;
- de zorgvuldigheidseisen van een beoordeling van beslisvaardigheid hoger komen te liggen naarmate er meer van de besluitvorming afhangt. Naarmate een beslissing belangrijker is, dat wil zeggen grotere potentiële gevolgen heeft voor de gezondheid, zowel in de zin van winst als van risico's en belasting van ingrepen, mogen er hogere eisen aan de beslisvaardigheid worden gesteld (proportionaliteitsprincipe).

Literatuur

1. Appelbaum PS, Roth LH. Clinical issues in the assessment of competency. *Am J Psychiat* 1981;138:1462-7.
2. Appelbaum PS, Grisso T. The MacArthur treatment competence study 1. Mental illness and competence to consent to treatment. *Law Human Behav* 1995;19:105-26.
3. Widdershoven G, Berghmans R. Wilsbekwaamheid in de ouderenzorg. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2002;33:201-6.
4. Kim SYH, Caine ED, Currier GW, et al. Assessing the competence of persons with Alzheimer's disease in providing informed consent for participation in research. *Am J Psychiat* 2001;158:712-7.
5. Schmand B, Gouwenberg B, Smit JH, et al. Assessment of mental competency in community-dwelling elderly. *Alz Dis Ass Disord* 1999;12:80-7.
6. AGS Ethics committee. Informed consent for research on human subjects with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1308-10.
7. Marson DC, Schmitt FA, Ingram KK, et al. Consistency of physicians judgement of capacity to consent in mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:453-7.
8. Marson DC, Earnst KS, Jamil F, et al. Consistency of physicians' legal standard and personal judgements of competence in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:911-8.
9. Pucci E, Belarinelli N, Borsetti G, et al. Information and competency for consent to pharmacologic clinical trials in Alzheimer diseases: an empirical analysis in patients and caregivers with Alzheimer disease. *Alz Dis Ass Disord* 2001;15:10-20.
10. Kim SYH, Karlawish JHT, Caine ED, et al. Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly people. *Am J Geriatr Psychiat* 2002;10:151-65.

11. Etchells E, Darzins P, Silberfeld M, et al. Assessment of patient capacity to consent to treatment. *J Gen Intern Med* 1999;14:27-34.
12. Molloy DW, Silberfeld M, Darzins P, et al. Measuring capacity to complete an advanced directive. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:660-4.
13. Vellinga A, Smit JH, Leeuwen E van, et al. De beoordeling van wilsbekwaamheid bij ouderen met en zonder cognitieve stoornissen: de vignetmethode nader bekeken. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2002;33:207-11.
14. Marson DC, Ingram KK, Cody HA, et al. Assessing the competency of patients with Alzheimer's disease under different legal standards. *Arch Neurol* 1995;52:949-54.
15. Grisso T, Appelbaum PS, Mulvey EP, et al. The MacArthur treatment competence study 2. Measures of abilities related to competence to consent to treatment. *Law Human Behav* 1995;19:127-48.
16. Karlawish JHT, Casarett DJ, James BD. Alzheimer's disease patients' and caregivers capacity, competency and reasons to enrol in early-phase Alzheimer's disease clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2019-24.

2.3.3 Rijgeschiktheid

Inleiding

Alle ziekten die dementie veroorzaken, beïnvloeden het vermogen auto te rijden. In deze paragraaf wordt weergegeven met welke elementen rekening moet worden gehouden bij de beoordeling van rijgeschiktheid. De uiteindelijke besluitvorming hierover wordt slechts voor een deel bepaald door medische overwegingen en is feitelijk bepaald door de Nederlandse wet- en regelgeving. Voor de rijgeschiktheid is de *Regeling eisen Rijgeschiktheid 2000* bepalend (aangevuld met latere in de Staatscourant gepubliceerde bepalingen). Wij volstaan hier met richtlijnen die behulpzaam zijn bij de medische beoordeling van de rijgeschiktheid en de gevolgen hiervan.

Beoordeling rijgeschiktheid⁴

De termen rijvaardigheid en rijgeschiktheid hebben een verschillende betekenis. Rijvaardigheid wordt getoetst op het theoretisch en praktisch rijexamen en moet worden aangeleerd. Rijgeschiktheid heeft betrekking op de lichamelijke en geestelijke geschiktheid voor het besturen van motorvoertuigen. Verminderde rijgeschiktheid maakt het onmogelijk de rijvaardigheid aan te leren of doet de rijvaardigheid afnemen. Verminderde rijgeschiktheid kan soms door verbeteren van de rijvaardigheid worden gecompenseerd: rijlessen, kijktraining enzovoort. De afdeling Medische Zaken van het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen CBR (www.cbr.nl) mag wel een rijtest naar de rijgeschiktheid afnemen, maar geen oordeel vellen over de rijvaardigheid. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt tot op heden niet dat dementie een belangrijke factor is die de veiligheid op de openbare weg beïnvloedt.^{1,2} Veel patiënten met een ziekte die dementie veroorzaakt, stoppen met rijden voordat er sprake is van een matige tot gevorderde dementie.³ Met progressie van de dementie neemt de rijgeschiktheid af: 41% van de groep met een lichte dementie en 14% van de groep met een mogelijke dementie werd met een rijtest als onveilig rijdend beoordeeld.⁴ Daarom is de beoordeling van de rijgeschiktheid belangrijk in een vroeg stadium van de verschillende ziekten die dementie veroorzaken.*

* De heer R. Bredewoud, hoofd Medische Zaken Centraal Bureau Rijvaardigheid, voorzag deze tekst van correcties en aanvullingen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Neuropsychologisch onderzoek van cognitieve functies is niet de meest valide testmethode voor de beoordeling van rijgeschiktheid.^{5,6} Simulatietests of daadwerkelijke rijgeschiktheidsbeoordeling door een rij-instructeur zijn meer valide wat betreft het vermogen auto-ongelukken te voorspellen.^{6,9} Expertbeoordelingen tijdens een rijgeschiktheidstest blijken betrouwbaarder en vaker op terechte gronden te leiden tot de beoordeling van onvoldoende rijgeschiktheid dan de eigen beoordeling of de beoordeling door mantelzorgers of familie.⁹

De arts die een leeftijdsgerelateerde rijbewijskeuring doet (> 70 jaar), is nu niet verplicht als regel de cognitieve functies te onderzoeken.^{10,11} Wel moet een vraag over het psychisch functioneren op het keuringsformulier worden beantwoord. Een recent onderzoek van Withaar toonde de winst aan van het invoeren van een cognitieve screeningstest bij beantwoording van deze vraag. In dit onderzoek is de zogenoemde OPS-screening (Oriëntatie, Praxis en Sociale interactie) gevalideerd en onderzocht op de diagnostische opbrengst bij de beoordeling van rijgeschiktheid. De OPS-lijst toetst aan de hand van negen vragen oriëntatie, geheugen, praxis, aandacht en sociale interactie. De methode wordt door het CBR aanbevolen op de keuringsformulieren (een informatiepakket over de OPS kan bij het CBR worden opgevraagd). In hetzelfde onderzoek leidde de OPS tot een hogere detectiegraad van personen met cognitieve stoornissen in de doelpopulatie personen ouder dan 70 jaar.¹¹ Het verdient daarom aanbeveling bij deze reguliere keuring systematisch aandacht te besteden aan de cognitieve vaardigheden, bij voorkeur met de OPS of eventueel met een ander cognitief screeningsinstrument. Wanneer er verdenking bestaat op cognitieve stoornissen of dementie, zal de keurend arts dit in zijn rapportage opnemen. Wanneer op het keuringsformulier wordt vermeld dat patiënt lijdt aan een dementie, zal dit in principe altijd leiden tot een 'niet rijgeschikt'-beoordeling door het CBR. De medisch adviseur van het CBR zal bij een mogelijke dementie of bij cognitieve stoornissen een rijtest en een nader neuropsychologisch onderzoek naar de rijgeschiktheid laten uitvoeren. Het CBR hanteert in deze procedure een realistische rijgeschiktheidsbeoordeling op de weg. De bevindingen van neuropsychologisch onderzoek, medische rapportage en de rijgeschiktheidsbeoordeling leiden samen tot een besluit over de eventuele verlenging of intrekking van het rijbewijs.

Tussentijds kan bijvoorbeeld de familie ook aandringen op een medische keuring ten aanzien van rijgeschiktheid wanneer er daadwerkelijk sprake is van gevaar en de betrokkene niet vrijwillig de auto wil laten staan of een keuring wil ondergaan. Voor het opstarten van een herkeuring op eigen initiatief van de patiënt en/of de familie, moet door de patiënt altijd een zogenoemde 'Eigen verklaring' van het CBR worden ingevuld en opgestuurd (zie www.cbr.nl). Het tussentijds melden van een gewijzigde medische situatie bij het CBR is voor weggebruikers in Nederland niet wettelijk verplicht; dit wordt aan de verantwoordelijkheid van de rijbewijsbezitter overgelaten. De Gezondheidsraad heeft onlangs (Gezondheidsraad: Rijgeschiktheid van patiënten met diabetes mellitus)¹² de minister van Verkeer en Waterstaat geadviseerd om ook in Nederland een meldplicht in te voeren. Een dergelijk besluit is momenteel in voorbereiding.

Als de patiënt geen 'Eigen verklaring' wil invullen, kan ook de arts of een andere betrouwbare derde het initiatief nemen en een schriftelijke melding doen bij het hoofd Medische Zaken van het CBR. De arts moet daarbij wel zijn beroepsgeheim doorbreken. Het algemeen belang

kan hier echter doorslaggevend zijn. Ten slotte kan de politie een rijgeschiktheidsonderzoek vorderen via het CBR. Het CBR zal in deze gevallen een rijgeschiktheidsonderzoek, zoals bovenbeschreven, starten.

Conclusies

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat de beoordeling van rijgeschiktheid het meest betrouwbaar door een rijtest met een deskundige (CBR) geschiedt. Een rijtest maakt deel uit van de huidige procedure. A2 <i>Wild 2003</i> ⁹ B <i>Fitten 1995</i> ⁸ ; <i>Cox 1998</i> ⁷ ; <i>O'Neill 2002</i> ⁶
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij een reguliere keuring boven de 70 jaar systematisch aandacht moet worden besteed aan de cognitieve vaardigheden, bij voorkeur door gebruik van de Observatie-, Praxis- en Sociale interactie-lijst (OPS-lijst). A2 <i>Withaar 2001</i> ¹¹
Niveau 4	Bij de klinische verdenking op cognitieve stoornissen en de wens tot zelfstandig gebruik van een auto dient een specialistisch onderzoek naar rijgeschiktheid te worden uitgevoerd (in Nederland gecoördineerd door het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR)). D <i>White 1999</i> ¹⁰

Overige overwegingen

Het intrekken van het rijbewijs heeft vaak belangrijke gevolgen voor het autonomiegevoel en kan daardoor negatieve emotionele gevolgen hebben voor een patiënt. Het hele proces waarin dit gebeurt, vraagt om intensieve begeleiding. Er zijn tot op heden geen interventie-onderzoeken uitgevoerd op dit terrein. De rol van de familie en/of vertegenwoordigers vraagt aparte aandacht. Vaak gebeurt het nog dat, na moeizame discussies, de autosleutels worden ingenomen of de auto onklaar wordt gemaakt door de familie, om daarmee het gevaar voor de patiënt en voor de omgeving af te wenden. Door goed samenspel van mantelzorgers en hulpverleners zou dit zoveel mogelijk moeten worden voorkomen.

Onzorgvuldigheid in dit proces kan heftige emoties van de patiënt uitlokken, soms gepaard gaand met agressie, die in het proces van verlies en rouw vaak op de familie worden gericht. Ondersteuning van zowel patiënt als familie in het proces van de beoordeling van rijgeschiktheid is dan ook gewenst.

Aanbevelingen

Bij een medische keuring voor de eventuele verlenging van een rijbewijs is het van belang de aard en ernst van cognitieve stoornissen vast te leggen. Het vermelden van 'dementie' leidt tot het intrekken van het rijbewijs. Het vermelden van een 'verdenking op dementie' leidt tot nader onderzoek van rijgeschiktheid door het CBR.

Het starten van een beoordelingsprocedure van rijgeschiktheid is een voor de patiënt en familie zeer belastend onderzoek met mogelijk verstrekkende gevolgen, zoals het intrekken van het rijbewijs. De begeleiding moet hierop zijn afgestemd.

Bij een eventuele melding aan het CBR van het vermoeden van afname van de rijgeschiktheid door dementie bij een patiënt die geen eigen verklaring wenst in te sturen, moet een afweging plaatsvinden tussen het belang van de medische geheimhouding en het algemeen belang.

Artsen die regelmatig betrokken zijn bij de beoordeling van rijgeschiktheid, dienen de nationale wet- en regelgeving op dit terrein te volgen.

Literatuur

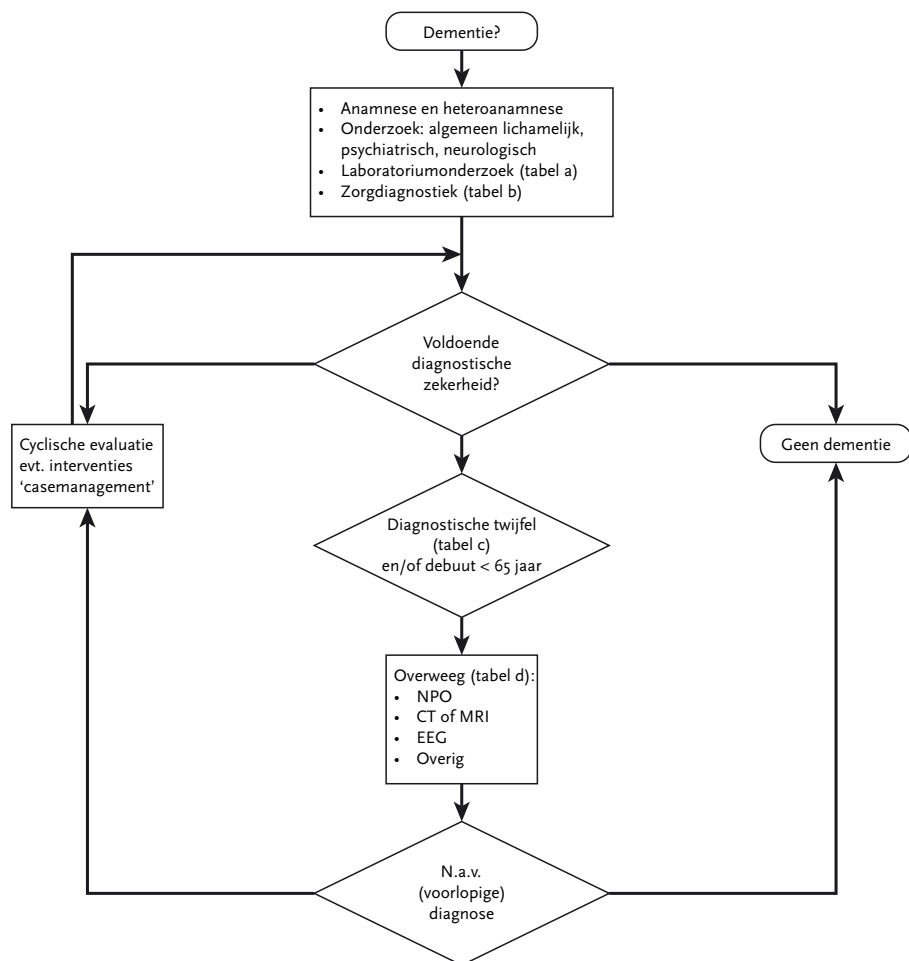
1. Drachman DA, Swearer JM. Driving and Alzheimer's disease: the risk of crashes. *Neurology* 1993;43:2448-56.
2. Carr DB, Duchek J, Morris JC. Characteristics of motor vehicle crashes of drivers with dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:18-22.
3. Foley DJ, Masaki KH, Ross GW, et al. Driving cessation in older men with incident dementia. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:928-30.
4. Duchek JM, Carr DB, Hunt L, et al. Longitudinal driving performance in early stage dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:134-207.
5. Carr, DB, LaBarge E, Dunnigan K. Differentiating drivers with dementia of the Alzheimer type from healthy older persons with a traffic sign naming test. *J Gerontol* 1998;53:M135-9.
6. O'Neill D. Driving. In: Evidence-based dementia practice. Quizilbash N (ed). New York: Blackwell Publishing Group, 2002:755-63.
7. Cox DJ, Quillam WC, Thorndike FP, et al. Evaluating driving performance of outpatients with Alzheimer disease. *Fam Pract* 1998;11:264-71.
8. Fitten LJ, Oerryman KM, Wilkinson CJ, et al. Alzheimer and vascular dementias and driving. *JAMA* 1995;273:1360-5.
9. Wild K, Cotrell V. Identifying driving impairment in Alzheimer disease: a comparison of self and observer reports versus driving evaluation. *Alz Dis Ass Disord* 2003;17:27-34.
10. White S, O'Neill D. Health and relicensing policies for older drivers in the European Union. *Gerontology* 1999;46:146-52.
11. Withaar FK, Brouwer WH, Zomer AH van, et al. Autorijden bij ouderen met cognitieve functiestoornissen: medische keuring en rijtest. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001;32:160-4.
12. Gezondheidsraad: Rijgeschiktheid van patiënten met diabetes mellitus, 2002; publicatie nr 2002/15.

2.4 Stroomdiagram Diagnostiek van dementie

De werkgroep geeft met het stroomdiagram in *figuur 1* een samenvatting van de hoofdlijnen van *hoofdstuk 2* over de diagnostiek bij dementie.

Een eerste onderzoek dient een anamnese, heteroanamnese, algemeen lichamelijk, psychiatrisch en neurologisch onderzoek te omvatten, aangevuld met laboratoriumonderzoek en zorgdiagnostiek. Daarna zijn er drie mogelijke uitkomsten.

- In de eerste plaats kan na de eerste evaluatie de diagnostische zekerheid als voldoende worden beoordeeld, als basis voor het verdere beleid. Afhankelijk van de diagnose en de symptomen kunnen, in overleg met de patiënt en zijn naasten, interventies worden gepland in de vorm van niet-medicamenteuze maatregelen en/of farmacotherapie. Dit dient altijd te worden gevolgd door cyclische evaluatie en casemanagement. De uitkomsten van deze evaluatie kunnen weer aanleiding zijn voor herhaling van (onderdelen van) de diagnostiek.
- Er kan ook worden geconcludeerd dat er geen sprake is van dementie en dat er geen andere aanwijzingen zijn voor (vroeg) symptomen van ziekten die in een later stadium zouden kunnen leiden tot dementie. In dat geval wordt de diagnostiek beëindigd en wordt de patiënt, afhankelijk van de bevindingen, gerustgesteld of gericht doorverwezen.
- Ten slotte kan na de eerste diagnostische fase worden geconcludeerd dat de diagnostische zekerheid onvoldoende is (*tabel c*) en dat verder aanvullend onderzoek geïndiceerd is. Begin van dementie voor het 65^e jaar of het streven naar diagnostiek waarbij aan onderzoekscriteria wordt voldaan, kan daar eveneens reden voor zijn. *Tabel d* geeft een overzicht van de mogelijkheden die er bestaan om de diagnostische zekerheid te vergroten.



Figuur 1 Stroomdiagram Diagnostiek van dementie

Toelichting:

Tabel a Laboratoriumonderzoek

- Standaard: Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH, creatinine
- Op indicatie: vitamines B1, B6, B12 en foliumzuur

Tabel b Zorgdiagnostiek

- Continu, cyclisch proces uitgevoerd door vaste persoon, casemanager
- Interventies: vroegtijdig, structureel, toegesneden op de individuele situatie
- Interventies gericht op voorkomen of verminderen van probleemgedrag
- Uitleg over gevolgen van de ziekte aan naasten en deze betrekken bij de zorg
- Psycho-educatie is de meest effectieve interventie
- Gestandaardiseerde schalen behulpzaam bij de zorgdiagnostiek

Tabel c Diagnostische twijfel

- Opvallend beloop:
 - stapsgewijze achteruitgang
 - snel progressief beloop
- Opvallende verschijnselen:
 - frontale verschijnselen
 - focale verschijnselen

Tabel d Keuzemogelijkheden ter vergroting van de diagnostische zekerheid

- Observatie van het beloop kan belangrijke diagnostische informatie geven
- Neuropsychologisch onderzoek:
 - aandacht, waarneming, geheugen, oriëntatie, spraak- en taalvaardigheden, praxis en ruimtelijke vaardigheden, en uitvoerende functies
 - stemmingsveranderingen
 - gedragsveranderingen
 - persoonlijkheidsdiagnostiek
- Beeldvormend onderzoek:
 - CT: verdenking structurele hersenafwijking
 - MRI: ZvA, VaD, DLB, FTD
 - SPECT: FTD
- EEG: twijfel ZvA, CJD, functioneel psychiatrische aandoeningen, delirium, epilepsie: niet-convulsieve status
- Liquoronderzoek: CJD, preseniele vorm ziekte van Alzheimer
- Genetisch onderzoek: verwijzen naar afdeling Klinische genetica bij vermoeden van autosomaal dominante overerving/persisterende vragen over erfelijkheid bij patiënt en familie

Hoofdstuk 3

Medicamenteuze behandeling

3.1 Inleiding

De registratie van geneesmiddelen voor de symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer in 1998 en de jaren daarna vormt een belangrijke ontwikkeling in de zorg voor patiënten met dementie. De toevoeging van dit hoofdstuk is dan ook de meest opvallende verandering ten opzichte van de CBO-consensus uit 1997. In dit hoofdstuk worden richtlijnen gegeven voor medicamenteuze, symptomatische behandeling bij dementie. De werkgroep beperkt zich hierbij tot geneesmiddelen die op 1 januari 2004 in Nederland geregistreerd waren voor ofwel symptomatische behandeling van dementie ofwel behandeling van specifieke syndromen, bijvoorbeeld depressie, die frequent voorkomen bij patiënten met dementie. Dit heeft tot gevolg dat achtereenvolgens donepezil en middelen uit het alternatieve circuit, die in Nederland niet geregistreerd zijn, buiten beschouwing blijven. Dit geldt ook voor medicamenten die voor andere indicaties geregistreerd zijn, maar soms wel bij dementie worden gebruikt, zoals ginkgo biloba, melatonine of de verschillende NSAID's.

Het feit dat de werkgroep zich beperkt tot het geven van richtlijnen voor het gebruik van geneesmiddelen, houdt geen impliciet waardeoordeel in over de effectiviteit, of vermeende ineffectiviteit, van niet-medicamenteuze maatregelen. In principe hebben dergelijke interventies zelfs altijd de voorkeur, aangezien deze maatregelen in vergelijking tot farmacotherapie als regel minder bijwerkingen hebben. De volgende overwegingen liggen echter ten grondslag aan deze door de werkgroep zelf opgelegde inperking.

- Het arsenaal van niet-medicamenteuze interventies bij dementie die in de internationale literatuur zijn beschreven, is zeer uitgebreid (zie *bijlage 2* voor een tabel met een bloemlezing).
- Bij veel van deze interventies zijn nadrukkelijk andere disciplines dan de geneeskundige discipline betrokken, zodat de werkgroep zich onvoldoende in staat achtte om te komen tot een goede beoordeling van verschillende interventies. Uitbreiding van de werkgroep met alle disciplines die noodzakelijk zijn voor deskundige beoordeling, zou hebben geleid tot een onwerkzaam groot geheel.
- Bij een aantal van de beschreven niet-medicamenteuze interventies is geen goede grens te trekken tussen enerzijds specifieke 'therapie' en anderzijds basiszorg. Zo heeft bijvoorbeeld lichttherapie mogelijk specifieke effecten, maar vormt de beschikbaarheid van voldoende licht een basisbehoefte, eerder vergelijkbaar met bepaalde bouwkundige voorzieningen die moeilijk als therapeutische maatregel zijn te karakteriseren. Evenzo heeft muziektherapie mogelijk specifieke effecten, maar kan het ook worden opgevat als preventie van sensore deprivatie. De aanschaf van een huisdier geeft structuur aan de

dag, hetgeen een gunstige rol kan spelen bij de preventie van delirium, maar het is ook een interventie die zich moeilijk laat toetsen als therapeutische interventie.

- Parallel aan de werkzaamheden in CBO-verband bleek de Vereniging Psychologie en Ouderen het initiatief te hebben genomen tot een multidisciplinaire inventarisatie van niet-medicamenteuze interventies.
- Ten slotte geldt voor verschillende niet-medicamenteuze interventies uit *bijlage 2* dat zij in ontwikkeling zijn en vooralsnog niet getoetst zijn in het verband van een RCT of ander onderzoek met een vergelijkbaar hoge methodologische standaard. Indien dergelijke interventies op dit moment wel aan de hand van een dergelijke standaard zouden worden beoordeeld, zou dit wellicht kunnen leiden tot een voortijdige al te negatieve beoordeling.

Deze richtlijn beoogt vooral de geneeskundige praktijkvoering te ondersteunen, en gezien het voorschrijven van geneesmiddelen voorbehouden is aan de geneeskundige beroepsgroep, ligt het zwaartepunt op medicamenteuze therapie. De werkgroep hecht er echter aan te benadrukken dat in afwezigheid van geneesmiddelen waarmee het onderliggende ziekteproces bij dementie daadwerkelijk kan worden beïnvloed, symptomatische medicamenteuze therapie altijd dient te worden voorafgegaan door niet-medicamenteuze interventies. Daarbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan het bieden van veiligheid door middel van het aanbieden van structuur, psycho-educatie en praktische ondersteuning van de patiënt en mantelzorger. Voorts zal uit de navolgende bespreking blijken dat na het starten van een medicamenteuze behandeling er nadrukkelijk aandacht dient te zijn voor stopregels. Behandelaars dienen na te gaan op welk moment een medicamenteuze behandeling kan worden beëindigd, ofwel omdat deze niet (meer) effectief blijkt te zijn ofwel omdat eventuele doelwitsymptomen (agitatie, psychose, depressie) zodanig in ernst zijn afgenomen dat weer kan worden volstaan met uitsluitend niet-medicamenteuze maatregelen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat medicamenteuze behandeling een zinvolle aanvulling kan zijn op niet-medicamenteuze interventies.

Indien medicamenteuze behandeling wordt toegepast, dient nadrukkelijk aandacht te worden besteed aan de stopregels.

3.2 Cholinesteraseremmers

Inleiding

In Nederland zijn twee cholinesteraseremmers geregistreerd voor symptomatische behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer: rivastigmine (Exelon[®]) en galantamine (Reminyl[®]). Donepezil (Aricept[®]) is, in tegenstelling tot in veel andere landen, in Nederland

niet op de markt. Het effect van deze middelen op het cognitief functioneren is onderzocht bij patiënten met verschillende aandoeningen, zoals lichte en matig-ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy Bodies (LBD). Behalve deze middelen is ook memantine (Ebixa[®]) geregistreerd voor behandeling van de ziekte van Alzheimer, een niet-competitieve N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-glutamaatreceptorantagonist.

3.2.1 Cholinesteraseremmers – cognitie

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

Op grond van een meta-analyse van zeven RCT's werd geconcludeerd dat rivastigmine ten opzichte van placebo betere resultaten gaf wat betreft het cognitief functioneren en het algeheel dagelijks functioneren bij behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer in een lichte en matig-ernstige vorm.¹ Bij gebruik van 6-12 mg/dag trad na 26 weken een verschil op van 2 punten op de ADAScog. Werd een verbetering van 4 punten of meer op de ADAScog als criterium gekozen, dan werd in de groep van 6-12 mg rivastigmine dit effect bij 17% van de patiënten bereikt, in de placebogroep bij 11% (NNT 17). Ongeacht de dosering was de CIBIC+ na 26 weken bij 73% van de rivastigminegroep niet verbeterd, en 80% in de placebogroep toonde geen verbetering. De PDS vertoonde na 26 weken een verbetering ten opzichte van placebo van 2,2 punten in de met rivastigmine behandelde groep, wederom uitsluitend in een dosering van 6-12 mg/dag. In de rivastigminegroep die 6-12 mg/dag gebruikte, was bij 16% sprake van ernstige bijwerkingen ten opzichte van 13% in zowel de groep met laaggedoseerd rivastigmine (1-4 mg/dag) als de placebogroep (NNH 33). In een Cochrane Review naar het effect van galantamine bij het lichte en matig-ernstige stadium van de ziekte van Alzheimer werden zeven onderzoeken opgenomen met een gemiddelde onderzoeksduur van 26 weken en maximaal 978 proefpersonen.² Analyse van de 'observed cases' (OC) liet na drie maanden statistisch significante verschillen zien in de 'global rating scales' (onder andere CIBIC+) bij doseringen van 24 mg galantamine (OR 2,3, 95%-BI 1,3-3,9). ITT-analysen gaven na drie maanden eenzelfde effect bij doseringen van 18 mg galantamine/dag. Op de ADAScog trad in de OC-analyse een afname van 3,5-4 punten op bij doseringen tussen 16 en 32 mg galantamine/dag. In de ITT-analysen waren de effecten geringer. Eenzelfde patroon werd gezien op de ADCS-ADL bij doseringen tussen 16 en 24 mg. Op de NPI werden significante effecten gezien bij 16-24 mg galantamine/dag. Bij dagdoseringen van 24 respectievelijk 32 mg werden zowel in de ITT- als de OC-analysen statistisch significante effecten gezien op de DAD bij 32 mg/dag (4,8 punten). Bijwerkingen die reden waren voor uitval, traden op bij doseringen van 24 respectievelijk 32 mg/dag (OR 2,1 respectievelijk 3,3). Doseringen van 16 mg waren niet alleen even effectief als hogere doses, bij deze dosering werden even frequent bijwerkingen gezien als bij placebo wanneer de instelperiode over vier weken werd uitgesmeerd.

In een meta-analyse van negen RCT's bij 5.159 patiënten Alzheimer-patiënten met drie cholinesteraseremmers (rivastigmine, galantamine, donepezil) bleek dat 9% (95%-BI 6%-12%) méér patiënten baat hadden bij het actieve middel dan bij placebo; het NNT voor stabilisatie of verbetering was 7 (95%-BI 6-9) en het NNH om bij één patiënt meer bijwerkingen te veroorzaken was 12 (95%-BI 10-18).³ Er was geen significant verschil in effectgrootte tussen galantamine en rivastigmine. Het percentage bijwerkingen ten opzichte van placebo was respectievelijk 8% in de onderzoeken met rivastigmine en 12% in de onderzoeken met galantamine, mogelijk doordat in sommige onderzoeken met galantamine hogere doses werden gebruikt dan aanbevolen.

Placebogecontroleerde RCT's

Uit een dosis-responsanalyse van de vier rivastigmineonderzoeken met in totaal 2.800 patiënten bleek niet alleen een sterker effect met opklimmende doses, maar ook een toenemende kans op bijwerkingen bij hogere doses.⁴ Meta-analyse na 26 weken van 'drop-outs' als gevolg van bijwerkingen liet bij een dosering van 6-12 mg rivastigmine/dag opmerkelijke verschillen zien tussen het actieve middel en placebo (OR 2,97, 95%-BI 2,33-3,79/NNH 8,3). Corey-Bloom beschrijft de resultaten van het in de VS uitgevoerde klinisch onderzoek bij 699 Alzheimer-patiënten.⁵ Vijftientig procent van de patiënten behandeld met rivastigmine in een dosering van 6-12 mg/dag vertoonde 10% verbetering op de PDS vergeleken met 15% in de placebogroep. Bij de lage dosering rivastigmine werd geen klinisch relevant effect waargenomen. Rösler beschrijft de resultaten van het in Europa uitgevoerde onderzoek bij 725 patiënten.⁶

Wanneer men de eis stelt dat de ADAS ≥ 4 punten vooruitgaat en er geen achteruitgang is op het gebied van zowel klinische indruk (CIBIC+) als dagelijks functioneren (PDS of ADL), dan geldt dat de met rivastigmine behandelde groep 10% aan dit criterium voldeed, tegenover 6% bij placebobehandeling (ITT-analyse, NNT = 25). Het percentage 'responders' volgens ditzelfde criterium bedroeg in de met galantamine behandelde groep 14,2% versus 5% bij placebo (ITT, NNT = 11) (EMA-rapporten en IB-tekst bijsluiters).

Een verbetering van ≥ 4 punten op de ADAScog werd waargenomen bij 24% van de patiënten behandeld met rivastigmine (6-12 mg/dag) ten opzichte van 16% in de controlegroep (NNT 13). De effecten op de CIBIC+ en PDS waren hiermee consistent. Bijwerkingen werden waargenomen bij hogere doses rivastigmine: 23% in de groep met 6-12 mg rivastigmine, 7% zowel in de groep met lagere doses rivastigmine (1-4 mg/dag) als in de controlegroep (NNH 7). Kumar vergeleek⁷ in een *post hoc*-analyse in de dataset van Corey-Bloom⁵ het effect van rivastigmine ten opzichte van placebo bij Alzheimer-patiënten met en zonder vasculaire risicofactoren met behulp van de MHIS. In afwezigheid van vasculaire factoren werd bij 14% in de rivastigminegroep (6-12 mg) > 4 punten verbetering op de ADAScog waargenomen ten opzichte van 7% in de placebogroep. In aanwezigheid van vasculaire factoren was dat 22% ten opzichte van 6%. Dergelijke verschillen werden ook waargenomen op de PDS. De onderzoekers concludeerden dat 5-8% méér patiënten effect heeft van rivastigmine als vasculaire risicofactoren aanwezig zijn.

Uit het onderzoek van Schneider komt naar voren dat van de patiënten van 75 jaar en ouder 15% respectievelijk 13% op ADAScog en CIBIC+ een verbetering vertonen ten opzichte van

6% respectievelijk 5% van de patiënten < 75 jaar.⁸ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat patiënten met een snel progressief ziektebeloop gunstiger reageren op rivastigmine.⁹

De Cochrane-analyse van het effect van cholinesteraseremmers bij DLB¹⁰ omvat uitsluitend het onderzoek van McKeith,¹¹ het enige gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek van 20 weken naar het effect van rivastigmine bij DLB. Als uitkomstmaten werden gehanteerd de CGC+, NPI, MMSE en een neuropsychologische testbatterij. Het sterkste effect werd gezien op de NPI, maar uitsluitend in de OC-analyse, waarbij na 20 weken gemiddeld 30% verbetering op de NPI werd waargenomen ten opzichte van de placebogroep. CGC+-scores en de MMSE-score verschilden niet significant in de placebo- en rivastigminegroep (6-12 mg/dag). Analyse van het effect van rivastigmine bij DLB op neuropsychologische functies liet significante effecten zien op aandacht en snelheid van informatieverwerking.¹² Naar aanleiding hiervan werd geconcludeerd dat er geringe aanwijzingen zijn dat DLB-patiënten met gedragsproblemen baat hebben bij rivastigmine.

Tariot *et al.* beschrijven de effectiviteit en bijwerkingen van respectievelijk 8, 16 en 24 mg galantamine/dag bij 978 patiënten met een onderzoeksduur van vijf maanden.¹³ Bij hogere doses galantamine (16 en 24 mg/dag) werd een gemiddelde verbetering van 1,8 punten op de ADAScog waargenomen ten opzichte van de placebogroep. Vier of meer punten verbetering op de ADAScog werd gezien bij ruim 36% van de patiënten bij gebruik van galantamine (16-24 mg/dag) ten opzichte van 20% in de placebogroep. Significante effecten werden eveneens gezien op de NPI bij doseringen van 16-24 mg ten opzichte van placebo en lage doses galantamine (8 mg/dag). Bij 653 Alzheimer-patiënten uit het Europese deelonderzoek bestudeerde Wilcock het effect van respectievelijk 24 en 32 mg galantamine op drie domeinen bij een onderzoeksduur van zes maanden.¹⁴ In de ITT-analyse werd op de ADAScog een verbetering van gemiddeld 3 punten behaald ten opzichte van placebo. Achtenzestig procent van de patiënten bleef stabiel of verbeterde op de CIBIC+ ten opzichte van 49% in de placebogroep ($p < 0,05$). In het Amerikaanse deelonderzoek beschreven Raskind *et al.* vergelijkbare resultaten.¹⁵ Bij een onderzoeksduur van drie maanden en verschillende doseringen galantamine bleek dat 24 mg galantamine/dag bij 285 patiënten een significant verschil te zien gaf van 3 punten op de ADAScog ten opzichte van placebo in de ITT-analyse.¹⁶ Achtenzestig procent in de placebogroep scoorde na drie maanden slechter op de CGIC ten opzichte van 17% in de groep met 24 mg galantamine; op de PDS waren deze percentages respectievelijk 17% en 4,5% (ITT-analysen, $p < 0,05$). Rockwood *et al.* vonden vergelijkbare resultaten op ADAScog en CIBIC+ bij licht tot matig-ernstige dementie bij ZvA.¹⁷ Bij patiënten met vasculaire dementie, i.c. Alzheimer-patiënten met vasculaire pathologie, zowel klinisch als radiologisch aangetoond, werden vergelijkbare effecten gevonden op ADAScog, DAD en CIBIC+ als bij Alzheimer-patiënten zonder vasculaire pathologie.^{18,19} In de onderzoeken van Raskind en Wilcock bleek in de groep die galantamine (24 mg/dag) gebruikte, de mantelzorger 41% minder tijd aan (I)ADL-ondersteuning/dag te besteden ten opzichte van 37% in de placebogroep.^{14,15} Na 26 weken werd in de met galantamine behandelde groep 32 minuten/dag minder aan (I)ADL-ondersteuning door mantelzorgers gegeven dan in de met placebo behandelde groep.

Niet-placebogecontroleerde RCT's met cholinesteraseremmers

Er zijn geen dubbelblind gecontroleerde onderzoeken waarin rivastigmine of galantamine wordt vergeleken met een andere cholinesteraseremmer. In een gerandomiseerd, 'open-label', multicentrumonderzoek gedurende 12 weken waarin rivastigmine werd vergeleken met donepezil bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer, was er geen verschil in effectiviteit tussen beide middelen op de ADAScog.^{20,21} In een open-label-extensie van 52 weken werd bij Alzheimer-patiënten bij 19% een verbetering van > 4 punten op de ADAScog waargenomen in de groep met hoge rivastigminedosering ten opzichte van 11% in de placebogroep.²² Werd 7 punten verbetering op de ADAScog als criterium gekozen, dan waren de percentages respectievelijk 10% in de rivastigminegroep en 3% in de placebogroep. Uit een open-label-extensieonderzoek bij patiënten met vasculaire dementie c.q. 'mixed type dementia' bleek het effect van behandeling met galantamine na een jaar nog behouden, ook in de groep die in de dubbelblinde fase een placebo had gebruikt. Het significante effect ten opzichte van 'baseline' werd waargenomen op de ADAScog (placebo/galantamine -0,3 pnt; galantamine/galantamine -0,9 pnt) en op de DAD (placebo/galantamine -7,4 pnt; galantamine/galantamine -3,6 pnt).²³

Conclusie

Niveau 1

Het is aangetoond dat rivastigmine in een dosering van 6-12 mg per dag over een periode van 26 weken bij 7-10% van de patiënten met de ziekte van Alzheimer een positief effect heeft op het cognitief functioneren en het algeheel dagelijks functioneren. Bij doseringen van 16-24 mg zijn de effecten van galantamine op de ADAScog en CIBIC+ vergelijkbaar met rivastigmine. Beide cholinesteraseremmers hebben eveneens een gering positief effect op het cognitief functioneren van Alzheimer-patiënten met vasculaire pathologie, niet op het cognitief functioneren van patiënten met LBD. De geringe effecten van de twee cholinesteraseremmers op cognitieve en algeheel dagelijks functioneren zijn weliswaar statistisch significant, de klinische relevantie is beperkt. Een probleem daarbij is dat hoge doseringen van deze middelen effectiever zijn dan lagere doseringen, maar ook frequenter leiden tot bijwerkingen. Hoewel er aanwijzingen zijn dat juist Alzheimer-patiënten van 75 jaar en ouder, bij wie frequent vasculaire comorbiditeit wordt waargenomen, baat hebben bij deze middelen, bestaat juist bij deze 'kwetsbare' groep patiënten een verhoogd risico voor behandeling gezien de vaak ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

A1 Birks 2002¹; Olin 2002²; Lanctot 2003³

A2 Corey-Bloom 1998⁸; Rösler 1999⁶; Anand 2000⁴; Tariot 2000¹³; Wilcock 2000¹⁴; Raskind 2000¹⁵; Wilkinson 2001¹⁶; Rockwood 2001¹⁷; McKeith 2000¹¹

B Schneider 1998⁸; Farlow 2000²²; Farlow 2001⁹; Wilkinson 2002²⁰; Jones 2004²¹

Overige overwegingen

Het aantal onderzoeken met cholinesteraseremmers is beperkt. Placebogecontroleerde onderzoeken met een duur langer dan 26 weken ontbreken, evenals onderzoeken met een dubbelblinde opzet waarin verschillende cholinesteraseremmers met elkaar worden vergeleken. Geneesmiddelen bij dementie blijken gemiddeld op populatieniveau slechts een gering effect te hebben. Dat neemt echter niet weg dat soms op individueel niveau goede resultaten kunnen worden gezien. Helaas kan op voorhand nog niet worden bepaald wie wel of niet op de therapie zullen reageren. Bij het voorschrijven dient men zich te realiseren dat het placebo-effect groot is. Dit impliceert dat dit type geneesmiddel moet worden toegepast onder de voorwaarde van nauwkeurige beoordeling van het effect in de praktijk. Het systematisch vastleggen van de individuele praktijkgegevens en de cumulatieve analyse daarvan wordt sterk aanbevolen. Behandeling met cholinesteraseremmers dient te allen tijde onderdeel te zijn van een totaal behandelbeleid en moet plaatsvinden op geleide van het behandelprotocol. Daarin zijn niet alleen start- en stopcriteria aangegeven, maar dienen ook voorafgaand aan het starten met een cholinesteraseremmer behandeldoel en verwachtingen van patiënt en mantelzorger nadrukkelijk ter sprake te komen.²⁴ De werkgroep is van mening dat in principe stabilisatie van het functioneren, in een relatief vroeg ziektestadium (bij licht tot matige dementie), over een langere periode (minstens zes maanden) ook als een gunstige reactie op de therapie kan worden beschouwd.

Aanbeveling

Aanbevolen wordt de mogelijkheid van symptomatische behandeling met de daartoe geregistreerde geneesmiddelen met de patiënt en verzorger te bespreken en eventueel te initiëren volgens de richtlijnen voor gebruik in de praktijk (zie paragraaf 3.4). Men dient zich bij het voorschrijven van deze middelen te realiseren dat de positieve effecten gering zijn, dat het placebo-effect groot is, dat voorspellende respondercriteria ontbreken en dat gebruik van cholinesteraseremmers bij een relatief hoog percentage van de patiënten gepaard gaat met bijwerkingen.

Literatuur

1. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsokali M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
2. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
3. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
4. Anand R, Messina J, Hartman R. Dose-response effect of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000;2:68-72.
5. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderate severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.

6. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-40.
7. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon® in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000;7:159-69.
8. Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1(suppl 1):S26-34.
9. Farlow MR, Hake A, Messina J, Hartman R, Veach J, Anand R. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch Neurol* 2001;58:417-22.
10. Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3.
11. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Cicin-Sain A, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
12. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;13:183-92.
13. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding FCP, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.
14. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, on behalf of the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1-7.
15. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, and the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
16. Wilkinson D, Murray J, in collaboration with the Galantamine Research Group. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiat* 2001;16:852-7.
17. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *JNNP* 2001;71:589-95.
18. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Chandrasekhar R, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-90.
19. Lilienfeld S, Kurz A. Broad therapeutic benefits in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease treated with galantamine. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:487-92.
20. Wilkinson DG, Passmore AP, Bulloch R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;56:441-6.
21. Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, The DONGAL Study Group, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiat* 2004;19:58-67.
22. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderate severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-41.
23. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV, for the GAL-INT-6 Study Group. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Therapeutics* 2003;25:1765-82.
24. Verhey FR, Heeren TJ, Scheltens P, Gool WA van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2091-6.

3.2.2 Cholinesteraseremmers bij psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag

Inleiding

Een betrekkelijk jong domein van onderzoek betreft de effectiviteit van cholinesteraseremmers bij de behandeling van gedragsmatige manifestaties van dementie. Deze worden sinds de IPA-consensus aangeduid met de term 'Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia' (BPSD). Hoewel hiermee in zekere mate een nosologische entiteit wordt gesuggereerd, betreft het een zeer weids verzamelbegrip, dat verwijst naar etiologisch en fenomenologisch sterk verschillende stoornissen, zoals psychotische stoornissen (wanen en hallucinaties), affectieve stoornissen (depressies en angststoornissen) en probleemgedrag, zoals agressie, apathie en ontremd gedrag.¹ De laatste categorie wordt in de verpleeghuisgeneeskunde ook wel aangeduid met 'probleemgedrag bij dementie' om daarmee het element van interactie met de omgeving meer te benadrukken.²

Psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag bij dementie

Psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag komen veelvuldig voor in het beloop van dementie. Op symptoomniveau worden de patiënt en zijn omgeving er in 80-90% van de gevallen op enig moment van het beloop mee geconfronteerd, waarbij de symptomen een sterk negatieve invloed hebben op de draaglast van de omgeving en de kwaliteit van leven van de patiënt. Deze stoornissen zijn sterk geassocieerd met een verhoogde kans op institutionalisering.^{3,4} Tot voor kort was het interventie-arsenaal hoofdzakelijk beperkt tot psychosociale interventies en/of het voorschrijven van psychofarmaca (afhankelijk van de achterliggende stoornis: antipsychotica, antidepressiva of benzodiazepinen), hoewel het bewijs voor effectiviteit van beide typen interventies mager tot afwezig is.⁵ Met de komst van geneesmiddelen die zijn geregistreerd voor toepassing bij de ziekte van Alzheimer (cholinesteraseremmers met primaire effecten op cognitie), is er de afgelopen jaren in toenemende mate belangstelling ontstaan voor potentiële effecten op psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag.⁶

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

In een overzicht van Cummings concludeerde de auteur op theoretische gronden dat cholinesteraseremmers mogelijk een gunstig effect zouden hebben op psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag.⁶ Vervolgens werd geconcludeerd dat onderzoeksresultaten deze hypothese steunen.⁷ Cummings wees ook op de beperkte wetenschappelijke en klinische relevantie van een significant effect op totaalscores van meetinstrumenten die psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag als heterogeen construct in kaart brengen. Hij beval individuele itemanalyses aan.⁶ Eveneens bepleitte hij responder-analyses, waarbij

vooraf op itemniveau een klinisch relevant effect wordt gedefinieerd. Beoordeling van de effecten van de verschillende cholinesteraseremmers gaf op itemniveau een inconsistent beeld, op grond waarvan Cummings suggereerde dat de verschillende cholinesteraseremmers wellicht een verschillende werking per subsyndroom hebben. Als meest constante effecten werden die op apathie en visuele hallucinaties benoemd.

In een overzicht van Giacobini kwam het effect van cholinesteraseremmers slechts zijdelings aan de orde. Deze auteur concludeert dat donepezil aanzienlijk minder bijwerkingen lijkt te hebben dan rivastigmine (respectievelijk 6-13% versus 15-28%) in onderzoeken met grote gepoolde populaties.⁸

In de review van Rösler werden vijf placebogecontroleerde en vijf open-label-onderzoeken met verschillende cholinesteraseremmers bestudeerd met als uitkomstmaten de scores op de NPI, de CBRSD en/of Behave-AD.⁹ Naast een beoordeling van onderzoeken met het (niet in Europa geregistreerde) metrifonaat en tacrine, werden vooral donepezil, rivastigmine en galantamine onderzocht. In twee placebogecontroleerde onderzoeken naar donepezil werd een significant effect gevonden op de totaalscore van de NPI. In het eerste onderzoek werden tevens significante effecten gezien op de subschalen voor depressie, angst en apathie. De bestudeerde rivastigmine-onderzoeken betroffen alleen open-label onderzoeken; in een klein onderzoek (n = 34) met zeer hoge uitval werd op de Behave-AD-totaalscore een significant effect gevonden, en er werden eveneens significante effecten gezien op de subschalen voor agressie, apathie en paranoia. In een groter onderzoek bij Alzheimer-patiënten (n = 101) werd alleen een significant effect op de totaalscore op de NPI vermeld. Een zeer klein onderzoek met DLB-patiënten (n = 11) toonde eveneens een significante verbetering van de NPI-totaalscore.

De effecten waren op subschaalniveau niet consistent. Responder-analysen werden niet vermeld. Wel werd op basis van de onderzochte data geconcludeerd dat er geen verschil in effectiviteit bestond tussen de subgroepen lichte en matige dementie van het Alzheimer-type.

De Cochrane Review over het effect van cholinesteraseremmers bij dementie met Lewy Bodies (LBD) van Wild omvat uitsluitend het onderzoek van McKeith: het enige gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek van 20 weken naar het effect van rivastigmine bij LBD.^{10,11} Als uitkomstmaten werden gehanteerd de CGC+, NPI, MSSE en een neuropsychologische testbatterij. Het sterkste effect werd gezien op de NPI, maar uitsluitend in de OC-analyse, waarbij na 20 weken gemiddeld 30% verbetering op de NPI werd waargenomen ten opzichte van de placebogroep.

De meest recente review, van Trinh *et al.*, is gebaseerd op een meta-analyse van data uit 16 RCT's naar de effecten van diverse cholinesteraseremmers bij lichte tot matig-ernstige dementie bij (niet-geïstitutionaliseerde) patiënten met de ziekte van Alzheimer. Hierbij was in zes RCT's de NPI-totaalscore de uitkomstmaat, en in tien RCT's de ADAS-non-cog.³

De conclusie was dat patiënten op de NPI-totaalscore gemiddeld 1,72 punt verbeterden ten opzichte van placebo, en 0,03 punt op de ADAS-non-cog. Beide effecten waren statistisch significant. De relatief veel kleinere verbetering op de ADAS-non-cog (0,03 pnt in de range 0-50 punten) in vergelijking met de 1,72 punt op de NPI (range 0-120 punten) werd verklaard door het gegeven dat de ADAS-non-cog in tegenstelling tot de NPI geen items bevat voor angst, apathie en agressie.

De 1,72 punt verbetering op de NPI-totaalscore achtten de auteurs mede ook relevant gelet op de lage baseline-scores aan het begin van de onderzoeken, variërend van 9,2 tot 13,9 punten. Geconcludeerd werd verder dat er in het effect op de totaalscores geen verschillen in effectiviteit bestaan tussen de verschillende cholinesteraseremmers. Subschaalanalysen werden niet gepresenteerd, evenmin als responder-analysen. Ook de bijwerkingen werden niet beoordeeld.

Placebogecontroleerde RCT's

Winblad *et al.* publiceerden een effectonderzoek naar donepezil bij Alzheimer-patiënten met lichte tot matig-ernstige dementie (n = 286) over 52 weken, met als uitkomstmaat de scores op de GBS-E en GBS-S, en de totaalscore op de NPI.¹² Ofschoon er wel significante verschillen waren op de GBS-totaalscore (inclusief cognitie) in het voordeel van donepezil, was dit niet het geval voor de scores op de GBS-E en GBS-S. Hoewel er wel positieve verschillen waren op de NPI-totaalscore, waren deze niet significant. Subschaalanalysen werden niet gepresenteerd. Patiënten met primair psychiatrische stoornissen werden vooraf uitgesloten, terwijl patiënten die psychofarmaca kregen voorgeschreven, konden worden ingesloten. Een responder-analyse ontbrak.

Tariot *et al.* onderzochten het effect van donepezil bij verpleeghuispatiënten (n = 208) op het gedrag met als uitkomstmaat de NPI-NH over een periode van 24 weken.⁴ Hoewel er wel sprake was van een positieve trend ten gunste van donepezil, waren de verschillen op de NPI-NH-totaalscore op geen enkele meting significant. Secundaire analyse van de data toonde echter wel een significant verschil aan voor het item agitatie/agressie. Het percentage patiënten met agitatie/agressie aan het begin van het onderzoek dat verbeterde, bedroeg 46% voor de placebo- en 67% voor de donepezilgroep. Het NNT van 4 moet worden gerelativeerd, aangezien dit betrekking had op de *post hoc*-analyse.

In een placebogecontroleerd rivastigmine-onderzoek over 36 weken, met een open-label-extensie (rivastigmine zonder placebocontroles) van 78 weken waaraan alle patiënten konden meedoen, bleken van de 98 daarvoor in aanmerking komende patiënten slechts 34 patiënten tot aan het eind van het onderzoek te kunnen worden behandeld.¹³ Na de eerste 26 weken bleken significante verschillen te bestaan op de CIBIC+ in het voordeel van rivastigmine. De gemiddelde subscore op het domein stemmingstoornissen verbeterde significant na 52 en 104 weken ten opzichte van de baseline-score, en voor het domein hallucinaties verbeterde deze significant na 52 weken ten opzichte van de baseline-score. Responder-analysen ontbraken.

Gauthier *et al.* toonden in een 24 weken durend onderzoek met donepezil bij niet-geïstitutionaliseerde patiënten met matig-ernstige Alzheimer (n = 207) een significant verschil aan op de NPI-NH-totaalscore in het voordeel van donepezil; op subscoreniveau werden significante verschillen gevonden voor de categorieën wanen, apathie en storend motorisch gedrag.¹⁴ Responder-analysen werden niet vermeld; gebruik van psychofarmaca werd toegestaan.

In een 26 weken durend galantamine-onderzoek bij 212 patiënten met matig-ernstige Alzheimer (MMSE 10-12, ADAS-cog > 30) door Wilkinson *et al.* (2002) werd een significant positief effect gevonden van galantamine versus placebo (in de zin van geen achteruitgang versus achteruitgang) op de NPI-totaalscore.¹⁷ Hier werden geen analyses op subscores gepresenteerd, evenmin als responder-analysen.

Tot slot: de analyses met betrekking tot bijwerkingen in voorgaande onderzoeken (voor zover vermeld) vertonen een beeld dat vergelijkbaar is met de analyses uit onderzoeken naar de effecten op cognitie: er zijn geen grote verschillen tussen de interventie- en placebogroep, bijwerkingen zijn doorgaans licht en veelal tijdelijk van aard en zijn – voor zover er wel verschillen zijn – goed te verklaren door de perifere cholinerge effecten, en betreffen met name bijwerkingen op gastro-intestinaal gebied.

Niet-placebogecontroleerde RCT's

Weiser *et al.* presenteerden een onderzoek van 20 weken bij een gemengde groep patiënten met dementie (n = 90, 65 ZvA, 10 VaD en 15 mixed-type) met BPSD naar de veiligheid van combinatietherapie van risperidon en rivastigmine versus monotherapie van ofwel rivastigmine ofwel risperidon.¹⁵ Tevens werden de effecten vergeleken op de NPI-totaalscore. De belangrijkste bevinding was dat er geen klinisch relevante verschillen in het patroon van bijwerkingen waren, en dat in het bijzonder in de combinatiegroep niet meer extrapiramidale symptomen werden waargenomen dan in de monotherapiegroepen. De combinatiegroep scoorde significant beter op de NPI-totaalscore dan de monotherapiegroepen, op basis waarvan de auteurs een mogelijk synergie-effect suggereerden.

Conclusie

Niveau I

Het is aangetoond dat de effectiviteit van cholinesteraseremmers bij de behandeling van psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag beperkt is en slechts tot uitdrukking komt in een statistisch significante vermindering op de NPI-totaalscore. Ofschoon de effectiviteit op cognitie van de nieuwste generatie cholinesteraseremmers onderling niet blijkt te verschillen, is dit voor het effect op de subcategorieën van psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag niet aangetoond. De bijwerkingen zijn in het algemeen lichter dan bij het gebruik van antipsychotica, waarvan met name de extrapiramidale bijwerkingen voor patiënten met DLB bijzonder ernstig kunnen zijn. Gelet op de contra-indicatie van antipsychotica bij DLB is de bevinding dat er aanwijzingen zijn voor consistente effecten bij DLB, relevant.

A2 Purandare 2000¹⁶; Wilkinson 2002¹⁷; Trinh 2003³; Wild 2003¹⁰
 B Giacobini 2000⁸

Overige overwegingen

Veel onderzoeken naar de effecten van cholinesteraseremmers op psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag zijn gepresenteerd als 'nevenopbrengst' uit onderzoeken naar primair het effect op cognitie en (I)ADL. Er is dringend behoefte aan onderzoeken met als primaire vraagstelling de effectiviteit van deze middelen in de behandeling van subcategorieën van psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag; onderzoeken die daar ook methodologisch primair voor ontworpen dienen te zijn. Dit impliceert onder meer

het gebruik van specifieke meetinstrumenten per subcategorie, of op zijn minst analyses op item-/subscoreniveau bij gebruik van meetinstrumenten voor algemene psychotische en affectieve stoornissen en probleemgedrag, alsmede adequate responder-analyses. De resultaten van deze onderzoeken dienen vervolgens te worden vergeleken met soortgelijke onderzoeken naar het effect van psychosociale interventies, antipsychotica, antidepressiva en benzodiazepinen, gecompleteerd met een kosteneffectiviteitsanalyse.

Aanbeveling

Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de effectiviteit om cholinesteraseremmers op te nemen in het therapeutische standaardarsenaal ter behandeling van psychotische en affectieve stoornissen of probleemgedrag bij dementie, met als mogelijke uitzondering de behandeling van deze verschijnselen bij DLB en bij ZvP.

Literatuur

1. Heeren TJ, Verhey FRJ. Diagnostiek van psychopathologie bij dementie. In: Jonker C, Verhey FRJ, Slaats JPI (eds). Alzheimer en andere vormen van dementie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001:57-66.
2. Ypma-Bakker MEM, Glas ER, et al. Richtlijn probleemgedrag. Tijdschr Verpleeghuisgeneeskd 2002;1:5-31.
3. Trinh NH, Hoblyn J, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. A meta-analysis. JAMA 2003;289:210-6.
4. Tariot PN, Cummings JL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. JAGS 2001;49:1590-9.
5. Gezondheidsraad. Dementie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002, publicatie nr. 2002/04.
6. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. Am J Psychiat 2000;157:4-15.
7. Qizilbash N, Whitehead A, et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists' Collaboration. JAMA 1998;280:1777-82.
8. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Ass Disord 2000;14(suppl 1):53-510.
9. Rösler M, Frey U. Einfluss der Therapie mit Azetyl-Cholinesterase-Inhibitoren (AChI) auf psychopathologische Symptome bei der Alzheimer-Krankheit. Fortschr Neurol Psychiat 2002;70:78-83.
10. Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. Cochrane Database Syst Rev 2003;3: CD003072.
11. McKeith I, Del Ser T, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 2000;356:2031-6.
12. Winblad B, Engedal K, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001;57:489-95.
13. Rösler M., Retz W, et al. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. Beh Neurol 1998/1999;11:211-6.
14. Gauthier S, Feldman H, et al. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. Curr Med Res Opin 2002;18:347-54.
15. Weiser M, Rotmensch HH, et al. A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioural disturbances. Int J Geriatr Psychiat 2002;17:343-6.

16. Purandare N, Allen NHP, et al. Behavioural and psychological symptoms of dementia. *Rev Clin Gerontol* 2000;10:245-60.
17. Wilkinson PG, Hock C, et al. Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE < 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002;56:509-14.

3.3 Memantine

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

In een Cochrane-analyse worden zeven onderzoeken samengevat, waarvan vier fase-III-onderzoeken van 12-28 weken.¹ Hieruit werd geconcludeerd dat patiënten met matig-ernstige en ernstige dementie die memantine 20 mg/dag gebruikten, na 28 weken minder achteruitgang vertoonden ten opzichte van placebo ten aanzien van het dagelijks functioneren en cognitief functioneren. Er werd echter geen verschil gevonden wat betreft de klinische indruk. Het middel werd goed verdragen en gaf weinig bijwerkingen.

RCT's met memantine bij ZvA

Er zijn vier fase-III-onderzoeken, waarvan twee zijn gepubliceerd.^{2,3} Gegevens over deze en de andere twee onderzoeken zijn beschreven in het *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) van de Europese Unie.⁴ Het grootste onderzoek betreft een 28 weken durend gerandomiseerd onderzoek bij 252 patiënten met ZvA met een MMSE-score tussen 3 en 14, waarin 20 mg memantine werd vergeleken met placebo.² De belangrijkste uitkomstmaten waren de *Clinical-Interview-Based-Impression of Change* (CIBIC+, range 1-7) – een globale schaal waarmee een algemene klinische indruk van de mate van verandering kan worden gemeten – en een functionele ADL-schaal (de *ADCS-ADL Inventory*). De met memantine behandelde groep liet in de ITT-analyse een bescheiden, net niet significant effect ($p = 0,06$) zien van gemiddeld 0,25 op de CIBIC+ ten opzichte van placebo, terwijl het verschil op de *ADCS-ADL-schaal* wel significant was. Aan de responder-definitie dat er geen sprake mocht zijn van achteruitgang ten aanzien van klinische indruk (CIBIC+) én geen achteruitgang op de *ADCS-ADL-schaal*, alsook geen achteruitgang op een cognitieve schaal (de *Severe Impairment Battery*, SIB), voldeed 11% van de patiënten uit de memantinegroep versus 6% uit de placebogroep (verschil niet significant). Iets minder streng gedefinieerd (als geen achteruitgang op cognitief gebied (SIB) en wat betreft klinische indruk (CIBIC+)) was er een statistisch significant verschil in respons van 21% in de met memantine behandelde groep en 6% in de placebogroep. Er werden geen duidelijke verschillen gevonden ten aanzien van de MMSE-score en de score op de *NPI (NeuroPsychiatric Inventory)*, een schaal voor gedrags- en psychiatrische symptomen).

Een tweede, 12 weken durend, onderzoek werd bij 168 patiënten met (matig) ernstige dementie door zowel ZvA als vasculaire dementie verricht.³ Hierbij werden vergelijkbare resultaten verkregen. Wat betreft bijwerkingen lijkt memantine goed te worden verdragen.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn en moeheid, die bij ongeveer 5% van de patiënten werden gerapporteerd. Al met al lijkt sprake van een consistent, zij het bescheiden effect van memantine bij patiënten met een MMSE-score < 14.

Conclusie

Niveau I	Geconcludeerd kan worden dat memantine in een dosering van 10-20 mg/dag bij de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer een gering positief effect heeft op het dagelijks functioneren en de zelfredzaamheid. Bij het lichte tot matige stadium van vasculaire dementie heeft memantine een gering positief effect op het globaal klinisch functioneren en het cognitief functioneren. De bijwerkingen van memantine zijn gering.
	A1 <i>Areosa</i> 2004 ¹
	A2 <i>Winblad</i> 1999 ³ ; <i>Reisberg</i> 2003 ² ; <i>Wimo</i> 2003 ⁵ ; <i>Wilcock</i> 2002 ⁶ ; <i>Orgogozo</i> 2002 ⁷ ; <i>Tariot</i> 2004 ⁸

Overige overwegingen

Het aantal onderzoeken met memantine is beperkt. Placebogecontroleerde onderzoeken met een duur langer dan 26 weken ontbreken. Bij het voorschrijven dient men zich te realiseren dat het placebo-effect groot is. Het profiel van patiënten bij wie een gunstige respons kan worden verwacht, is niet bekend. Behandeling met memantine dient te allen tijde onderdeel te zijn van een totaal behandelbeleid en moet plaatsvinden op geleide van het behandelprotocol,⁹ waarin niet alleen start- en stopcriteria zijn aangegeven, maar ook behandeldoel en verwachtingen van patiënt en mantelzorger ter sprake komen.

Aanbeveling

Aanbevolen wordt de mogelijkheid van symptomatische behandeling met de daartoe geregistreerde geneesmiddelen met de patiënt en verzorger te bespreken en eventueel te initiëren volgens de richtlijnen voor gebruik in de praktijk (*paragraaf 3.4*). Men dient zich bij het voorschrijven van deze middelen te realiseren dat de positieve effecten gering zijn, dat het placebo-effect groot is en dat voorspellende responder-criteria ontbreken.

3.4 Richtlijnen voor gebruik van cholinesteraseremmers en memantine

De minister van VWS heeft de vergoeding van de cholinesteraseremmers gebonden aan een behandelprotocol.¹⁰ Direct in aansluiting op de introductie van rivastigmine in Nederland zijn door het CVZ in overleg met de verschillende beroepsgroepen voorlopige richtlijnen gepubliceerd voor het gebruik in de klinische praktijk.⁹ Deze kunnen, met geringe aanpassingen, ook als richtlijn dienen voor aanbevelingen voor het gebruik van memantine in de praktijk.

De kern van het protocol is dat na aanvang van de therapie en een follow-up van zes maanden een poging wordt gedaan de mate van succes van de behandeling te beoordelen en in overleg met de patiënt en verzorger een besluit te nemen over het staken of continueren van de behandeling. Rivastigmine, galantamine en memantine dient men uitsluitend onder goed gecontroleerde condities voor te schrijven, gezien de geringe positieve effecten en het ontbreken van gegevens bij langdurig gebruik.

Deze condities zijn:

- De diagnose ZvA moet voldoen aan de NINCDS-ADRDA-criteria voor 'waarschijnlijk' ziekte van Alzheimer.
- Voor behandeling met cholinesteraseremmers komen patiënten in aanmerking met lichte tot matig-ernstige dementie, gedefinieerd als MMSE tussen 26 en 10. Voor behandeling met memantine komen patiënten in aanmerking met matig-ernstige tot ernstige dementie, gedefinieerd als MMSE < 14.
- Voorafgaand aan de behandeling dienen de patiënt en de mantelzorger zo goed mogelijk te worden geïnformeerd over de kans op bijwerkingen en de kans op succes van de therapie.
Wat betreft de cholinesteraseremmers is in dit verband relevant dat:
 - van de twintig patiënten die starten met deze behandeling, er een duidelijke meerwaarde is ten opzichte van placebo bij één tot twee patiënten;
 - van de twintig patiënten er zes tot zeven last hebben van bijwerkingen.
 Wat betreft memantine is in dit verband relevant dat:
 - van de tien patiënten die starten met deze behandeling, er in vergelijking met placebo mogelijk een positief effect is bij één tot twee patiënten;
 - van de tien patiënten er één patiënt last heeft van bijwerkingen.
- Voorafgaand aan de behandeling dient een algemeen klinisch oordeel te zijn gevormd aan de hand van een semi-gestructureerd interview en dient een basismeting te zijn verricht van cognitief functioneren, ADL en gedrag.
- Na drie maanden dient een eerste evaluatie van de bijwerkingen plaats te vinden met een afweging van de vraag of de bijwerkingen continuering van de medicatie toelaten.

- Zes maanden na het starten met de medicatie dient het effect van behandeling te worden beoordeeld aan de hand van het klinisch oordeel en het ziektebeloop. Geadviseerd wordt deze beoordeling te baseren op: (1) globale klinische indruk van het functioneren, en (2) het scorebeloop op schalen ter beoordeling van het functioneren in twee domeinen, respectievelijk (I)ADL en cognitie. De effectmeting dient als basis voor het gesprek met patiënt en mantelzorger over het continueren van de medicatie. De verandering in scores op schalen die (I)ADL respectievelijk cognitie meten, spelen hierbij een rol. Bij de interpretatie van deze scoreveranderingen is van belang dat behalve het symptomatische effect van de medicatie, de volgende factoren eveneens van invloed kunnen zijn op de scoreverandering na zes maanden: placebo-effect, regressie naar het gemiddelde, toevallige variatie ('ruis') en progressie van de onderliggende ziekte. Bij de interpretatie van scoreveranderingen en bij het gesprek daarover met familie kunnen de volgende gegevens behulpzaam zijn.
- Verbetering of gelijkblijven van de (I)ADL-score in combinatie met verbetering of gelijkblijven van de cognitiescore treedt op bij ongeveer 20% van de patiënten die worden behandeld met placebo.*
- In deze gevallen is er dus sprake van een relatief gunstig beloop (ten minste 'stabilisatie') op grond waarvan, afhankelijk van de bijwerkingen, continuering van de medicatie kan worden overwogen. In de overige gevallen, die kunnen worden samengevat als 'achteruitgang in minstens één domein ongeacht het scorebeloop in het andere domein', is een daadwerkelijk therapeutisch effect niet aannemelijk.
- De keuze van de te gebruiken schalen zal van de individuele situatie afhangen. In de thuissituatie kan men gebruikmaken van een ADL-schaal zoals de *Blessed Dementia Scale*, de *iADL-schaal* of de *IDDD*. Naarmate meer sprake is van ernstige dementie, zijn er minder betrouwbare schalen voorhanden. Als alternatief kan dan de ervaren zorgzwaarte dienen. Wat betreft cognitie is de veelgebruikte MMSE geschikt, hoewel bij ernstige dementie sprake kan zijn van bodemeffecten. Als alternatief kan dan de *Severe Impairment Battery* dienen, hoewel in Nederland nog geen gevalideerde vertaling van deze schaal beschikbaar is.
- Deze effectmeting dient als basis voor het gesprek met de patiënt en de mantelzorger/familie over continuering van de medicatie. Effectmeting zoals hiervoor beschreven, zal nooit een in methodologisch opzicht sluitend bewijs kunnen leveren voor de (in)effectiviteit van de gebruikte medicatie.

* De schatting van 'ongeveer 20%' is gebaseerd op gegevens afkomstig van 685 patiënten die in het kader van onderzoek naar de effecten van sabeluzol en galantamine, werden behandeld met placebomedicatie. Het betreft niet-geïnstitutionaliseerde patiënten die voldeden aan de diagnostische NINCDS/ADRDA-criteria voor de ziekte van Alzheimer. Over dezelfde gegevens werd, op onderdelen en in een andere vorm, gepubliceerd door Feldman et al. (2001, 2005), Wilcock et al. (2000), Tariot et al. (2000) en Raskind et al. (2000). Deze gegevens werden belangeloos ter beschikking gesteld aan de voorzitter en vervolgens bewerkt door de werkgroep.

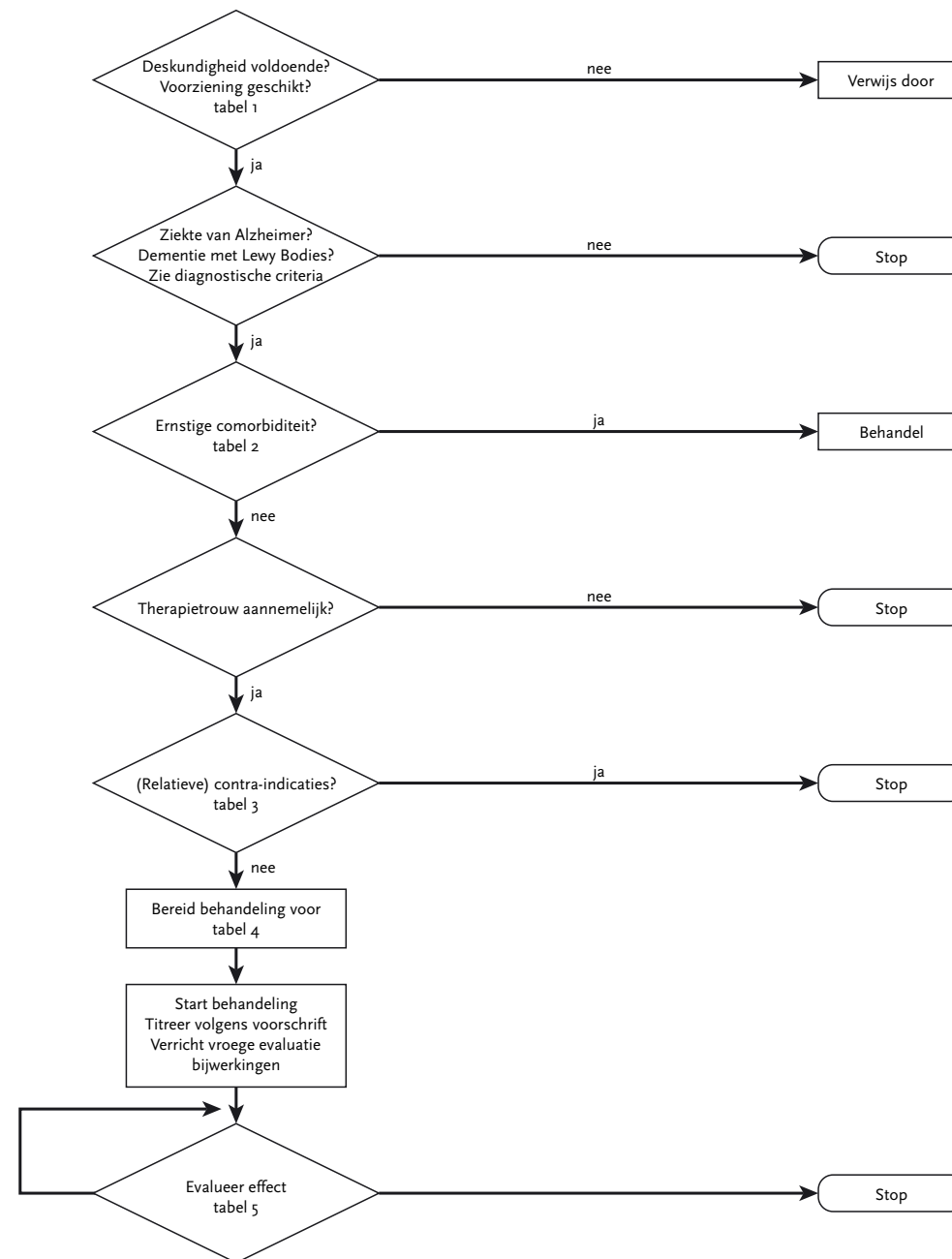
- Feldman HH, Baelen B van, Kavanagh SM, Torfs KE. Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis. *Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis. Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:29-36.
- Feldman H, Sauter A, Donald A, Gelinas I, Gauthier S, Torfs K, et al. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:89-95.
- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000;321:1445-9.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-76.
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261-8.

Literatuur

1. Areosa SA, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Oct 18:4.
2. Reisberg B, Doody R, Stoffles A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
3. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the gM-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiat* 1999;14:135-46.
4. EMEA. European public assessment report (EPAR) van de Committe for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 2002.
5. Wimo A, Winblad B, Stoffler A, Wirth Y, Mobius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21:327-40.
6. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
7. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-9.
8. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
9. Verhey FR, Heeren TJ, Scheltens P, Gool WA van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2091-6.
10. College van Zorgverzekeraars. De ziekte van Alzheimer, diagnostiek en medicamenteuze behandeling; richtlijnen voor de praktijk. 2000.

3.5 Stroomdiagram Symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine

In *figuur 2* is het stroomdiagram voor de symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine weergegeven.



Figuur 2 Stroomdiagram Symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine

Toelichting:**Tabel 1 Deskundigheid en voorzieningen**

- Ruime kennis en ervaring op gebied van dementie (onder andere substantieel aantal nieuwe patiënten per jaar)
- Multidisciplinaire diagnostische en therapeutische setting
- Inbedding in niet-farmacotherapeutische begeleiding

Tabel 2 Ernstige comorbiditeit

- Ernstige chronische leverziekten
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte
- Ernstige cardiovasculaire ziekten (ernstig hartfalen, 'sick sinus syndrome', geleidingsstoornissen)
- Ernstige nier-/leverfunctiestoornissen

Tabel 3 Contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen**Contra-indicaties:***Rivastigmine*

- Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten
- Ernstige vormen van Alzheimer
- Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen

Galantamine

- Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 9 ml/min)

Memantine

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of een van de hulpstoffen

Waarschuwingen en voorzorgen:*Rivastigmine*

- Epilepsie
- Maag-/darmulcera
- Astma of obstructieve longziekten
- Urinewegobstructie, bijvoorbeeld vanwege prostaathypertrofie
- 'Sick sinus syndrome', sinoatriaal block, atrioventriculair block
- Verergeren/induceren van extrapiramidale stoornissen (inclusief Parkinson)

Galantamine

- Zie rivastigmine

Memantine

- Epilepsie
- Weinig gegevens over toepassing na recent myocardinfarct, matig-ernstig hartfalen en ongecontroleerde hypertensie
- Niet toepassen bij ernstige lever- en nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 9 ml/min/1,73 m²)

Tabel 4 Voorbereiding behandeling

Bespreek verwachtingen, evaluatie en stopcriteria

Bespreek bijwerkingen

Leg lichaamsgewicht vast

Verricht klinimetrie in de twee domeinen: instrumentele ADL en cognitie

Kom tot een globaal klinisch oordeel

Maak een keuze voor een cholinesteraseremmer of voor memantine

- Rivastigmine en galantamine zijn geregistreerd voor toepassing bij lichte tot matig-ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer
- Memantine is geregistreerd voor toepassing bij matig-ernstige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer
- Rivastigmine/galantamine kunnen worden gebruikt bij de behandeling van dementie met Lewy Bodies

Tabel 5 Evalueer effect

Stopcriteria aanwezig?

- Ernstige of hinderlijke bijwerkingen
- Minimaal effectieve dosering niet bereikt
- Sterke verslechtering binnen enkele maanden van cognitie en/of ADL
- Onvoldoende therapietrouw
- Slechte klinische conditie

Herhaal klinimetrie in de twee domeinen en leg globaal klinisch oordeel vast

Evalueer de meetresultaten en beslis over continuering

Controleer lichaamsgewicht

3.6 Benzodiazepinen**Wetenschappelijke onderbouwing***Systematische reviews*

Een Amerikaanse richtlijn uit 1997 beschrijft dat benzodiazepinen effectiever zijn dan placebo bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie.¹ Als indicaties worden agitatie genoemd, met name wanneer er sprake is van angst, en toediening als 'zo nodig'-medicatie (bijvoorbeeld ter voorbereiding op een röntgenonderzoek). Dit laatste is een indicatie vanwege de geringe risico's op bijwerkingen na eenmalig gebruik; dit in tegenstelling tot antipsychotica. Deze geringe risico's op bijwerkingen worden gebaseerd op vijf RCT's van voor 1975, voorts op één onderzoek bij ouderen zonder dementie en één onderzoek met een aantal methodologische problemen; dit laatste onderzoek werd daarom niet meegenomen in de voorliggende richtlijn.²

Placebogecontroleerde RCT

Bij de acute behandeling van geagiteerd gedrag (vijandigheid, verstoorde impulsregulatie, gespannenheid, niet coöperatief zijn en opwinding, gemeten met de PANSS-EC) werd aangetoond dat 1 mg lorazepam *i.m.* effectiever was dan placebo twee uur na de eerste gift (effectief bij 48 van 68 patiënten, placebo effectief bij 25 van 67 patiënten, NNT = 3). In dit onderzoek werd overigens een vergelijkbaar effect van olanzapine gevonden.³ Het betrof een groep patiënten met verschillende oorzaken van dementie, met een gemiddelde MMSE van 11,8 (± 7,1), verblijvend in het verpleegtehuis of opgenomen in een ziekenhuis. Na 24 uur was nog steeds effect zichtbaar, hoewel de totale hoeveelheid toegediend geneesmiddel bij dit tijdstip onduidelijk is. Behoudens geringe ECG-afwijkingen in de actieve medicatiegroepen werden er geen bijwerkingen vastgesteld (onder meer geen sedatie).

Niet-placebogecontroleerde RCT's

In een 28 dagen durend onderzoek bij klinische patiënten met dementie werd het verschil in effectiviteit tussen alprazolam (gemiddelde dagdosis 1,5 mg) versus lorazepam (gemiddelde dagdosis 3,1 mg) onderzocht bij agitatie, gedefinieerd als toegenomen motorische activiteit gepaard gaande met ongemak of angst (gemeten met een *Global Clinical Impression*-schaal).⁴ In de alprazolamgroep verbeterden 8 van de 19 patiënten, versus 6 van de 21 in de lorazepam-groep (NS); er was geen placebogroep. In beide behandelarmen werden bijwerkingen gezien, maar in de lorazepamgroep deden zich meer ernstige bijwerkingen voor, zoals ataxie, oversedatie en delirium.

Bij 48 verpleeghuispatiënten met dementie werd in een gerandomiseerd, dubbelblind, gekruist onderzoek geen significant verschil gezien in een aantal probleemgedragingen (roepen, bijten, trappen, krabben) tussen laaggedoseerd haloperidol (gemiddelde dagdosis 0,64 mg) en alprazolam (2 maal 0,5 mg). In beide behandelarmen was een significante verbetering ten opzichte van de uitgangsmeting te zien. Er was geen verschil in bijwerkingen tussen de groepen.⁵

Conclusies

Niveau 4	Benzodiazepinen kunnen worden gebruikt bij behandeling van agitatie bij dementie, met name wanneer deze gebaseerd is op angst. Daarnaast kunnen ze worden gebruikt als 'zo nodig'-medicatie. <i>D APA 1997¹</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat lorazepam <i>i.m.</i> effectief is bij de acute behandeling van geagiteerd gedrag bij dementie binnen twee uur na de gift. <i>A2 Meehan 2002³</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat alprazolam als onderhoudsbehandeling even effectief is als laaggedoseerd haloperidol tegen agitatie bij dementie. <i>B Christensen 1998⁵</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij het gebruik van benzodiazepinen bij patiënten met dementie risico bestaat op ernstige bijwerkingen. <i>B Ancill 1991⁴</i>

Overige overwegingen

Het verdient de voorkeur benzodiazepinen te kiezen met een korte of middellange halfwaardetijd, waarbij geen actieve metabolieten ontstaan; dit om stapeling te voorkomen. Te denken valt hierbij aan lorazepam, temazepam en oxazepam (over de laatste middelen is echter geen onderzoek gepubliceerd). Het is onduidelijk of gewenning en vermindering van effect optreedt bij langduriger gebruik bij de indicatie probleemgedrag bij dementie. Gezien de neurodegeneratie bij dementie is het aannemelijk dat het risico op bijwerkingen vergroot is bij deze patiëntengroep; het betreft niet alleen oversedatie, maar ook paradoxale reacties, amnesie en bijvoorbeeld vallen.⁶

Aanbevelingen

Wanneer een gedragsstoornis acute medicamenteuze behandeling behoeft, kan voor lorazepam 1 mg <i>i.m.</i> worden gekozen.
Als 'zo nodig'-medicatie, bijvoorbeeld ter voorbereiding op een diagnostische ingreep, kan een benzodiazepine worden gebruikt.
Bij de keuze voor een benzodiazepine wordt het gebruik van lorazepam, oxazepam en temazepam aangeraden vanwege de beperkte halfwaardetijd en omdat dit benzodiazepinen zijn zonder actieve metaboliet.
In verband met een verhoogd risico op bijwerkingen is terughoudendheid bij het langdurig (= langer dan vier weken) voorschrijven van benzodiazepinen geïndiceerd.
Bij sommige patiënten met probleemgedrag bij dementie waarbij een angstcomponent een rol speelt, kan een benzodiazepine worden gegeven.

Literatuur

1. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiat* 1997;154(suppl):5.
2. Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, Thorne A, Rice CM, Giordani B, et al. Pharmacological treatment of noncognitive behavioral disturbances in elderly demented patients. *Am J Psychiat* 1990;147:1640-5.
3. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivocchia JR, Jones B, Beasley ChM, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:494-504.
4. Ancill RJ, Carlyle WW, Liang RA, Holliday SG. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:141-6.
5. Christensen DB, Benfield WR. Alprazolam as an alternative to low-dose haloperidol in older, cognitively impaired nursing facility patients. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:620-5.
6. Farmacotherapeutisch Kompas 2004, CVZ.

3.7 Antipsychotica

Agitatie, agressie en psychose bij dementie

Agitatie of geagiteerde gedragingen, zoals prikkelbaarheid, rusteloosheid, fysieke en verbale agressie, ijsberen en zwerfneiging, komen vaak voor bij dementie. In het Nederlandse MAASBED-onderzoek bij patiënten met dementie afkomstig van een geheugenpolikliniek en de afdeling Ouderenzorg van een RIAGG werd bij 40% prikkelbaarheid, bij 29% agitatie en bij 35% storend motorisch gedrag vastgesteld.¹ Deze cijfers komen overeen met ander onderzoek. Naar schatting heeft 70-90% van de patiënten met dementie op enig moment gedurende hun ziekte tekenen van agitatie.² Agitatie gaat vaak gepaard met agressie. Ook psychotische verschijnselen komen bij dementie in verhoogde mate voor. Wanen en hallucinaties kunnen samenhangen met stoornissen in het cognitief functioneren, bijvoorbeeld 'Dit is niet mijn huis' of paranoïde wanen. Agitatie en agressie kunnen worden veroorzaakt door lichamelijke factoren – bijvoorbeeld pijn – of samenhangen met prikkels in de omgeving. Psychotische verschijnselen kunnen ook duiden op een delirium. Wanneer deze factoren niet aanwezig zijn, of niet kunnen worden beïnvloed, en de ernst van de verschijnselen vraagt ingrijpen, dan kan een medicamenteuze behandeling worden overwogen.³ Voor deze indicaties zijn de antipsychotica het best onderzocht.

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

Uit een meta-analyse uit 1990 van 14 gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken bleek dat antipsychotica wel effectiever zijn dan placebo in het bestrijden van agitatie, maar de grootte van dit effect is gering: slechts 18 van de 100 demente patiënten hebben baat van antipsychotica boven behandeling met placebo.⁴ Verder bleek uit geen enkel vergelijkend

onderzoek dat een bepaald middel effectiever was of minder bijwerkingen had dan andere middelen. Bijwerkingen werden gemeld in percentages tot 90%.

In een meta-analyse uit 1998 werden diverse placebogecontroleerde onderzoeken met antipsychotica onderzocht.⁵ Tussen de verschillende middelen werden geen verschillen gevonden ten aanzien van werkzaamheid en mate van uitval.

In een recent systematisch literatuuroverzicht werd nagegaan welk bewijs er is voor de werkzaamheid van haloperidol, dat vaak als het referentiemiddel wordt beschouwd.⁶ Gezocht werd naar alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met dementie (DSM- of ICD-definitie), ongeacht de etiologie, bij wie een lichamelijke oorzaak en een delirium waren uitgesloten. Uiteindelijk werden vijf onderzoeken gevonden,⁷⁻¹¹ waarvan de resultaten konden worden gepoold. Haloperidol bleek effectief bij de behandeling van agressie, maar bijwerkingen deden zich veelvuldig voor. Er was geen bewijs voor de werkzaamheid van haloperidol bij andere vormen van agitatie. Er was een grote variatie tussen de onderzoeken in de ernst van de dementie, dosering en duur van de behandeling met haloperidol, en in de meetmethoden. Hoewel de mate van uitval in twee onderzoeken groter was bij de met haloperidol behandelde patiënten, verschilde deze niet tussen de twee groepen in de gepoolde analyse. Dit suggereert dat bijwerkingen beter worden verdragen wanneer het middel door de gebruiker als werkzaam wordt ervaren ('beneficial trade-off'). De belangrijkste conclusie van de reviewers was dat haloperidol niet routinematig moet worden voorgeschreven bij de behandeling van demente patiënten met agitatie.

Placebogecontroleerde RCT's

In een zes weken durend onderzoek met 60 demente patiënten met agitatie werden lage doseringen haloperidol van 0,5-0,75 mg vergeleken met een standaarddosering van 2-3 mg en met placebo.¹⁰ Deze standaarddosering bleek wel effectiever dan placebo ten aanzien van psychose en psychomotore agitatie, maar de lage dosering niet. De drie groepen verschilden niet significant ten aanzien van bijwerkingen, hoewel 4/20 uit de standaardgroep ernstige extrapiramidale verschijnselen hadden.

De Deyn *et al.* vergeleken het effect van risperidon, placebo en haloperidol bij probleemgedrag bij 344 opgenomen patiënten met verschillende vormen van dementie (gemiddelde leeftijd 81, gem. MMSE 7,9-8,8).⁹ De gemiddelde doseringen bedroegen voor risperidon 1,1 mg/dag en voor haloperidol 1,2 mg/dag. Het aantal patiënten met $\geq 30\%$ reductie op de BEHAVE-AD op 12 weken (de primaire uitkomstmaat) was voor de risperidongroep en de haloperidolgroep iets hoger (niet significant) dan voor de placebogroep (respectievelijk 72%, 69% en 61%). De gemiddelde reductie op de BEHAVE-AD, de BEHAVE-AD-subcluster agressiviteit (de somscore van de items verbale uitbarstingen, fysieke bedreiging en agitatie) en de C-MAI was bij risperidon (significant) groter dan bij placebo. Haloperidol gaf eveneens een grotere reductie ten opzichte van placebo op de BEHAVE-AD en BEHAVE-AD-cluster agressie, maar niet op de C-MAI. Risperidon verschilde ten opzichte van haloperidol op de gemiddelde reductie van de BEHAVE-AD-cluster agressie en de C-MAI, maar niet ten aanzien van de BEHAVE-AD totaal. Extrapiramidale verschijnselen kwamen meer voor bij de haloperidolgroep dan bij risperidon en placebo (22%, versus 15 en 11% respectievelijk).

Katz *et al.* vergeleken in een 12 weken durend onderzoek de effecten van risperidon (0,5, 1 of 2 mg/dag) met placebo bij 625 patiënten met verschillende vormen van dementie.¹² De BEHAVE-AD was ook in dit onderzoek de primaire uitkomstmaat (gemiddelde reductie, en 50% reductie). Daarnaast werden onder meer de C-MAI, de MMSE, de FAST en de *Global Clinical Impression* meegenomen. In de risperidongroep waren er significant meer patiënten die 50% reductie op de BEHAVE-AD vertoonden dan in de placebogroep (45% bij 1 mg/dag, 50% bij 2 mg/dag versus 33% bij placebo: NNT, n = 8,3 respectievelijk 5,8). Risperidon 1 en 2 mg/dag gaf een grotere reductie op de BEHAVE-AD en de BEHAVE-AD-cluster agressie. De resultaten op de C-MAI lieten een vergelijkbaar beeld zien. De groep met 2 mg/dag risperidon had significant meer parkinsonisme dan de placebogroep.

Street *et al.* vergeleken de werkzaamheid van verschillende doses olanzapine (5, 10 of 15 mg) met placebobehandeling.¹³ In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden gedurende zes weken 206 verpleeghuispatiënten met ernstige dementie (DSM, gemiddelde MMSE 6,7 ± 6,4) en agitatie, agressie, hallucinaties en/of wanen (score ≥ 3 op deze NPI-items) bestudeerd. De belangrijkste uitkomstmaat was de som van de NPI-*Nursing Home-items* agitatie/agressie, hallucinaties en wanen. Lage doseringen olanzapine (5 en 10 mg) waren effectiever dan placebo, maar de 15 mg-dosis was dat niet. Op een schaal die de impact van het psychotische en/of probleemgedrag van de patiënt op de verzorger meet, werd een verschil waargenomen voor de 5 mg-groep ten opzichte van placebo. De auteurs vermeldden geen responder-gegevens, waardoor NNT en NNH niet te bepalen zijn. Slaperigheid en loopstoornissen kwamen vaker voor bij de met olanzapine behandelde groepen. Extrapyramidale verschijnselen kwamen in de met olanzapine behandelde groep niet vaker voor dan bij placebo.

Recentelijk zijn er nieuwe gegevens over de veiligheid van olanzapine beschikbaar gekomen door de gegevens van een aantal afzonderlijke onderzoeken te combineren. Hieruit bleek een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo.^{14,15} Een dergelijke toename werd eerder ook voor risperidon gezien. Olanzapine liet verder een tweevoudige toename van de mortaliteit ten opzichte van placebo zien. Olanzapine wordt derhalve niet aanbevolen voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose en/of probleemgedrag. Risperidon wordt ontraden voor demente patiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese.¹⁴

Teri *et al.* vergeleken de effecten van drie condities, te weten haloperidol (0,5-3,0 mg, gemiddeld 1,8 mg), trazodon (50-200 mg) en een gedragsmatig programma (*Behavioural Management Technique*; BMT) met een placebo in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van 16 weken, bij 148 patiënten met de ziekte van Alzheimer en agitatie die al minstens twee weken duurde.¹¹ Aan het begin en einde van het onderzoek werden blind metingen uitgevoerd. De *Clinical Global Impression of Change* van de *Alzheimer's Disease Cooperative Study Group* was de belangrijkste uitkomstmaat. Tussen de groepen bleken geen verschillen te bestaan ten aanzien van het percentage verbeterden (haloperidol 32%, trazodon 41%, BMT 32% en placebo 31%). In de BMT-groep deden zich de minste bijwerkingen voor, met name ten aanzien van Parkinson-symptomen. Men concludeerde dat vergelijkbaar bescheiden effecten kunnen worden verwacht van behandeling met haloperidol, trazodon, BMT en placebo.

Auchus *et al.* vergeleken haloperidol (3 mg), fluoxetine (20 mg) en placebo bij 15 geagiteerde patiënten met dementie.⁸ De twee middelen waren niet effectiever ten aanzien van de score op de *Cohen Mansfield Agitation Inventory* (C-MAI). Wel gaven ze meer bijwerkingen.

Pollock *et al.* vergeleken de werking van een SSRI (citalopram, 20 mg) met die van een antipsychoticum (perfenazine) en placebo.¹⁶ Gedurende 17 dagen werden 85 opgenomen patiënten met dementie en agitatie, agressie en/of psychotische verschijnselen behandeld met citalopram 20 mg, perfenazine ± 50 mg of placebo. De belangrijkste uitkomstmaat was de uitkomst op de *Neuro Behavior Rating Scale* (NBRS), zowel de totale score als die op een aantal subclusters (zoals cognitie, apathie, agitatie/agressie en psychose). Zowel in de citalopramgroep als in de perfenazinegroep werden significante verbeteringen gevonden op subscores voor agitatie, psychose en labiliteit. Ten opzichte van placebo bleek alleen citalopram, niet perfenazine, significant beter. De bijwerkingen in de drie groepen waren vergelijkbaar.

Niet-placebogecontroleerde RCT's

Carlyle *et al.* vergeleken een hoog-potent antipsychoticum (haloperidol) met een gemiddeld potent antipsychoticum (loxapine) bij 40 patiënten met dementie en agressie.¹⁷ Uitkomstmaat was de frequentie van agressief gedrag/dag gedurende 28 dagen. De met beide middelen behandelde groepen verschilden onderling niet ten aanzien van deze agressie maat. Wel kwamen in de loxapinegroep iets minder bijwerkingen voor.

Sultzer *et al.* vergeleken de effecten van haloperidol (1-5 mg) met die van het antidepressivum trazodon (50-250 mg), bij 28 patiënten met dementie en tekenen van agitatie.¹⁸ Na een titratiefase van drie weken volgde een behandeling met vaste dosering gedurende zes weken. De belangrijkste uitkomstmaat was het percentage patiënten met klinische verbetering gemeten met de *Clinical Global Impression* (CGI). Daarnaast werden de C-MAI en de *Overt Aggression Scale* afgenomen. Tussen de groepen waren er geen significante verschillen wat betreft de belangrijkste uitkomstmaten. Sommige symptomen bleken wel na behandeling met haloperidol te verbeteren, maar niet met trazodon (ijsberen, rusteloosheid, weglopen, beschuldigen). Andere symptomen lieten juist het tegenovergestelde patroon zien (maniërisme, vloeken, negativisme en verzet tegen hulp).

Conclusie

Niveau I

Het is aangetoond dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten die lijden aan een dementie, beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Geen van de klassieke antipsychotica heeft overtuigend voordelen boven de ander. In verschillende onderzoeken werden relatief lage doseringen (van 0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de nieuwere antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Beide middelen gaan gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit.

A1 Devanand 1998¹⁰; DeDeyn 1999⁹; Street 2000¹³; Lonergan 2003⁶

Overige overwegingen

De meeste onderzoeken met klassieke antipsychotica zijn kortdurend (maximaal 16 weken) en bevatten kleine patiëntaantallen. Vergelijking onderling is vaak niet goed mogelijk vanwege verschillen in dosering, opzet en wijze waarop gedragssymptomen worden geclusterd. Voor deze patiëntengroep relevante uitkomsten, zoals het effect van de middelen op het voorkomen van verpleeghuisopname, zijn niet onderzocht. Daarnaast is onlangs bekend geworden dat gebruik van de atypische antipsychotica risperidon, olanzapine, aripiprazol en quetiapine bij oudere patiënten met dementie gepaard gaat met een toename (relatieve toename van 1,6-1,7) van de mortaliteit.¹⁹

Aanbevelingen

Antipsychotica dienen pas te worden gebruikt wanneer psychologische interventies en interventies in de omgeving onvoldoende effectief zijn gebleken. Een op het individu toegepaste behandeling, en evaluatie hiervan, is aangewezen. Langdurig gebruik van antipsychotica moet zoveel mogelijk worden vermeden.

Antipsychotica zijn geïndiceerd voor de behandeling van psychose en agitatie, vooral wanneer ook sprake is van agressie. Het effect is gering, en de kans op bijwerkingen (vooral extrapyramidale bijwerkingen) is aanzienlijk, ook al na gebruik van enkele weken.

Het effect van haloperidol is het best onderzocht. De dosering van 2-3 mg/dag lijkt effectiever dan in de praktijk veelal toegepaste lagere doseringen.

De toegenomen kans op cerebrovasculaire aandoeningen en de verhoogde mortaliteit die optreedt bij gebruik van de atypische antipsychotica, dient zorgvuldig te worden afgewogen tegenover de meerwaarde van deze middelen ten opzichte van de klassieke antipsychotica. Olanzapine wordt door de fabrikant niet meer aanbevolen voor gebruik bij personen met dementie. Risperidon wordt ontraden voor demente patiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese.

Literatuur

1. Aalten P, Vugt ME de, Lousberg R, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:99-105.
2. Teri L, Borson S, Kiyak A, et al. Behavioral disturbance, cognitive dysfunction, and functional skill: prevalence and relationship in Alzheimer's disease. *JAGS* 1989;37:109-16.
3. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *WI-1* 2001;56:1154-66.
4. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:553-63.
5. Lanctot KL, Best TS, Mittmann N, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatr* 1998;59:550-61.
6. Lonergan E, Luxenberg JS, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2003.
7. Allain H, Dautzenberg PHJ, Maurer K, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2000;148:361-6.
8. Auchus AP, Bissey-Blac. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1997;9:591-3.
9. Deyn P de, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidon, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *WI-1* 1999;53:946-55.
10. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviours in Alzheimer's disease. *WI-1* 1998;155:1512-20.
11. Teri L, Logsdon RG, Peskind ER, et al. Treatment of agitation in AD. A randomized placebo-controlled clinical trial. *WI-1* 2000;55:1271-8.
12. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidon and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatr* 1999;60:107-15.
13. Street J, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine in the treatment of psychosis and behavioral disturbances associated with Alzheimer's disease. *1998 Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
14. College Beoordeling Geneesmiddelen. Verhoogd risico op CVA bij antipsychotica, Vol. 2004. www.cbg-med.nl.
15. EMEA. European Agency for the Evaluation of medicinal products. 2002. www.emea.eu.int.
16. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatr* 2002;159:460-5.
17. Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L. Aggression in the demented patient: a double blind study of loxapine versus haloperidol. *Int Clin Psychopharm* 1993;8:103-8.
18. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for the treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatr* 1997;5:60-9.
19. FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. April 11, 2005.

3.8 Anticonvulsiva

Inleiding

Het vergelijken van onderzoeken naar therapie voor agitatie bij dementie wordt bemoeilijkt door verschil in gebruikte concepten en terminologie. Een voorbeeld is agitatie, geagiteerd gedrag, agressiviteit, agressief gedrag; hierbij is agressief gedrag de best passende term.¹ Bij agitatie dienen niet-medicamenteuze interventies in eerste instantie te worden toegepast, aangezien medicamenteuze interventies een hoge 'risk-benefit'-ratio hebben bij deze kwetsbare patiënten.² Medicatie wordt gebruikt als niet-medicamenteuze interventies (te) weinig effect hebben of als gevaar op korte termijn moet worden afgewend. Antipsychotica en benzodiazepinen worden het meest toegepast bij de symptomatische behandeling bij agitatie. De matige effectiviteit en de bijwerkingen beperken de toepasbaarheid. Het werkingsmechanisme van anticonvulsiva op agitatie is divers, waarbij een GABA-agonistische werking een belangrijk mechanisme lijkt.³ Met carbamazepine en valproaat is een klein aantal RCT's verricht, alle naar agitatie of agressie bij dementie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

Er is geen systematische review verricht.

Placebogecontroleerde RCT's

Een ouder, gerandomiseerd, gekruist onderzoek toonde geen effect van carbamazepine in vergelijking met placebo.⁴ Het onderzoek voldoet niet aan de huidige eisen van wetenschappelijk onderzoek. Zo is bijvoorbeeld de primaire uitkomstmaat niet gespecificeerd. In twee recentere onderzoeken was carbamazepine bij agitatie effectief ten opzichte van placebo.^{5,6} In Tariots onderzoek werd de carbamazepinebloedspiegel gecontroleerd voorgeschreven. Olin verhoogde de dosering geleidelijk tot maximaal 4 x 100 mg of een lagere dosering in geval van bijwerkingen. De gemiddelde carbamazepinebloedspiegel bij Olin was 4,9 ± 1,0 µg/ml en 5,3 ± 1,1 mg/ml (dagdosis 304 mg ± 119 mg) in Tariots onderzoek. Op het onderzoek van Tariot valt af te dingen dat patiënten (n = 20) die 'te geagiteerd waren om het protocol te volgen', werden geëxcludeerd. Dit werd niet geoperationaliseerd. Bijwerkingen (met name ataxie en desoriëntatie) treden in beide onderzoeken meer op in de carbamazepinegroep.

Er zijn drie RCT's verricht met valproaat bij dementie. Porsteinsson *et al.* vonden geen effect van divalproex bij agitatie (bloedspiegel 45 µg/ml; gemiddelde dagdosis 826 mg; zes weken).⁷ Tariot *et al.* vonden geen effect van divalproex op manifom gedrag (bloedspiegel 55 µg/ml; gemiddelde dagdosis 1000 mg; zes weken).⁸ Sival *et al.* vonden geen effect van natriumvalproaat op agressief gedrag (bloedspiegel 40,9 µg/ml; vaste dagdosis 480 mg; drie weken).⁹ Tariots onderzoek werd voortijdig beëindigd vanwege 22% (n = 19) uitvallers als

gevolg van bijwerkingen (vooral somnolentie). Dit kan zijn veroorzaakt door het gehanteerde agressieve doseringsschema (snel titreren als bij epilepsie).⁸

Niet-placebogecontroleerde RCT's

Niet-placebogecontroleerde RCT's zijn niet verricht met anticonvulsiva.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat carbamazepine agitatie bij patiënten met dementie reduceert. Bijwerkingen (vooral ataxie en desoriëntatie) treden meer op bij gebruik van carbamazepine ten opzichte van placebo. <i>A2 Olin 2001⁶</i> <i>B Tariot 1998⁵</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat natriumvalproaat (zes weken) niet effectief is bij manifom gedrag/agitatie/agressief gedrag. <i>A2 Porsteinsson 2001⁷; Tariot 2001⁸; Sival 2002⁹</i>

Overige overwegingen

Twee aansluitend verrichte, 'open-label'-extensieonderzoeken beschrijven een effect van valproaat; één op agitatie na een totale prescriptieduur van 12 weken¹⁰ en één op agressief gedrag na een prescriptieduur van 15 weken.¹¹ RCT's met een langere prescriptieduur dan zes weken zijn nodig voor een definitief oordeel over valproaat. Op basis van de verrichte RCT's is er onvoldoende bewijs voor effectiviteit van valproaat op agressie of agitatie bij dementie.

Aanbevelingen

In geval antipsychotica ineffectief zijn of bijwerkingen geven, kan bij agitatie carbamazepine worden overwogen.

Natriumvalproaat wordt niet aanbevolen bij dementie gecompliceerd door agressief gedrag.

Literatuur

1. Patel V, Hope T. Aggressive behaviour in elderly people with dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiat* 1993;8:457-72.
2. Lehninger FW, Ravindran VL, Stewart JT. Management strategies for problem behaviours in the patient with dementia. *Geriatrics* 1998;53:55-75.
3. Post RM, Weiss SRB, Chuang D. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparison with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:S23-35.
4. Chambers CA, Rosbottom R, Ballinger BR, McLaren S. Carbamazepine in senile dementia and overactivity – a placebo controlled double blind trial. *IRCS Med Sci* 1982;10:505-6.
5. Tariot PN, Erb R, Podgorski CAP, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiat* 1998;155:54-61.
6. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioural symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiat* 2001;9:400-5.
7. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiat* 2001;9:58-66.
8. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer JE, Cutler AJ, Cunningham MR, Thomas JW, et al. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 2001;62:51-67.
9. Sival RC, Haffmans PMJ, Jansen PAF, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behaviour in patients with dementia – a randomized placebo-controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiat* 2002;17:579-85.
10. Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich L, Kowalski N, Holt C, Erb R, et al. Valproate therapy for agitation in dementia: open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiat* 2003;11:434-40.
11. Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PAF, Haffmans PMJ, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve week open label follow-up study. *Int J Geriatr Psychiat* 2004;19:1-8.

3.9 Antidepressiva

Inleiding

Gezien de aard van de in deze paragraaf te bespreken klasse geneesmiddelen, wordt allereerst de indicatie depressie bij dementie besproken. Daarna zal de indicatie overige niet-cognitieve symptomen bij dementie aan de orde komen.

Depressie bij dementie

Depressie bij ziekte van Alzheimer, symptomatologie

De symptomatologie van een depressie bij de ziekte van Alzheimer verschilt van een depressieve stoornis bij een patiënt zonder dementie. Zo zijn de DSM-criteria in belangrijke mate gebaseerd op normale verbale vermogens van een patiënt, terwijl deze bij een patiënt met dementie vaak gestoord zullen zijn. Daarnaast is er een aantal overlappende symptomen tussen de twee ziektebeelden, zoals interesseverlies ten gevolge van cognitieve stoornissen dan wel ten gevolge van anhedonie. Tot voor kort waren er geen consensuscriteria voor een

depressieve stoornis bij de ziekte van Alzheimer, wat tot gevolg heeft gehad dat er grote variatie bestaat in onder andere prevalentiecijfers, natuurlijk beloop en karakteristieken van dit ziektebeeld. Inmiddels is een eerste voorstel voor criteria vastgelegd, dat door de werkgroep wordt overgenomen.¹ In vergelijking met de DSM IV-criteria voor een depressieve episode zijn er vier verschillen: (1) er moeten minimaal drie in plaats van vijf symptomen aanwezig zijn, (2) de symptomen hoeven niet dagelijks aanwezig te zijn, (3) prikkelbaarheid en sociale isolatie/terugtrekken zijn toegevoegd en (4) anhedonie is geherformuleerd tot een verminderde positieve respons op sociale contacten en/of gebruikelijke gebeurtenissen. Voor de volledige criteria zie *bijlage 3*. Wanneer deze criteria worden gebruikt, zal de clinicus tevens de diagnose ziekte van Alzheimer moeten stellen en zorgvuldig voor ieder symptoom afzonderlijk moeten beoordelen of dit een manifestatie van de dementie of van de depressie is.

Prevalentie en literatuurselectie

Depressie komt bij 25-35% van de patiënten met dementie voor, waarbij 10-20% voldoet aan de DSM IV-criteria voor een depressieve episode.² Dit is frequenter dan bij ouderen zonder dementie, bij wie de prevalentie van een depressie 1-2% bedraagt volgens dezelfde criteria.³ Depressie komt relatief vaak aan het begin van neurodegeneratieve ziekten voor. Depressie bij dementie is bovendien een betrekkelijk persistent fenomeen.²

Een depressie geeft bij deze patiëntengroep aanleiding tot een ernstige beperking van de kwaliteit van leven,⁴ maar ook tot een verzwaring van de draaglast voor een centrale verzorger.⁵ Uit deze gegevens volgt dat juist ook bij patiënten met dementie het van belang is alert te zijn op de behandeling van een comorbide depressie.

Selectief verlies van noradrenerge en mogelijk ook serotonerge cellen is aangetoond in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer.⁶⁻⁸ Deze neurotransmitters spelen ook een rol bij de pathogenese en behandeling van depressies. Daarnaast is het aannemelijk dat deze veranderingen aanleiding geven tot een ander bijwerkingenprofiel van psychofarmaca. Dit zijn argumenten om bij de evaluatie van antidepressiva bij deze patiëntengroep niet zonder meer de gegevens zoals die bekend zijn uit de algemene psychiatrie, over te nemen. Een selectie criterium bij de beoordeling van de literatuur was derhalve het voorkomen van depressie in de context van dementie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

In een recente systematische review werd gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van antidepressiva voor de behandeling van een depressie bij patiënten met dementie.⁹ Voor dit overzicht werden dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken geselecteerd in de periode tussen 1966 en juli 2000. Voor de conclusies met betrekking tot de effectiviteit werden drie onderzoeken geselecteerd met in totaal 107 patiënten. Eén van de drie geselecteerde onderzoeken gebruikte een selectieve serotonine-'reuptake'-remmer (SSRI) (n = 22); in de twee overige onderzoeken werd een tricyclisch antidepressivum (TCA) gebruikt. Bij één onder-

zoek wordt de effectiviteit gemeten met de *Cornell Scale for Depression in Dementia*. Hiermee wordt een gunstig effect van behandeling gezien. Een andere, door alledrie gebruikte schaal voor depressie (*Hamilton Depression Rating Scale*) toonde in de meta-analyse geen significant verschil. Met betrekking tot het optreden van ten minste één bijwerking na zes tot negen weken behandeling was een significant voordeel te zien voor de placebogroep.

Placebogecontroleerde RCT's

In het overzicht van Bains *et al.* werden alle RCT's tot medio 2000 beoordeeld. De hieronder geciteerde artikelen zijn verschenen na bovengenoemde review en waren van voldoende methodologische kwaliteit.⁹

Petracca *et al.* toonden een significante verbetering aan na behandeling met fluoxetine (dosering 20-40 mg, n = 17), maar ook na behandeling met placebo (n = 24).¹⁰ Het betrof een groep Alzheimer-patiënten met een gemiddelde MMSE van 23, met een depressie gedefinieerd volgens DSM IV-criteria ('major depression' en 'minor depression'). Primaire uitkomstmaat was de Hamilton-depressieschaal. Er was geen significant verschil tussen de beide behandelarmen. De bijwerkingen in beide groepen waren gering.

Lyketsos *et al.* vergeleken de werking van sertraline (n = 24) met placebo (n = 20) bij poliklinische patiënten met Alzheimer-dementie (MMSE circa 17) en een depressie volgens DSM IV-criteria.¹¹ De DSM IV-criteria voor depressie werden in dit onderzoek aangescherpt bij mogelijk overlappende symptomen met dementie. Daarnaast werden strengere criteria gehanteerd (alleen major depression) dan in het onderzoek van Petracca *et al.*¹⁰ Aan de hand van de klinische indruk op basis van scores op de Cornell- en de Hamilton Depressie-schaal bleek een significant voordeel voor de met sertraline behandelde groep (bij gemiddelde dosering van 95 mg). Tevens werd een gunstig effect gezien op het algemeen dagelijks functioneren en de belasting voor de mantelzorg. De behandelduur was 12 weken; na drie weken werd het verschil tussen de groepen significant. Er waren in beide groepen lichte bijwerkingen.

Door het aanscherpen van de DSM IV-criteria voor een depressie werd de kans vergroot dat de in dit onderzoek geïnccludeerde patiënten werkelijk aan de depressie leden. Dit kan in belangrijke mate hebben bijgedragen tot de positieve resultaten.

Conclusies

Niveau 4	De symptomatologie van een depressie bij de ziekte van Alzheimer verschilt van een depressieve stoornis bij een patiënt zonder dementie. <i>D Olin 2002¹</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een SSRI (bijvoorbeeld sertraline) leidt tot afname van depressieve klachten, tot verbetering van het algemeen dagelijks functioneren en tot vermindering van de belasting van de mantelzorg. <i>A2 Lyketsos 2003¹¹</i>

Niveau 1	Tot op heden is niet aangetoond dat TCA's effectief zijn bij de behandeling van een depressie bij patiënten die tevens lijden aan een dementie. <i>A1 Bains 2002⁹</i>
----------	---

Overige overwegingen

Er bestaat een overlap van symptomen tussen een depressie en een dementie. Het is aannemelijk dat de herkenbaarheid van een depressie moeilijker wordt naarmate de dementie verder voortgeschreden is. Lyketsos *et al.* toonden aan dat bij patiënten met een lichte dementie bij wie sprake was van een duidelijke depressie, antidepressieve medicatie effectief is.¹¹ In verband met het bovenstaande beveelt de werkgroep aan om bij een dementerende patiënt bij wie de diagnose depressie met voldoende zekerheid is gesteld, de depressie te behandelen volgens de richtlijn *Depressie bij volwassenen*.¹² Wanneer de dementie te ver gevorderd is om de diagnose depressie betrouwbaar te kunnen stellen, is een proefbehandeling met een SSRI een optie. Hierbij is het van belang doelsymptomen en duur van behandeling van tevoren vast te leggen.

De medicamenteuze antidepressieve behandeling bij dementie vraagt om een zorgvuldige monitoring van de bijwerkingen. Antidepressiva geven bij geriatrische patiënten een verhoogd valrisico en meer heupfracturen, en het is niet aannemelijk dat dit bij de aanwezigheid van dementie minder zal zijn: ten gevolge van de neurodegeneratie zullen de negatieve effecten van de middelen eerder worden uitvergroot.

Het grote placebo-effect benadrukt eens te meer het belang van niet-farmacologische behandelingen, zoals het bieden van veiligheid door middel van structuur, psycho-educatie en ondersteuning van patiënt en mantelzorg.

Aanbevelingen

Voor het stellen van de diagnose depressie bij de ziekte van Alzheimer verdient het aanbeveling de vastgestelde criteria (<i>bijlage 3</i>) te hanteren.
De alertheid op het behandelen van een depressie bij patiënten met dementie moet groot zijn.
Niet-farmacologische interventies dienen een belangrijke rol spelen; te denken valt hierbij aan het bieden van veiligheid door middel van structuur, psycho-educatie en ondersteuning van patiënt en mantelzorg.
Bij voldoende zekerheid over de aanwezigheid van een depressie kan voor de keuze van een antidepressivum de CBO-richtlijn <i>Depressie</i> worden gehanteerd, aangezien er voor patiënten met dementie onvoldoende bewijs bestaat voor een specifieke richtlijn.

Wanneer ten gevolge van de ernst van de dementie een diagnose depressie niet met zekerheid kan worden gesteld, is een proefbehandeling met een SSRI te overwegen, waarbij doelsymptomen en duur van de behandeling van tevoren moeten worden vastgelegd.

Bij patiënten met dementie is alertheid op bekende bijwerkingen van antidepressiva temeer van belang, omdat neurodegeneratieve veranderingen het risico op deze bijwerkingen eerder zullen vergroten dan verkleinen.

Antidepressiva ter behandeling van probleemgedrag bij dementie

Spaarzame onderzoeken, meest gevalbeschrijvingen en niet-placebogecontroleerde onderzoeken, tonen aan dat bepaalde antidepressiva mogelijk effectief zijn bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie anders dan depressie.¹³ Hierbij wordt een relatie verondersteld tussen een lage serotoninespiegel en gedragsstoornissen.¹⁴

Wetenschappelijke onderbouwing

Placebogecontroleerde RCT's

Bij een groep Alzheimer-patiënten die poliklinisch met donepezil werden behandeld, werd het effect van sertraline (gemiddelde dosering 126 mg, n = 124) onderzocht op probleemgedrag bij dementie. In dit dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek bedroeg de duur van de follow-up 12 weken en was er geen effect op de primaire uitkomstmaat (NPI). In een *post hoc*-analyse van een subgroep met hoge scores op de subschalen voor dysforie, geprikkeldheid, angst, affectieve symptomen, agitatie en agressief gedrag werd wel een statistisch significant verschil gezien; 60% van de patiënten met sertraline (n = 52) versus 40% van de patiënten met placebo verbeterde (> 50% reductie van de klachten op voornoemde domeinen).¹⁵

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gekruist onderzoek bij 26 poliklinische patiënten met frontotemporale dementie (FTD) werd het effect van trazodon (150-300 mg) onderzocht op probleemgedrag, gemeten met de NPI.¹⁶ Er trad een significante verbetering op in de trazodongroep. De verbetering werd met name gezien in de domeinen prikkelbaarheid/labiliteit, agitatie/agressie, depressie/dysforie en verandering van eetlust/eetgedrag. Er waren lichte bijwerkingen te zien, met name in de trazodongroep.

Pollock *et al.* vergeleken de werking van een SSRI (citalopram, 20 mg) met die van een antipsychoticum (perfenazine) en placebo.¹⁴ Gedurende 17 dagen werden 85 opgenomen patiënten met dementie (vooral patiënten met de ziekte van Alzheimer) en agitatie, agressie en/of psychotische verschijnselen behandeld met citalopram 20 mg, perfenazine 6,5 mg of placebo. De belangrijkste uitkomstmaat was de uitkomst op de *NeuroBehavior Rating Scale* (NBRS), zowel de totale score als die van een aantal subclusters (zoals apathie, cognitie, agitatie, agressie gedrag en psychose). Ten opzichte van placebo bleek alleen citalopram beter effect te hebben op de totale NBRS-score alsook op de subclusters agitatie/agressief gedrag en labiliteit/gespannenheid.

Teri *et al.* onderzochten het effect van trazodon (200 mg), haloperidol (1,8 mg), placebo en intensieve begeleiding op probleemgedrag bij poliklinische patiënten met de ziekte van Alzheimer.¹⁷ Alle interventies bleken even effectief te zijn, met alleen verschillen in het bijwerkingenprofiel.

Een aantal kleinere placebogecontroleerde onderzoeken toont tegenstrijdige resultaten. Met citalopram werden gunstige resultaten behaald op prikkelbaarheid en depressieve stemming bij een groep dementerende, niet-depressieve patiënten in vergelijking met placebo.¹⁸ Trazodon (150 mg) is effectief tegen probleemgedrag, gemeten met de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) en de *Dementia Mood Assessment Scale* (DMAS).¹⁹ Fluoxetine (20 mg)²³ en sertraline (100 mg) bleken niet effectief te zijn.²⁰

Overige publicaties

Twee niet-placebogecontroleerde onderzoeken tonen effecten in beide behandelarmen: trazodon versus haloperidol²¹ en sertraline versus haloperidol.²² Daar geen placebo werd onderzocht, kunnen aan deze onderzoeken geen conclusies worden verbonden.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat antidepressiva met een serotonerge werking een gunstig effect kunnen hebben op niet-cognitieve symptomen bij dementie. A2 Pollock 2002 ¹⁴ ; Lebert 2004 ¹⁶ B Nyth 1990 ¹⁸ ; Lawler 1994 ¹⁹ ; Finkel 2004 ¹⁵
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat trazodon in een dosering van 150-300 mg effectief kan zijn bij de behandeling van probleemgedrag in het kader van FTD. A2 Lebert 2004 ¹⁶
Niveau 2	Het is aannemelijk dat SSRI's ook bij patiënten met dementie minder bijwerkingen hebben dan antipsychotica. B Auchus 1997 ²³ ; Sultzer 1997 ²¹

Overige overwegingen

Bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie heeft de diagnostiek naar en eventuele behandeling van oorzaken prioriteit. Indien het probleemgedrag voortduurt, zullen in de meeste gevallen niet-farmacologische behandelingen voldoende effectief zijn. Pas daarna moet worden gekozen voor een eventuele medicamenteuze interventie. Er is momenteel onvoldoende bewijs beschikbaar om een goed onderbouwde keuze te kunnen maken uit de verschillende categorieën geneesmiddelen. In verband met het gunstige bijwerkingenprofiel en het mogelijke effect op het cluster van stemmingsgerelateerd probleemgedrag

(zoals angst, prikkelbaarheid, dysfore stemming, agitatie en agressief gedrag) kan worden overwogen een SSRI of trazodon voor te schrijven.

Bij FTD staat een serotonerge ontregeling meer op de voorgrond dan bij de ziekte van Alzheimer.²⁴ Een gunstig effect van een serotonerg aangrijpend middel bij FTD ligt daarmee voor de hand en werd inmiddels in een eerste RCT aangetoond.¹⁶ Aanvullende onderzoeken zullen deze bevinding moeten bevestigen.

Aanbevelingen

Bij probleemgedrag bij dementie dient na diagnostiek als eerste maatregel voor een psychosociale interventie te worden gekozen.

Ter bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij dementie kan een SSRI effectief zijn.

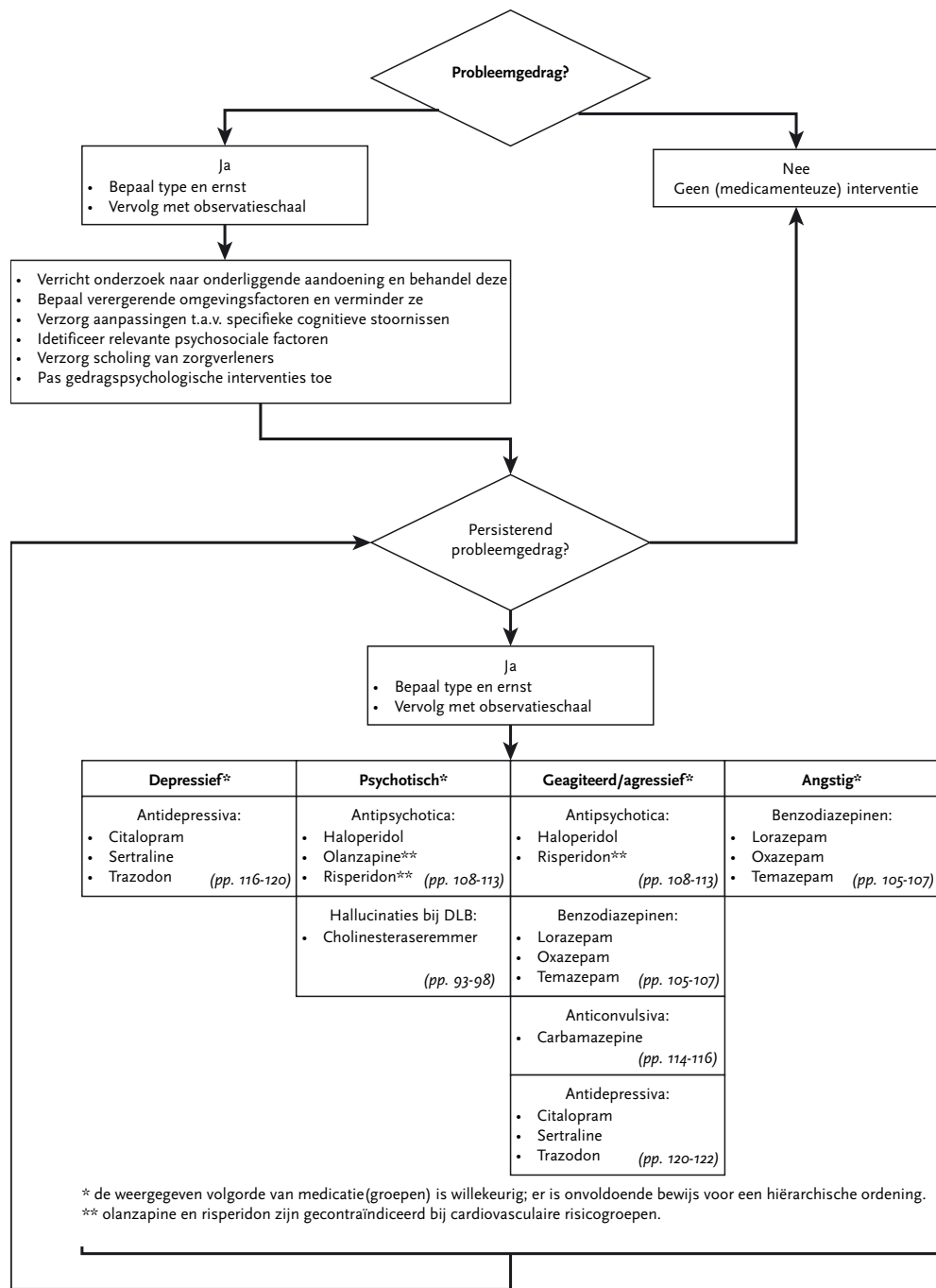
Ter bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij FTD kan trazodon effectief zijn.

Literatuur

- Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Psychiatr* 2002;110:125-8.
- Aalten P, Jolles J, Vugt ME de, et al. The course of behavioural problems in dementia: findings from the 2-year longitudinal MAASBED study. *Int J Geriatr Psychiatr* [in druk].
- Heeren T, Kat M, Stek M. *Handboek Ouderenpsychiatrie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2003:78.
- Gonzales-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, et al. Quality of life of patients with dementia in long term care. *Int J Geriatr Psychiatr* 2000;15:181-9.
- Gonzales-Salvador T, Arango C, Lyketsos CG, et al. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatr* 1999;14:701-10.
- Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, et al. Neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res* 1989;317:353-65.
- Zubenko GS. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:77-93.
- Forstl H, Burns A, Luthert P. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimers's disease. *Psychol Med* 1992;22:877-84.
- Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia (Cochrane Review). *Cochrane Library*, issue 4, 2002.
- Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233-40.
- Lyketsos CG, Lourdes-Delcampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psych* 2003;60:737-46.
- CBO. *Consensus Depressie bij volwassenen*. September 1994 [herziening in voorbereiding].
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. *Eur Neur* 2003;49:13-9.
- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psych* 2002;159:460-5.
- Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatr* 2004;19:9-18.
- Lebert F, Stekke B, Hasenbroekx Ch, et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355-9.
- Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55:1271-8.
- Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in the treatment of emotional disturbances in dementia disorders. *Br J Psychiatr* 1990;157:894-901.
- Lawlor BA, Radcliffe J, Molchan SE, et al. A pilot placebo-controlled study of trazodone and buspirone in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr* 1994;9:55-9.
- Lancôt KL, Herrmann N, Reekum R van, et al. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioural disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr* 2002;17:531-41.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatr* 1997;5:60-9.
- Gaber S, Ronzoni S, Bruno A, et al. Sertraline versus small doses of haloperidol in the treatment of agitated behaviour in patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;(suppl 7):159-62.
- Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1997;9:591-3.
- Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(suppl):80-4.

3.10 Stroomdiagram Probleemgedrag

In *figuur 3* is het stroomdiagram voor de behandeling van probleemgedrag weergegeven.



Figuur 3 Stroomdiagram Probleemgedrag

3.11 Kosten en baten van medicamenteuze behandeling

Inleiding

Bij de introductie in Nederland van de eerste cholinesteraseremmer (rivastigmine) in 1998 was er zoveel onduidelijkheid over het nuttig effect en werd er desondanks een zodanige omvang van het gebruik verwacht, dat werd besloten de verstrekking van het middel aan nadere voorwaarden te binden. De vergoeding van rivastigmine werd afhankelijk gesteld van toepassing conform een praktijkrichtlijn; deze werd door het College voor Zorgverzekeraars (CVZ) in 2000 opgesteld.¹ Deze richtlijn was vooral het gevolg van een kosten-consequentie-analyse bij de introductie van rivastigmine; kosteneffectiviteitsoverwegingen speelden toen nog nauwelijks een rol. Mede door het verplichte karakter van de richtlijn *Farmaco-economie* per 1 januari 2005 is er thans meer aandacht voor de balans tussen kosten en opbrengsten van de medicamenteuze behandeling van Alzheimer. Ook door de komst van andere geneesmiddelen die specifiek zijn geregistreerd voor toepassing bij Alzheimer, zijn er meer farmaco-economische onderzoeksresultaten beschikbaar gekomen. Hierdoor is evenwel ook de discussie over de onderzoeksopzet en de relevantie van de resultaten toegenomen.

In het ideale geval zouden de kosten en opbrengsten vanaf het moment van diagnosticeren van de ziekte tot aan het moment van overlijden van een patiënt met Alzheimer in kaart moeten worden gebracht, waarbij het verschil tussen wel en niet medicamenteus behandelen of tussen twee behandelstrategieën wordt vergeleken. Dergelijk onderzoek is tot op heden niet uitgevoerd.

Algemeen wordt ervan uitgegaan dat de belangrijkste kostencomponenten worden gevormd door de kosten van institutionaliseren en de kosten van mantelzorg, die doorgaans het gevolg is van probleemgedrag; de kosten van de gebruikte geneesmiddelen zijn hieraan veruit ondergeschikt.

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematische reviews

In een systematische review worden negen economische onderzoeken met acetylcholinesteraseremmers beschreven; deze zijn slechts deels met elkaar vergelijkbaar.² Het betreft vijf onderzoeken met donepezil en vier onderzoeken met rivastigmine. Ten tijde van de zoekopdracht in de literatuur (tot juli 2000) was er nog geen onderzoek met galantamine bekend.

De auteurs concluderen dat de economische implicaties van het voorschrijven van deze middelen onzeker zijn. De wijze van financiering van de behandeling van Alzheimer in de diverse stadia is complex en moeilijk te ontrafelen.

In een overzicht beschrijft Jönsson een aantal methodologische aspecten van het farmaco-economisch onderzoek met cholinesteraseremmers (tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine) en de uitkomsten daarvan.³ Hij spitst zijn betoog toe op het probleem van de financiële waardebeoordeling van de mantelzorg en het ontbreken van langetermijngegevens

van de diverse middelen. Ook ontbreekt vergelijkend onderzoek. Het is daarom moeilijk eenduidige uitspraken te doen.

Langetermijneffecten van cholinesteraseremmers op klinische uitkomsten en kosten worden beschreven door Caro en Getsios.⁴ Het betreft placebogecontroleerd onderzoek en resultaten uit open vervolgonderzoek. Economische gegevens worden doorgaans verkregen uit het modelleren van kortetermijngegevens. Soms wordt op basis van onderzoek met de duur van zes maanden geëxtrapoleerd naar tien jaar, met alle beperkingen van dien.

Of er een uitstel van institutionalisatie wordt verkregen, is niet duidelijk: Lopez *et al.* beschrijven een naturalistisch onderzoek over drie jaar waarin wel uitstel wordt gezien,⁵ terwijl het AD2000-onderzoek geen uitstel laat zien.⁹

Placebogecontroleerde onderzoeken

Met de in Nederland beschikbare antidementiemiddelen is placebogecontroleerd farmaco-economisch onderzoek beschikbaar. Gelet op de methodologische tekortkomingen (zie *Overige overwegingen*) is het weinig zinvol de individuele onderzoeken te bespreken.

Conclusie

Niveau 4

De resultaten van farmaco-economisch onderzoek van de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer zijn nog onvolledig en bieden geen handvat voor het vaststellen van een eerstekeuzemiddel.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Er is geen vergelijkend farmaco-economisch onderzoek beschikbaar tussen de verschillende geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor gebruik bij dementie.

Farmaco-economisch onderzoek brengt idealiter het gehele traject van diagnostiek tot aan het overlijden van de Alzheimer-patiënt in kaart. Vanuit dit gezichtspunt wordt het gepubliceerde onderzoek op diverse punten inhoudelijk bekritiseerd.⁶ Zo kan het model waarmee kortetermijngegevens worden geëxtrapoleerd naar de langere termijn, te beperkt zijn, ontbreken publicaties met de resultaten van prospectief opgezet onderzoek, kan de wijze waarop retrospectief onderzoeksresultaten worden bewerkt aanvechtbaar zijn, ontbreekt soms informatie over welke kosten worden meegenomen in het onderzoek of worden kosten onvolledig meegenomen, en dergelijke. Daardoor is de waarde van het gepubliceerde onderzoek beperkt. Onderzoek spitst zich toe op de vraag of opname in een verpleeghuis kan worden uitgesteld: dit is nog onduidelijk. Ook zijn er geen gegevens over de lengte van opname, waardoor financiële opbrengsten van medicamenteuze therapie niet zijn vast te stellen.⁷ De vraag of de kosten van mantelzorg al dan niet worden meegenomen, beïnvloedt de onderzoeksresultaten sterk.³

Wu *et al.* beschrijven een onderzoek waarbij aan mantelzorgers wordt gevraagd hoeveel zij aan antidementiemiddelen zouden willen besteden; de hoogte van het jaarinkomen van de mantelzorger is de enige significante voorspeller voor de 'willingness to pay'.⁸

Aanbeveling

Het is niet mogelijk om overwegingen die betrekking hebben op kosten, een rol te laten spelen bij keuzen in de behandeling van dementie, aangezien voldoende betrouwbare gegevens ontbreken.

Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Kompas 2004, CVZ.
2. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2001;5:no 1.
3. Jönsson L. Pharmacoeconomics of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1025-37.
4. Caro JJ, Getsios D. Long-term effects of second-generation cholinesterase inhibitors on clinical outcomes and costs of Alzheimer's disease. *Dis Manage Health Outcomes* 2003;11:617-31.
5. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural course of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:310-4.
6. Wimo A. Cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a review with methodological considerations. *Drugs Aging* 2004;21:279-95.
7. Marksteiner J, Schmidt R. Treatment strategies in Alzheimer's disease with a focus on early pharmacological interventions. *Drugs Aging* 2004;21:415-26.
8. Wu G, Lancot KL, Herrmann N, et al. The cost-benefit of cholinesterase inhibitors in mild to moderate dementia. *CNS Drugs* 2003;17:1045-57.
9. AD2000 Collaborative group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.

Overzicht aanbevelingen

Diagnostische criteria

Bij verdenking op dementie dient in principe te worden gestreefd naar nosologische diagnostiek. Daarvoor is vaak verwijzing naar de tweede lijn wenselijk.

Het verdient aanbeveling om bij het stellen van een ziektediagnose de criteria die hiervoor worden gebruikt, expliciet te noemen.

Vergevorderde dementie, hoge leeftijd of ernstige comorbiditeit kunnen argumenten zijn om af te zien van uitgebreide aanvullende diagnostiek gericht op een nosologische diagnose.

Men dient, juist in de huisartspraktijk, aandacht te hebben voor vroege symptomen van ziekten die dementie veroorzaken, zodat de herkenning wordt bevorderd.

Voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer dienen de diagnostische criteria van NINCDS-ADRDA te worden gebruikt, waarbij de mate van diagnostische zekerheid dient te worden benoemd ('waarschijnlijk' of 'mogelijk').

In plaats van de term 'gemengde dementie' wordt gebruikgemaakt van combinaties van de diagnose 'mogelijk' ziekte van Alzheimer volgens de NINCDS-ADRDA-criteria en andere diagnoses die de dementie mede verklaren.

Voor het stellen van de diagnose vasculaire dementie dienen de diagnostische criteria van NINDS-AIREN te worden gebruikt.

De werkgroep raadt aan in plaats van de term 'gemengde dementie' gebruik te maken van de combinaties van de diagnose 'mogelijk vasculaire dementie' volgens NINDS-AIREN-criteria en andere diagnoses die de dementie mede verklaren.

De werkgroep beveelt gebruik van de criteria van de internationale consensusgroep aan voor het maken van een onderscheid tussen preseniele vormen van FTD en ZvA.

Voor het stellen van de diagnose DLB dienen de diagnostische criteria van de *Lewy Body International Workshop* te worden gebruikt.

Bij de diagnostiek van CJD en vCJD dienen diagnostische criteria van de LCI te worden gebruikt.

Patiënten met CJD of vCJD dienen binnen 24 uur te worden gemeld bij het landelijk registratiecentrum van de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van het Erasmus MC Rotterdam.

Diagnostisch onderzoek

Bij de diagnostiek van dementie dient die informatie te worden verkregen die noodzakelijk is voor goede toepassing van diagnostische nosologische criteria zoals deze voor de verschillende aandoeningen zijn gespecificeerd in *hoofdstuk 1*.

Bij dementiediagnostiek neemt de zorgdiagnostiek een bijzondere plaats in: deze verdient aandacht vanaf het allereerste contact en dient na het afronden van de nosologische diagnostiek te worden gecontinueerd.

In het kader van dementiediagnostiek dient standaard bloedonderzoek te worden verricht, te weten Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH en creatinine.

De vitamines B₁, B₆, B₁₂, foliumzuur, Na en K dienen op indicatie te worden bepaald (gastro-intestinale comorbiditeit, alcoholabusus, diureticagebruik, SSRI-gebruik en een afwijkend voedingspatroon).

NPO wordt aanbevolen wanneer er twijfel is over de aan- of afwezigheid van mentale stoornissen die zouden kunnen wijzen op (het begin van) ziekten die dementie veroorzaken. NPO wordt eveneens aanbevolen bij patiënten over wie differentiaaldiagnostische onzekerheid bestaat.

Wanneer er differentiaaldiagnostische onzekerheid is, wordt NPO aanbevolen omdat het informatie geeft over het profiel van cognitieve functiestoornissen. Op basis daarvan kunnen aandoeningen uit de differentiaaldiagnostische lijst minder waarschijnlijk worden gemaakt, of zelfs worden uitgesloten.

Ook wordt NPO aanbevolen wanneer het voor een adequate zorg en begeleiding gewenst is dat het profiel van gestoorde en intacte mentale vaardigheden wordt beschreven en gekwantificeerd.

De werkgroep is van mening dat bij de diagnostiek van dementie beeldvormend onderzoek dient te worden verricht bij patiënten jonger dan 65 jaar en bij iedere patiënt met klinische verdenking op een neurochirurgisch behandelbare aandoening (CT kan volstaan).

Daarnaast dient beeldvormend onderzoek te worden overwogen indien meer diagnostisch zekerheid wordt verlangd bij een patiënt met:

- verdenking op vasculaire dementie, zeker wanneer bevestiging van formele (NINDS-AIREN-)criteria gewenst is (voorkeur MRI);
- verdenking op CJD of een andere snel progressieve dementie (sterke voorkeur MRI);
- twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer ter beoordeling van de hippocampus (sterke voorkeur MRI met coronale coupes);
- verdenking op FTD om lobaire atrofie aan te tonen (bij voorkeur MRI).

De werkgroep is van mening dat in de volgende gevallen een EEG dient te worden verricht:

- twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer;
- verdenking op (temporale) epilepsie of niet-convulsieve status epilepticus;
- verdenking op metabole/toxische/infectieuze encefalopathie;
- verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

Liquoronderzoek heeft geen plaats in de standaarddiagnostiek bij dementie.

Liquoronderzoek dient te worden overwogen indien meer diagnostische zekerheid wenselijk is. De volgende bepalingen komen eventueel in aanmerking:

- Bepaling A β ₄₂ en tau: bij sterke twijfel over de ziekte van Alzheimer indien MRI-scan en neuropsychologisch onderzoek niet leiden tot een eenduidige conclusie en indien maximale diagnostische zekerheid wordt nagestreefd.
- Bepaling van A β ₄₂ en tau: bij jonge patiënten met dementie (begin voor 65^e jaar), aangezien de differentiaaldiagnose in deze categorie uitgebreider is. In het bijzonder kan hier worden gedacht aan de differentiaaldiagnose tussen de persienle vorm van de ziekte van Alzheimer en FTD.
- Bepaling van 14-3-3-eiwit: bij verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, naast MRI-scan en EEG.

Genetische tests zijn in het kader van de standaarddiagnostiek niet geïndiceerd, tenzij sterke verdenking op familiale betrokkenheid bestaat. In dat geval moet de patiënt worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum.

Zorgdiagnostiek dient een continu proces te zijn waarbij cyclisch draaglast en draagkracht van het zorgsysteem worden onderzocht. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van klinimetrische schalen.

Interventies dienen vroegtijdig en structureel te worden aangeboden, toegesneden op de individuele situatie. Hierbij heeft psycho-educatie de voorkeur.

Hulpverleners dienen te anticiperen op en te interveniëren bij probleemgedrag, met name bij mantelzorgers die depressieve klachten ervaren, zodat overbelasting zo veel mogelijk wordt voorkomen.

De werkgroep is van mening dat het aan te bevelen is bij de hulpverlening aan patiënten met dementie en hun mantelzorgers gebruik te maken van een casemanager, waarbij een of twee vaste personen regelmatig contact onderhouden met de patiënt en de centrale mantelzorger. Dit dient om problemen en achteruitgang tijdig te onderkennen en ondersteuning te bieden in emotionele en praktische zin.

De beoordeling van wilsbekwaamheid vraagt medisch-specialistische expertise en kennis van de relevante juridische kaders. In een aantal gevallen, zeker wanneer het een beoordeling betreft in het kader van een formeel document (bijvoorbeeld testament, euthanasieverklaring) en/of een controversiële behandeling, is het zinvol advies in te winnen van een gezondheidsjurist.

Bij de beoordeling van de beslisvaardigheid wordt aanbevolen dat:

- bij het nemen van behandelbeslissingen de wilsbekwaamheid per te nemen besluit wordt beoordeeld en eventueel (afhankelijk van de gestelde diagnose) herhaald wordt beoordeeld;
- in het kader van behandelbeslissingen er een duidelijke aanleiding moet zijn om de bekwaamheid expliciet te beoordelen. Wettelijk is bepaald dat men ten aanzien van behandelbeslissingen, de vooronderstelling van wilsbekwaamheid moet hanteren;
- men nooit genoegen neemt met het vaststellen van een diagnose als antwoord op de vraag naar wilsbekwaamheid;
- de zorgvuldigheidseisen van een beoordeling van beslisvaardigheid hoger komen te liggen naarmate er meer van de besluitvorming afhangt. Naarmate een beslissing belangrijker is, dat wil zeggen grotere potentiële gevolgen heeft voor de gezondheid, zowel in de zin van winst als van risico's en belasting van ingrepen, mogen er hogere eisen aan de beslisvaardigheid worden gesteld (proportionaliteitsprincipe).

Bij een medische keuring voor de eventuele verlenging van een rijbewijs is het van belang de aard en ernst van cognitieve stoornissen vast te leggen. Het vermelden van 'dementie' leidt tot het intrekken van het rijbewijs. Het vermelden van een 'verdenking op dementie' leidt tot nader onderzoek van rijgeschiktheid door het CBR.

Het starten van een beoordelingsprocedure van rijgeschiktheid is een voor de patiënt en familie zeer belastend onderzoek met mogelijk verstrekkende gevolgen, zoals het intrekken van het rijbewijs. De begeleiding moet hierop zijn afgestemd.

Bij een eventuele melding aan het CBR van het vermoeden van afname van de rijgeschiktheid door dementie bij een patiënt die geen eigen verklaring wenst in te sturen, moet een afweging plaatsvinden tussen het belang van de medische geheimhouding en het algemeen belang.

Artsen die regelmatig betrokken zijn bij de beoordeling van rijgeschiktheid, dienen de nationale wet- en regelgeving op dit terrein te volgen.

Medicamenteuze behandeling

De werkgroep is van mening dat medicamenteuze behandeling een zinvolle aanvulling kan zijn op niet-medicamenteuze interventies.

Indien medicamenteuze behandeling wordt toegepast, dient nadrukkelijk aandacht te worden besteed aan de stopregels.

Aanbevolen wordt de mogelijkheid van symptomatische behandeling met de daartoe geregistreerde geneesmiddelen met de patiënt en verzorger te bespreken en eventueel te initiëren volgens de richtlijnen voor gebruik in de praktijk (zie *paragraaf 3.4*). Men dient zich bij het voorschrijven van deze middelen te realiseren dat de positieve effecten gering zijn, dat het placebo-effect groot is, dat voorspellende responder-criteria ontbreken en dat gebruik van cholinesteraseremmers bij een relatief hoog percentage van de patiënten gepaard gaat met bijwerkingen.

Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de effectiviteit om cholinesteraseremmers op te nemen in het therapeutische standaardarsenaal ter behandeling van psychotische en affectieve stoornissen of probleemgedrag bij dementie, met als mogelijke uitzondering de behandeling van deze verschijnselen bij DLB en bij ZvP.

Aanbevolen wordt de mogelijkheid van symptomatische behandeling met de daartoe geregistreerde geneesmiddelen met de patiënt en verzorger te bespreken en eventueel te initiëren volgens de richtlijnen voor gebruik in de praktijk (*paragraaf 3.4*). Men dient zich bij het voorschrijven van deze middelen te realiseren dat de positieve effecten gering zijn, dat het placebo-effect groot is en dat voorspellende responder-criteria ontbreken.

Wanneer een gedragsstoornis acute medicamenteuze behandeling behoeft, kan voor lorazepam 1 mg *i.m.* worden gekozen.

Als 'zo nodig'-medicatie, bijvoorbeeld ter voorbereiding op een diagnostische ingreep, kan een benzodiazepine worden gebruikt.

Bij de keuze voor een benzodiazepine wordt het gebruik van lorazepam, oxazepam en temazepam aangeraden vanwege de beperkte halfwaardetijd en omdat dit benzodiazepinen zijn zonder actieve metabooliet.

In verband met een verhoogd risico op bijwerkingen is terughoudendheid bij het langdurig (= langer dan vier weken) voorschrijven van benzodiazepinen geïndiceerd.

Bij sommige patiënten met probleemgedrag bij dementie waarbij een angstcomponent een rol speelt, kan een benzodiazepine worden gegeven.

Antipsychotica dienen pas te worden gebruikt wanneer psychologische interventies en interventies in de omgeving onvoldoende effectief zijn gebleken. Een op het individu toegepaste behandeling, en evaluatie hiervan, is aangewezen. Langdurig gebruik van antipsychotica moet zoveel mogelijk worden vermeden.

Antipsychotica zijn geïndiceerd voor de behandeling van psychose en agitatie, vooral wanneer ook sprake is van agressie. Het effect is gering, en de kans op bijwerkingen (vooral extrapiramidale bijwerkingen) is aanzienlijk, ook al na gebruik van enkele weken.

Het effect van haloperidol is het best onderzocht. De dosering van 2-3 mg/dag lijkt effectiever dan in de praktijk veelal toegepaste lagere doseringen.

De toegenomen kans op cerebrovasculaire aandoeningen en de verhoogde mortaliteit die optreedt bij gebruik van de atypische antipsychotica, dient zorgvuldig te worden afgewogen tegenover de meerwaarde van deze middelen ten opzichte van de klassieke antipsychotica. Olanzapine wordt door de fabrikant niet meer aanbevolen voor gebruik bij personen met dementie. Risperidon wordt ontraden voor dementiepatiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese.

In geval antipsychotica ineffectief zijn of bijwerkingen geven, kan bij agitatie carbamazepine worden overwogen.

Natriumvalproaat wordt niet aanbevolen bij dementie gecompliceerd door agressief gedrag.

Voor het stellen van de diagnose depressie bij de ziekte van Alzheimer verdient het aanbeveling de vastgestelde criteria (*bijlage 3*) te hanteren.

De alertheid op het behandelen van een depressie bij patiënten met dementie moet groot zijn.

Niet-farmacologische interventies dienen een belangrijke rol spelen; te denken valt hierbij aan het bieden van veiligheid door middel van structuur, psycho-educatie en ondersteuning van patiënt en mantelzorger.

Bij voldoende zekerheid over de aanwezigheid van een depressie kan voor de keuze van een antidepressivum de CBO-richtlijn *Depressie* worden gehanteerd, aangezien er voor patiënten met dementie onvoldoende bewijs bestaat voor een specifieke richtlijn.

Wanneer ten gevolge van de ernst van de dementie een diagnose depressie niet met zekerheid kan worden gesteld, is een proefbehandeling met een SSRI te overwegen, waarbij doelsymptomen en duur van de behandeling van tevoren moeten worden vastgelegd.

Bij patiënten met dementie is alertheid op bekende bijwerkingen van antidepressiva te meer van belang, omdat neurodegeneratieve veranderingen het risico op deze bijwerkingen eerder zullen vergroten dan verkleinen.

Bij probleemgedrag bij dementie dient na diagnostiek als eerste maatregel voor een psychosociale interventie te worden gekozen.

Ter bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij dementie kan een SSRI effectief zijn.

Ter bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij FTD kan trazodon effectief zijn.

Het is niet mogelijk om overwegingen die betrekking hebben op kosten, een rol te laten spelen bij keuzen in de behandeling van dementie, aangezien voldoende betrouwbare gegevens ontbreken.

Bijlagen

Bijlage 1

Observatieschalen

Observatieschalen, vragenlijsten en tests worden gebruikt ter ondersteuning van de anamnese en heteroanamnese in het kader van de beoordeling van cognitieve stoornissen, de mate van zelfredzaamheid, veranderingen in gedrag, stemming en denken, en de mate van belasting van de mantelzorger gedurende het ziektebeloop al dan niet na interventies. In bijgaande tabellen wordt een opsomming gegeven van een aantal observatieschalen, vragenlijsten en tests die in het Nederlands gevalideerd zijn en/of in ons land worden gebruikt.

Tabel 1 Vaststellen cognitieve stoornissen

Naam schaal	Korte beschrijving	Inhoud	Duur afname	Af te nemen bij
MMSE	11 vragen en opdrachten	Testen van geheugen, aandacht, taal, complexe taken, schrijven, visuoconstructie	5 à 15 minuten	Patiënt
Kok RM, Verhey FRJ, Schmand B. Meetinstrumenten bij cognitieve stoornissen. Tijdschrift voor Psychiatrie 2004;46(10):665-9.				
CST	14 uitbreiding tot 20 vragen	Recent en niet-recent, persoonlijk en onpersoonlijk geheugen	5 à 10 minuten	Patiënt
Graaf A de, Deelman BG, Fens J. Cognitieve screening Test. Lisse: Swets en Zeitlinger, 1991.				
Camcog-R/N, onderdeel van CAMDEX-R/N	Uitgebreide test bestaand uit 60 items	Diverse gebieden worden getest: oriëntatie, taal, geheugen, aandacht, praxis, rekenen, abstract denken, perceptie	20 à 35 minuten	Patiënt
Derix et al, Swets en Zeitlinger, 2004, gereviseerde versie CAMDEX-R/N.				
ADAS-Cog	Uitgebreide test, vooral voor wetenschappelijk onderzoek	Lijkt op de Camcog	20 minuten	Patiënt
Verhey FRJ, Houx P, Lang N van, et al. Cross-national comparison and validation of the Alzheimer's disease Assessment Scale: results of the European harmonization project for instruments of dementia. Int J Geriatr Psychiat 2004;9:1-10.				
7 MS	Korte screeningstest	Geheugen, oriëntatie, 'fluency', kloktekenen	7-16 minuten	Patiënt
Meulen EF, Schmand B, Campen JP van, et al. The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiat 2004;75:700-5. Peters MJV, Ponds, RWHM, Ham P van den, et al. Tijdschr Gerontol Geriatr 2004;35:114-20.				
HDS	Subcorticale screenings-test	Geheugen, attentie, snelheid, constructie	10 minuten	Patiënt
Harten B van, Courant MN, Scheltens P, et al. Validation of the HIV Dementia Scale in an elderly cohort of patients with subcortical cognitive impairment caused by subcortical ischaemic vascular disease or a normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18:109-14.				
IQCODE-N	Verkorte versie: 16 vragen op een 5-puntsschaal	Geheugen, redeneren en een aantal alledaagse vaardigheden	5-10 minuten	Informant
Reguliere versie: Jonghe JFM de. Differentiating between demented and psychiatric patients with the Dutch version of the IQCODE. Int J Geriatr Psychiat 1997;12:462-5. Verkorte versie: Jonghe JFM de, Schmand B, Ooms ME, et al. Abbreviated form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the elderly. Tijdschr Gerontol Geriatr 1997;28:224-9.				

Tabel 2 Schalen voor zelfredzaamheid

Naam schaal	Korte beschrijving	Inhoud	Duur afname	In te vullen door
IADL-schaal van Lawton en Brody	7 vragen over dagelijkse activiteiten	Mate van zelfstandig functioneren bij dagelijkse activiteiten	5 minuten	Informant
Burns A, Lawlor BA, Craig S. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz,1999. Info: JFM de Jonghe.				
ADL-schaal van Katz	6 vragen over zelfzorg	Zelfzorg bij dagelijkse activiteiten	2 à 3 minuten	Informant
Burns A, Lawlor BA, Craig S. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz,1999. Info: JFM de Jonghe.				
IDDD verkorte versie	2 delen: 9 items over initiatief tot activiteiten 11 items uitvoering van activiteiten	Mate van hulp die nodig is bij zelfzorg en dagelijkse verrichtingen	10 minuten	Informant
Teunisse S, Derix MMA. The Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (IDDD): agreement between primary and secondary caregivers. Int Psychogeriatr 1997;9(suppl 1):155-62. Teunisse S, Derix MMA. Meten van het dagelijks functioneren van thuiswonende dementiepatiënten: ontwikkeling van een vragenlijst. Tijdschr Gerontol Geriatr 1991;22:53-9. Teunisse S, Derix MMA, Crevel H van. Het meten van de ernst van dementie: patiënt en verzorgers. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134:327-31.				
ADCS-ADL ADCS-MCI-ADL	ADCS-ADL: 23 vragen met subvragen ADCS-MCI-ADL: 18 vragen met subvragen	Wetenschappelijk onderzoek	20-30 minuten	Informant
Galasko D, Bennett D, Sano M, et al., and the ADCS. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease and Associated Disorders 1997;11:S33-9.				

Tabel 3 Gedragsobservatieschalen

Naam schaal	Korte beschrijving	Inhoud	Duur afname	Af te nemen bij
RMBPC	24 vragen door mantelzorger naar frequentie van gedragsstoornissen en samenhangende mate van irritatie	Vragen hebben betrekking op diverse gedragingen	15 à 20 minuten	Informant
Teunisse S, Haan R de, Walstra GJM, et al. Behavioural problems in mild dementia: clinical relevance and methodological evaluation of the Revised Memory and Behavioral Problems Checklist. In: Teunisse S. Clinimetrics in Dementia [Thesis]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1997. ISBN 90-9010315-5.				
GIP 28	28 vragen naar frequentie van bepaald gedrag	Gedragsobservatie	5 à 10 minuten	Informant (verzorging)
Jonghe JFM de, Kat MG, Reus R de. Validiteit van de Gedragsobservatieschaal voor de Intramurale Psychogeriatric: een vergelijking met de BOP en NOSIE-30 in een psychiatrische observatiekliniek voor ouderen. Tijdschr Gerontol Geriatr 1994;25:110-6. Verstraten PF, Eekelen CM van. Handleiding voor de GIP; Gedragsobservatieschaal voor de Intramurale Psychogeriatric. Deventer: Van Loghum Slaterus, 1987.				
NPI	12 vragen naar bepaald gedrag, indien aanwezig, dan worden 7 à 9 subvragen gesteld, score op frequentie, ernst en emotionele belasting	Probleemgedrag psychiatrische en psychologische symptomen	NPI 15-30 minuten NPI-Q 10 minuten	Patiënt en informant
Jonghe JFM de, Kat MG, Kalisvaart C. Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): A validity study of the Dutch form. Tijdschr Gerontol Geriatr 2003;34:74-7. Neuropsychiatric symptoms of dementia: psychometric aspects of the Dutch Neuropsychiatric Inventory (NPI). Tijdschr Gerontol Geriatr 2002;33:150-5.				
Cornell Scale for Depression in Dementia	19 vragen	Emoties, gevoelens en gedragingen die bij depressie worden gezien	5 à 10 minuten	Informant
Droës RM. Cornell Scale for Depression in Dementia. Nederlandse vertaling. Interne publicatie, vakgroep Psychiatrie, Vrije Universiteit, Amsterdam, 1993.				
GDS (Geriatric Depression Scale)	30 ja/nee-vragen	Vragen betreffen stemming, emoties, activiteiten, toekomst enz. in het kader van depressie	5 à 10 minuten	Patiënt
Vertaling Bleeker JAC, Frohn-de Winter ML, Cornelissen E (1985).				
CMAI	29 vragen naar frequentie van gedragingen	Probleemgedrag bij dementie	10 à 15 minuten	Informant
Jonghe JF de, Kat MG. Factor structure and validity of the Dutch version of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI-D). J Am Geriatr Soc 1996;44:888-9.				

Tabel 4 Ernst dementie

Naam schaal	Korte beschrijving	Inhoud	Duur	Te beoordelen door
GDS	Globale ernst dementie			
Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ de, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. <i>Am J Psychiat</i> 1982;139:1136-9.				
CDR				
Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules (see comments). <i>Neurology</i> 1993;43:2412-4.				

Tabel 5 Mantelzorger

Mantelzorger				
Naam schaal	Korte beschrijving	Inhoud	Duur	Af te nemen bij
EDIZ	9 vragen naar belasting van de zorg	Zorgbelasting voor centrale mantelzorger	5 minuten	Informant
Pot AM, Dyck R van, Deeg DJH. Ervaren druk door informele zorg. Constructie van een schaal. <i>T Gerontol Geriatr</i> 1995;26:214-9.				
Zorgkompas	Interview	Belasting voor mantelzorger(s)	1,5 uur	Informant
Blom M, Duijnste M. <i>Zorgkompas Dementie</i> . 1995. Geen publicatie van validiteitsonderzoek e.d.				
Burden Interview	22 vragen	Belasting voor mantelzorger	10 à 15 minuten	Informant
Zarit 1982.				
Gevoel van Competentie-schaal	7 ja/nee-vragen	Gevoel dat de zorg voor de mantelzorger oproept	5 minuten	Informant
Vernooij-Dassen A, Felling E, Brummelkamp M, et al. A short sense of competence questionnaire (SSCQ): measuring the caregiver's sense of competence. <i>J Am Geriatr Soc</i> 1999;47:256-7.				

Ter overweging: 'Kwaliteit van leven'-schalen.

- Schölzel-Dorenbos CJ. Measurement of quality of life in patients with dementia of Alzheimer type and their caregivers: Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL). *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2000;31:23-6. Dutch.
- Steen JT van der, Campen C van, Bosboom PR, et al. Quality of life and dementia. II. Selection of a measurement instrument for wellbeing appropriate for the reference model. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001;32:259-64. Review. Dutch.

Bijlage 2

Niet-medicamenteuze interventies

Niet-medicamenteuze interventie	Voorbeeldreferentie
Aromatherapie	Cochrane Database Syst Rev 2003;CD003150
Bezigheidstherapie	J Psychol 2000;134:375-91
Cognitieve stimulatie	Evid Based Nurs 2004;7:54-5
Elektroshocktherapie	J ECT 2002;17:65-7
Familieondersteuning in ontmoetingscentrum	Int J Geriatr Psychiat 2004;19:673-84
Gedragstherapie	Int Psychogeriatr 2000;12:351-8
Geheugentraining	Biol Psychiat 2001;50:725-7
Gesimuleerde aanwezigheid	Aging Ment Health 2002;6:77-81
Groepspsychodynamische therapie	Gerontologist 1997;37:551-6
Individuele psychodynamische therapie	B J Med Psychol 1998;71:311-31
Integrale belevingsgerichte zorg	Int Psychogeriatr 2000;12:99-115
Lichttherapie	Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003946
Mantelzorginterventies	Comp Nurs 2000;18:168-76
Muziektherapie	Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003477
'Pet'-therapie	Home Healthc Nurse 2003;21:49-52
Psychomotore therapie	Behav Brain Res 1996;78:67-72
Realiteitsoriëntatie	Gerontologist 2000;40:206-12
Recreatietherapie	Geriatr Nurs 2003;24:18-23
Reminiscentie	Int J Geriatr Psychiat 2004;19:1047-52
Snoezelen	Int J Geriatr Psychiat 2004;19:1047-52
Spraak- en taaltherapie	Int J Lang Commun Disord 2002;37:215-22
Stereotactische neurochirurgie	Acta Neurochir 1993;124:26-30
Transcutane zenuwstimulatie	Biol Psychiat 1999;45:743-9
Transpositie omentum majus	Ann NY Acad Sci 2002;977:436-44
Validation	Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001394
Ventriculaire drain	J Neurosurg 2004;100:855-66
Woodlands-therapie	Adv Nurs 2000;32:650-7

Bijlage 3

Criteria voor depressie bij ziekte van Alzheimer

A Drie of meer van de volgende symptomen zijn aanwezig gedurende ten minste twee weken en zijn een verandering van een eerder niveau van functioneren. Symptoom 1 of 2 dient in ieder geval aanwezig te zijn.

N.B. Includeer geen symptomen die duidelijk het gevolg zijn van een medische aandoening anders dan de ziekte van Alzheimer, of die het gevolg zijn van een niet-stemmingsgebonden symptoom van de dementie (bijvoorbeeld gewichtsverlies ten gevolge van moeite met eten).

1. Depressieve stemming
2. Verminderde positieve reactie op sociale contacten of gebruikelijke activiteiten
3. Sociale isolatie/terugtrekken
4. Verstoring van de eetlust
5. Verstoring van de slaap
6. Psychomotore veranderingen
7. Prikkelbaarheid
8. Moeheid, energieverlies
9. Gevoelens van waardeloosheid, hopeloosheid, schuld
10. Terugkerende gedachten over de dood, suicide-ideaties, -plannen, -pogingen

B Persoon voldoet aan de criteria van de ziekte van Alzheimer.

C Er is sprake van klinisch relevant lijden of verminderd functioneren.

D De symptomen komen niet uitsluitend voor tijdens een delirium.

E De symptomen zijn niet het directe gevolg van een fysiologische reactie op een middel (drugs of medicatie).

F De symptomen zijn niet beter te verklaren door een depressieve episode, bipolaire stoornis, rouw, schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, psychose in het kader van de ziekte van Alzheimer, angststoornis of aan middelen gerelateerde stoornis.

Specificeer:

1. de tijdsrelatie met het ontstaan van de ziekte van Alzheimer;
2. de relatie met psychose in kader van de ziekte van Alzheimer;
3. de relatie met ander klinisch relevant probleemgedrag;
4. de relatie met een voorgeschiedenis van een stemmingsstoornis.

Bijlage 4

Gehanteerde afkortingen

- AAN = American Academy of Neurology
- ADDTC = Alzheimer's Disease and Diagnostic Criteria
- ADL = Activiteiten Dagelijkse Levensverrichtingen
- ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale
- ADCS-ADL = Assess Activities of Daily Living (Alzheimer-variant en MCI-variant)
- APOE = Apolipoproteïne E
- APP = Amyloid Precursor Protein
- BMT = Behavioural Management Technique
- BOPZ = Wet Bijzondere Opnames Psychiatrische Ziekenhuizen
- BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale
- BPSD = Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia
- CADASIL = Cerebrale Autosomaal Dominante Arteriopathie met Subcorticale Infarcten en Leukencefalopathie
- CAG = Cytosine-Adenine-Guanine
- Camcog-R/N, onderdeel van de CAMDEX-R/N = The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly – Revised – Nederlandse versie
- CBR = Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen
- CBRSD = CERAD Behavior Rating Scale for Dementia
- CBO = Centraal BegeleidingsOrgaan, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
- CIBIC+ = Clinical Interview Based Impression of Change
- CDR = Clinical Dementia Rating scale
- CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
- CGC+ = Clinical Global Change
- CGI = Clinical Global Impression
- CJD = Creutzfeldt-Jakob
- C-MAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory
- CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products
- CST = Cognitieve Screenings Test
- CI = Betrouwbaarheidsinterval
- CT = Computed Tomografie
- CVZ = College voor Zorgverzekeraars
- DAD = Disability Assessment for Dementia
- DLB = Dementie met Lewy Bodies
- DMAS = Dementie Mood Assessment Scale
- DSM III-R = Diagnostic and Statistical Manual III
- DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual IV
- EDIZ = Ervaren Druk door Informele Zorg

- EEG = Elektro-encfalogram
- EPAR = European Public Assessment Report
- EMEA = European Medicine Agency
- FAST = Functional Assessment Staging
- FTD = Frontotemporale Dementie
- GBS-E = Gottfries-Bråne-Steen-Emotions
- GBS-S = Gottfries-Bråne-Steen-Six symptoms
- GDS = Geriatric Depression Scale
- GDS = Global Deterioration Scale
- GIP 28 = Verkorte Gedragsobservatieschaal voor de Intramurale Psychogeriatric
- HCHWA-D = Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis-Dutch type
- HDS = HIV Dementia Scale
- HIS = Hachinski Ischemic Score-criteria
- I-ADL = Individuele Activiteiten Dagelijkse Levensverrichtingen
- ICD-10 = International Classification of Diseases-10
- IDDD = Interview for Deterioration in Daily Living activities in Dementia
- IQCODE-N = Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
- LCI = Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding
- LR = Likelihood Ratio
- MacCat-T = MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment decisions
- MCI = Mild Cognitive Impairment
- MHIS = Modified Hachinski Ischemic Score
- MMDA = M-Methyl-D-Aspartaat
- MMSE = Mini Mental State Examination
- MRI = Magnetische Resonantie Imaging
- NBRS = Neuro Behavior Rating Scale
- NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Diseases en de Alzheimer's Disease and Related Disorder Association
- NINDS-AIREN = National Institute of Neurological Disorders and Stroke en de Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
- NIVEL = Nederlands Instituut voor Onderzoek in de Gezondheidszorg
- NNH = Number Needed to Harm
- NNT = Number Needed to Treat
- NPI = Neuropsychiatric Inventory en Questionnaire-vorm (NPI-Q)
- NPO = Neuro Psychologisch Onderzoek
- NPV = Negative Predictive Value [negatief voorspellende waarde]
- OC = Observed Cases
- OPS-lijst = Observatie, Praxis en Sociale Interactielijst
- PANSS-EC = Positive And Negative Syndrome Scale Excited Component
- PDS = Progressive Deterioration Scale
- PET = Positron Emission Tomography
- PPV = Positief Voorspellende Waarde
- PSEN = Preseniline
- PSWC = Periodic Sharp Wave Complexes
- RMBPC = Revised Memory and Behavioural Problems Checklist
- 7 MS = Seven Minute Screen
- SID = Severe Impairment Battery
- SP = Seniele Plaques
- SPECT = Single Photon Emission Tomografie
- SSCQ = Short Sense of Competence Questionnaire
- SSRI = Selective Seretonine Reuptake Inhibitor
- TCA = Tricyclisch Antidepressivum
- VaD = Vasculaire Dementie
- VCJD = Variantvorm van Creutzfeldt-Jakob
- WGBO = Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst
- WHO = World Health Organisation
- ZvA = Ziekte van Alzheimer
- ZvP = Ziekte van Parkinson

