

**Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de medicamenteuze aanpak van dementie, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008. In de nabije toekomst zullen alle updates worden geïntegreerd in de Transparantiefiche.**

## **Geneesmiddelen bij dementie: update 2010**

Zoekdatum tot 1 september 2010

### **Zijn er nieuwe gegevens over het verloop van de aandoening?**

In een recente publicatie pleiten experts ervoor om dementie (en zeker gevorderde dementie) te beschouwen als een terminale aandoening<sup>1</sup>. Dementie zelf is niet dodelijk, maar een aantal frequente complicaties van de aandoening (pneumonie, koorts, voedingsproblemen) zorgen toch voor hoge mortaliteitscijfers bij personen met gevorderde dementie (40 à 50% na 6 maand). Deze benadering van dementie als een terminale aandoening zou het aantal belastende interventies bij personen met gevorderde dementie kunnen verminderen en hun levenskwaliteit gunstig kunnen beïnvloeden.

### **Is er nieuwe evidentie over de preventie van dementie?**

#### *Algemeen*

De Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) riepen recent een consensusconferentie bijeen om de waarde na te gaan van mogelijke strategieën ter preventie van dementie en verminderd cognitief functioneren<sup>2</sup>. Het literatuuronderzoek voor deze conferentie werd uitgevoerd door het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; een omvangrijk rapport is te vinden op hun website [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov))<sup>3</sup>.

Uit observationele studies bleken heel wat risicofactoren (onderverdeeld in 5 categorieën: nutritionele factoren, comorbiditeit en medicatiegebruik, socio-economische factoren, omgevingsfactoren en genetische factoren) geassocieerd met het risico op dementie, maar het niveau van evidentie was doorgaans laag<sup>a</sup>. Deze observationele gegevens laten, zoals steeds, niet toe causale verbanden te leggen. Uit gerandomiseerde studies bleek voor de meeste onderzochte interventies onvoldoende evidentie te bestaan van een preventief effect. Enkel lichaamsbeweging en cognitieve training toonden een zwak beschermend effect tegen cognitieve achteruitgang, maar niet tegen dementie<sup>a</sup>. Tot de onderzochte interventies behoorden, naast bovenstaande niet-medicamenteuze interventies, onder andere vitaminen (vitamine E, B-vitaminen en foliumzuur), Ginkgo biloba, antihypertensiva, statines, cholinesterase-inhibitoren, NSAID's en geslachtshormonen. Sommige NSAID's (naproxen, rofecoxib) en de combinatie van oestrogeen en progesteron gingen zelfs gepaard met een hoger risico op dementie en/of cognitieve achteruitgang, maar ook hier is het niveau van evidentie laag.

De jury van de consensusconferentie concludeerde dat er op heden voor geen enkele risicofactor of interventie voldoende evidentie is dat ze het risico op ziekte van Alzheimer of cognitieve achteruitgang gunstig beïnvloeden.

- a. De onderzoekers identificeerden 25 systematische reviews en 250 primaire studies over dit onderwerp. In het uitgebreide rapport worden alle onderzochte risicofactoren en interventies beschreven; de samenvattingen, gepubliceerd op internet<sup>2,3</sup> en in de *Annals of Internal Medicine*<sup>2,4</sup>, beperken zich tot de belangrijkste factoren waarmee enige associatie met de ziekte van Alzheimer of cognitieve achteruitgang werd vastgesteld.

In observationele onderzoeken werd voor heel wat risicofactoren een associatie met alzheimerdementie of cognitieve achteruitgang vastgesteld. De grootte van het effect was meestal beperkt tot matig en het niveau van evidentie was meestal laag. Observationeel onderzoek laat niet toe causale verbanden te leggen. Volgende factoren leken geassocieerd te zijn met een hoger risico op alzheimerdementie: diabetes, hyperlipemie, depressie, traumatisch hersenletsel (enkel bij mannen), roken, beperkt sociaal netwerk en verschillende genetische factoren (waaronder vooral het ε4-allel van het apolipoproteïne E gen). Factoren die gepaard gingen met een lager risico op alzheimerdementie waren: hoge foliumzuurspiegels, mediterraan dieet, gebruik van statines, antihypertensiva en oestrogenen, matig alcoholgebruik, hogere opleiding, cognitieve-stimulerende activiteiten en regelmatige fysieke activiteit. Voor cognitieve achteruitgang was het beeld vrij gelijklopend: risicofactoren geassocieerd met een hoger risico op cognitieve achteruitgang waren: lage seleniumspiegels, diabetes, metabool syndroom, depressie, roken en het APOE ε4-allel; factoren geassocieerd met een lager risico op cognitieve achteruitgang waren: hoge consumptie van groenten, mediterraan dieet, hoge spiegels van omega-3 vetzuren, gebruik van bepaalde NSAID's en oestrogenen, lichaamsbeweging, cognitieve-stimulerende activiteiten en participatie aan vrijetijdsactiviteiten.

Er werden relatief weinig gerandomiseerde studies gevonden die interventies op deze factoren en hun invloed op het risico op alzheimerdementie en cognitieve achteruitgang onderzoeken. Vitamine E, ginkgo biloba, antihypertensiva, cholinesterase-inhibitoren en oestrogenen toonden in RCT's geen preventief effect op het ontstaan van de ziekte van Alzheimer; enkele NSAID's (rofecoxib en in mindere mate naproxen (gegevens uit vervroegd afgebroken studie, met slechts enkele gevallen)) en de combinatie van oestrogenen met progesteron toonden een verhoogd risico op dementie. Geen enkele gerandomiseerde studie onderzocht het effect van socio-economische interventies (lichaamsbeweging, cognitieve training, sociale omkadering). Ook hier is het beeld voor cognitieve achteruitgang vrij gelijklopend: B-vitamine (incl. foliumzuur) en vitamine E, statines, antihypertensiva, cholinesterase-inhibitoren en oestrogenen tonen geen gunstig effect op het cognitief functioneren en ook hier zijn er aanwijzingen dat sommige NSAID's (naproxen) een negatief effect zouden hebben op cognitieve. Wel waren er positieve studies met socio-economische interventies: cognitieve training en lichaamsbeweging toonden een beperkt protectief effect tegen cognitieve achteruitgang.

### *Niet-medicamenteuze behandeling*

In een recente observationele studie<sup>5</sup> werd onderzoek gedaan naar een dieet om de ziekte van Alzheimer te voorkomen. De onderzoekers vonden dat een dieet rijk aan groenten (tomaten, groene bladgroenten en groenten uit de koolfamilie) en fruit, vis, gevogelte, noten en dressings en arm aan vette zuivelproducten, boter, rood vlees en orgaanvlees, gepaard ging met een lager risico op Alzheimer<sup>a</sup>.

De tot op heden grootste en langst lopende gerandomiseerde studie met voedingssupplementen van omega-3 vetzuren kon geen preventief effect aantonen op de incidentie van de ziekte van Alzheimer<sup>6</sup>. In beide groepen werd er na een follow-up van 2 jaar nauwelijks cognitieve achteruitgang vastgesteld<sup>b</sup>.

Twee recente onderzoeken (publicatiedatum na afsluiten van bovenstaand literatuuronderzoek door AHRQ) lijken een verband te leggen tussen fysieke activiteit en een lager risico op verminderd cognitief functioneren. In een klein (n = 155) gerandomiseerd onderzoek met beperkte follow-up (1 jaar) bleek wekelijkse weerstandstraining gepaard te gaan met een lager risico op verminderd cognitief functioneren, vergeleken met fysieke oefening zonder weerstand<sup>7</sup>. In een prospectieve cohortstudie bleken personen die matig of veel fysiek actief waren een lagere kans te hebben van cognitieve tekorten<sup>8</sup>. Geen van beide studies rapporteert echter dementierelateerde uitkomsten.

- a. Deze cohortstudie volgde 2.148 ouderen zonder dementie of cognitieve stoornissen bij het begin van de studie gedurende gemiddeld 3,9 jaar. Bij het begin van de studie werden hun voedingsgewoonten d.m.v. een vragenlijst geobjectiveerd. Er werden 253 nieuwe gevallen van alzheimerdementie vastgesteld. Personen die gediagnosticeerd werden met ziekte van Alzheimer waren significant ouder en lager opgeleid dan de gezonde personen; ze hadden eveneens een lagere BMI en hadden geen matig alcoholgebruik. De onderzoekers selecteerden o.b.v. gegevens uit epidemiologische studies 7 nutriënten waarvoor een associatie met dementie werd vermoed (verzadigde vetzuren, mono-onverzadigde vetzuren; omega-3 poly-onverzadigde vetzuren, omega-6 poly-onverzadigde vetzuren, vitamine E, vitamine B12 en foliumzuur), stelden op basis van verschillende inname van deze nutriënten verschillende voedingspatronen voorop en onderzochten in de onderzoekspopulatie het verband tussen deze voedingspatronen en de incidentie van de ziekte van Alzheimer. Slechts één voedingspatroon toonde een significante associatie met de incidentie van Alzheimer-dementie: een dieet rijk aan omega-3 en omega-6 poly-onverzadigde vetzuren, vitamine E en foliumzuur en arm aan mono-onverzadigde vetzuren en vitamine B12 ging gepaard met een lager risico op het ontstaan van

de ziekte van Alzheimer. Vertaald naar voedselinname, kwam dit dieet overeen met een dieet rijk aan groenten (tomaten, groene bladgroenten, kolen), fruit, vis, gevogelte, noten en dressings en arm aan rood vlees, orgaanvlees, vette zuivelproducten en boter. Personen wiens voedingsinname het nauwst aansloot bij dit voedingspatroon (hoogste tertiel) hadden een significant lager risico op Alzheimer dan personen wiens voedingsinname het minst aansloot bij dit voedingspatroon (laagste tertiel): RR voor Alzheimer = 0,62 (95% BI 0,43 tot 0,89)<sup>5</sup>. Dit onderzoek heeft uiteraard alle beperkingen van een observationeel onderzoek. Ongebalanceerde verschillen tussen de vergeleken groepen kunnen de resultaten vertekenen. Zo valt het op dat de personen in het hoogste tertiel significant jonger en hoger opgeleid waren en dat ze significant minder rookten.

- b. In deze gerandomiseerde studie, uitgevoerd in de eerste lijn, kregen 867 ouderen zonder cognitieve problemen (MMSE gemiddeld 29/30) gedurende 2 jaar ofwel capsules met omega-3 vetzuren (200 mg eicosapentaeenzuur (EPA) + 500 mg docosahexaeenzuur (DHA)) ofwel placebo (olijfolie). Zowel in de interventiegroep als in de placebogroep werd er na 24 maanden nauwelijks cognitieve achteruitgang (a.h.v. een uitgebreide batterij van cognitieve tests) vastgesteld ten opzichte van de beginsituatie. De verschillen tussen beide groepen waren dan ook niet significant<sup>6</sup>. Mogelijk waren de personen in deze studie te gezond (er waren minder sterfgevallen dan verwacht) en/of was de studieduur tekort (gezien de afwezigheid van noemenswaardige cognitieve achteruitgang in de placebogroep) om enig effect te kunnen aantonen.

### *Medicamenteuze behandeling*

#### ▪ *Ginkgo biloba*

Reeds eerder bleek uit een grote gerandomiseerde studie dat Ginkgo biloba geen preventief effect had op het ontstaan van dementie (zie update 2009)<sup>9</sup>. Nu werden van deze studie ook de gedetailleerde gegevens over cognitieve achteruitgang gepubliceerd<sup>10</sup>. Na een gemiddelde follow-up van 6,1 jaar werd er op geen enkel cognitief eindpunt een significant verschil tussen beide groepen vastgesteld<sup>3</sup>.

- a. Deze trial includeerde 3.069 personen, ouder dan 75 jaar met normale cognitie (n = 2.587) of mild cognitive impairment (n = 482). Deze personen werden gedurende gemiddeld 6,1 jaar halfjaarlijks opgevolgd. Er werd geen significant verschil in Alzheimer-incidentie vastgesteld tussen de interventionele groep (Ginkgo biloba-extract EGb 761, 2 maal daags 120 mg) en de placebogroep (zie update 2009)<sup>9</sup>. Ook in de resultaten van een uitgebreide batterij cognitieve tests werden er geen significante verschillen gezien tussen beide groepen<sup>10</sup>.

#### ▪ *Sartanen*

Een grote observationele studie gedurende 4 jaar bij mannelijke 65-plussers claimt een gunstig effect van sartanen op de incidentie en progressie van Alzheimer<sup>11</sup>. Zowel wanneer vergeleken wordt met patiënten die lisinopril gebruiken, als wanneer vergeleken wordt met patiënten die andere cardiovasculaire geneesmiddelen (excl. sartanen, ACE-inhibitoren en statines), hadden patiënten die sartanen gebruikten een significant lager risico op ontstaan en progressie van Alzheimer<sup>3</sup>. Ook combinatietherapie van sartanen met een ACE-inhibitor scoorde significant beter dan monotherapie met één van beide producten<sup>3</sup>.

Tot op heden werd nog geen enkel gerandomiseerd onderzoek opgezet om het effect van sartanen op de incidentie van alzheimerdementie te testen. Wanneer gerandomiseerd onderzoek de superioriteit van sartanen in de preventie van de ziekte van Alzheimer zou bevestigen, moeten afwegingen i.v.m. ongewenste effecten en kosteneffectiviteit gemaakt worden<sup>12</sup>.

- a. Deze studie werd volledig opgezet op basis van data uit de administratieve database van de US Veteran Affairs. Meer dan 800.000 65-plussers, hoofdzakelijk mannen, met of zonder dementiediagnose werden gevolgd gedurende 4 jaar. De alzheimerincidentie of, bij degenen die reeds een Alzheimerdiagnose hadden, de progressie van de aandoening (gemeten a.h.v. institutionaliserings- en mortaliteitsgegevens) werden vergeleken tussen een groep die angiotensine-receptor-blokkers (sartanen) nam, een groep die een ACE-inhibitor nam (specifiek lisinopril, als meest gebruikt en onderzocht product in deze klasse) en een groep die andere cardiovasculaire geneesmiddelen nam (exclusief sartanen, ACE-inhibitoren of statines). De sartaangebruikers hadden een verlaagd risico op ziekte van Alzheimer, zowel wanneer vergeleken werd met lisinopril (HR=0,81; 95% BI 0,68 tot 0,98; p = 0,016) als wanneer vergeleken werd met andere cardiovasculaire geneesmiddelen (HR= 0,84; 95% BI 0,71 tot 1,00; p = 0,045). Voor wat betreft progressie van de aandoening waren de sartanen

significant beter dan andere cardiovasculaire geneesmiddelen (institutionalisering: RR= 0,51; 95% BI: 0,36 tot 0,72; p= 0,0001 en dood: RR= 0,83; 95% BI: 0,71 tot 0,97; p = 0,022), maar niet dan lisinopril. Aanvullende analyses tonen aan dat de combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor significant beter scoort dan beide geneesmiddelen in monotherapie voor wat betreft de incidentie van ziekte van Alzheimer (combinatie vs. ARB: RR= 0,71; p < 0,0001 en combinatie vs. ACE: RR= 0,45; p < 0,001). Voor wat betreft progressie van de aandoening, scoorde de combinatie wel beter dan monotherapie met een ACE-inhibitor (RR: 0,35; p = 0,019) maar niet beter dan monotherapie met sartanen. Wanneer niet enkel Alzheimer-dementie, maar alle vormen van dementie als eindpunt worden genomen, ziet men sterk gelijklopende, maar soms meer uitgesproken resultaten<sup>11</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de behandeling van dementie?

### *Medicamenteuze behandeling*

#### *Memantine, al dan niet in combinatie met cholinesterase-inhibitoren*

Onze tekst over memantine in de originele transparantiefiche is gebaseerd op een Cochrane-review<sup>13</sup> die geen onderscheid maakt tussen memantine in monotherapie en combinatietherapie met cholinesterase-inhibitoren. Gezien de aanhoudende discussies, onder andere na de aangekondigde wijzigingen van de terugbetalingsregels, vinden wij het belangrijk dit verschil toch te maken en gaan hier nu dieper op in. **Deze tekst vervangt dus de tekst over memantine in de oorspronkelijke Transparantiefiche.**

De auteurs van de Cochrane-review includeerden in hun analyses gegevens uit 8 studies met een behandelingsduur van 24 tot 28 weken. De gepoolde analyses zijn van weinig waarde gezien de grote heterogeniteit onder de studies voor wat betreft ernst van de dementie, etiologie van de dementie en co-administratie van cholinesterase-inhibitoren. Voor memantine in monotherapie liggen zowel bij patiënten met matig tot ernstige alzheimerdementie<sup>a</sup>, bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie<sup>b</sup> als bij patiënten met milde tot matige vasculaire dementie<sup>c</sup> tegenstrijdige resultaten voor. Voor elk van deze patiëntengroepen zijn 2 onderzoeken beschikbaar die op één of meerdere eindpunten (cognitieve testen, ADL-scores, algemeen klinische toestand, scores voor gedrag/stemming) beperkte, maar statistisch significante voordelen aantonen voor memantine ten opzichte van placebo waarvan de klinische relevantie onduidelijk is, terwijl op andere eindpunten geen verschillen aangetoond kunnen worden<sup>a-c</sup>. Er is anderzijds ook sprake van publicatiebias<sup>14</sup> door de niet-publicatie van minstens 2 negatieve studies met memantine-monotherapie bij patiënten met matig tot ernstige alzheimerdementie, waarvan de resultaten ondertussen wel beschikbaar zijn in de online trial-databases van de fabrikant of de uitvoerende onderzoeksfirma<sup>f</sup>.

De *combinatie van memantine met cholinesterase-inhibitoren* levert bij matig tot ernstige alzheimerdementie wel significant gunstige resultaten ten opzichte van placebo voor al deze eindpunten<sup>d</sup>, terwijl dit niet het geval is bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie<sup>e</sup> (beide op basis van slechts één onderzoek).

Samenvattend kan gesteld worden dat er voor *memantine in monotherapie* onvoldoende evidentie is voor werkzaamheid bij alzheimerdementie en vasculaire dementie. Voor de combinatie memantine met een cholinesterase-inhibitor levert één studie bij personen met matig tot ernstige alzheimerdementie evidentie voor een beperkt gunstig effect, waarvan de klinische relevantie onzeker is. Geen van al deze studies heeft een langere follow-up dan 6 maanden en rapporteert hardere eindpunten zoals mortaliteit of tijd tot institutionalisering.

Een recent observationeel onderzoek toont aan dat de combinatie van cholinesterase-inhibitoren met memantine significant de tijd tot opname in een instelling verlengt ten opzichte van behandeling met cholinesterase-inhibitoren alleen<sup>15</sup>. Deze laatste zouden dan weer de tijd tot institutionalisering significant verlengen t.o.v. geen behandeling<sup>9</sup>. Op het eindpunt mortaliteit worden daarentegen geen verschillen tussen deze 3 groepen aangetoond<sup>9</sup>. De aangetoonde verschillen zijn onverwacht groot, worden niet bevestigd door andere studies en staan sterk in tegenstelling tot de beperkte resultaten uit gerandomiseerde onderzoeken. De gevonden winst in de observationele studie kan mede verklaard worden door grote verschillen tussen de 2

groepen voor wat betreft demografische variabelen, comorbiditeit, scores op verschillende neuropsychiatrische en ADL-vragenlijsten en concomitant gebruikte medicatie. Dit onderzoek laat dan ook niet toe degelijke conclusies te trekken. Gerandomiseerd onderzoek met voldoende lange follow up is noodzakelijk om de effecten van cholinesterase-inhibitoren en/of memantine op eindpunten als tijd tot institutionalisering en mortaliteit vast te stellen<sup>16</sup>.

- a. Matig tot ernstige alzheimerdementie, memantine in monotherapie: de Cochrane-review vindt 2 studies met respectievelijk 252 en 350 deelnemers. Terwijl de eerste studie kleine maar significante verschillen in het voordeel van memantine aantoonde op schalen voor algemene klinische toestand (schaal van 1-7, gemiddeld verschil= 0,30; 95% BI 0,02-0,58), cognitie (schaal van 0-100, gemiddeld verschil= 6,10; 95% BI 2,99-9,21) en ADL (schaal van 0-54, gemiddeld verschil= 2,10; 95% BI 0,46-3,74), maar niet voor gedrag en stemming, toont de tweede, lang niet gepubliceerde studie, enkel een klein, maar significant verschil aan op een schaal voor de algemene klinische toestand (schaal van 1-7, gemiddeld verschil= 0,30; 95% BI: 0,08-0,52)<sup>13</sup>.
- b. Mild tot matige alzheimerdementie, memantine in monotherapie: de Cochrane-review vindt 2 studies met respectievelijk 470 en 403 deelnemers. De eerste studie toont voor geen enkele uitkomstmaat significante verschillen tussen memantine en placebo; de tweede toont daarentegen wel kleine maar significante verschillen in het voordeel van memantine op schalen voor algemene klinische toestand (schaal van 1-7; gemiddeld verschil= 0,30; 95% BI 0,09-0,51), cognitie (schaal van 0-70, gemiddeld verschil= 1,90; 95% BI 0,35-3,45) en gedrag/stemming (schaal van 0-144, gemiddeld verschil= 3,50; 95% BI 0,15-6,85)<sup>13</sup>.
- c. Mild tot matige vasculaire dementie, memantine in monotherapie: de Cochrane-review vindt 2 studies met respectievelijk 579 en 321 deelnemers. Beide studies kunnen enkel een klein, maar significant verschil aantonen op een cognitie-schaal (gepoolde resultaten voor beide studies samen: schaal van 0-70; gemiddeld verschil: 1,85; 95%BI: 0,88-2,83), maar niet op algemene klinische toestand, ADL of gedrag/stemming<sup>13</sup>.
- d. Matig tot ernstige alzheimerdementie, memantine in combinatie met een cholinesterase-inhibitor: de Cochrane-review vindt 1 studie met 404 deelnemers. Deze vindt kleine maar significante verschillen in het voordeel voor memantine op schalen voor algemene toestand (schaal van 1-7; gemiddeld verschil: 0,25; 95%BI: 0,04-0,46), cognitie (schaal van 0-100, gemiddeld verschil=3,40; 95% BI 1,52-5-28), ADL (schaal van 0-54, gemiddeld verschil= 1,40; 95% BI 0,00-2,80) en gedrag/stemming (schaal van 0-144, gemiddeld verschil= 3,80; 95% BI 1,07-6,53)<sup>13</sup>.
- e. Mild tot matige alzheimerdementie, memantine in combinatie met een cholinesterase-inhibitor: de Cochrane-review vindt 1 studie met 432 deelnemers. Deze vindt geen significante verschillen tussen memantine en placebo op schalen voor algemene klinische toestand, cognitie, ADL en gedrag/stemming<sup>13</sup>.
- f. De auteurs van de Cochrane-review wijzen reeds op het bestaan van één afgewerkte studie, waarvan de gegevens niet beschikbaar werden gesteld<sup>13</sup>. Arzney-telegramm wijst niet veel later op het bestaan van 3 niet-gepubliceerde studies met memantine-monotherapie bij matig tot ernstige alzheimerdementie<sup>14</sup>. Van één ervan bekwamen de auteurs van de Cochrane-review wel de gegevens en ze includeerden deze in hun analyses, de tweede studie is de hierboven genoemde studie waarvan zij ook weet hadden en de derde studie was ten tijde van de publicatie van de Cochrane-review nog aan de gang. De resultaten van de laatste twee studies zijn ondertussen online raadpleegbaar in de trial-registers van de producent en/of onderzoeksfirma<sup>14</sup>. Beide studies met respectievelijk 258 en 265 deelnemers konden geen verschil aantonen tussen memantine en placebo op de primaire en secundaire uitkomstmaten (algemene toestand, cognitie en ADL)<sup>14</sup>.
- g. De onderzoekers identificeerden meer dan 1.500 Alzheimerpatiënten uit twee databases van hetzelfde universitair centrum. Enkel de 943 patiënten met meer dan 1 jaar follow up werden in deze cohortstudie geïnccludeerd. Deze patiënten kregen ofwel combinatietherapie van een cholinesterase-inhibitor met memantine, monotherapie met een cholinesterase-inhibitor of geen typische anti-Alzheimermedicatie. Vergeleken met patiënten op monotherapie met cholinesterase-inhibitoren, hadden patiënten op combinatietherapie een significant kleinere kans om tijdens de follow up-periode opgenomen te worden in een instelling (HR= 0,29; 95% BI 0,11 tot 0,72). Patiënten op monotherapie met cholinesterase-inhibitoren hadden dan weer een verminderde kans op opname t.o.v. patiënten die geen anti-Alzheimermedicatie namen (HR= 0,37; 95% BI 0,27 tot 0,49). Op het eindpunt mortaliteit werden geen significante verschillen gevonden<sup>15</sup>. Verschillen tussen de 3 groepen kunnen mogelijk deze resultaten vertekend hebben. In de groep die geen medicatie nam, was er een langere follow up, waren de patiënten lager opgeleid, was er meer hypertensie en hartaandoeningen. Er blijken grote verschillen te zijn tussen de onderzochte groepen voor wat betreft demografische variabelen (opleidingsniveau, leeftijd), comorbiditeit (hypertensie, hartziekten, depressie, psychose en agitatie), scores op verschillende neuropsychiatrische en ADL-vragenlijsten en concomitant gebruikte medicatie (vitamine-supplementen, hypolipemiserende middelen, acetylsalicylzuur, hormonale therapie). Tal van factoren kunnen dus de resultaten beïnvloeden. Een commentator suggereert dat deze verschillen mogelijk beïnvloed zijn door sociale klasse, levensstijl en/of een verschil aan omkadering (mantelzorg). Hij wijst erop dat het onduidelijk is waarom voor een specifieke behandeling gekozen is<sup>16</sup>.

Zo kan het dat welgestelde, hoger opgeleide mensen beter omkaderd zijn, een vlottere toegang tot de gezondheidszorg hebben en vroeger preventieve maatregelen nemen, terwijl minder welgestelde en lager opgeleide personen niet zo goed omkaderd zijn, minder snel naar een dokter stappen en minder geneigd zijn preventieve maatregelen te nemen.

### *Combinatietherapie met 2 cholinesterase-inhibitoren*

Wij vonden geen studies die het nut van het combineren van meerdere cholinesterase-inhibitoren in de behandeling van dementie onderzochten. Hiervoor is dus geen evidentie uit gecontroleerd onderzoek voorhanden.

### *Statines*

Een Cochrane-review<sup>17</sup> toonde aan dat er onvoldoende evidentie is voor statines in de behandeling van dementie<sup>a</sup>.

- a. Deze meta-analyse includeerde 3 RCT's met een behandelingsduur van minstens 6 maanden (n = 748). Zowel op de ADAS-Cog als op de MMSE werd er geen significant effect gezien van statines t.o.v. placebo in de behandeling van dementie<sup>17</sup>.

### *Andere*

In een eerdere update van de Transparantiefiche bespraken we de gunstige resultaten van een kleine studie met het oude antihistaminicum *dimebon*<sup>18</sup>. Deze resultaten werden met enige scepsis onthaald. De fabrikant laat nu op zijn internetsite<sup>19</sup> weten dat 2 grotere fase III-studies deze gunstige resultaten niet konden bevestigen<sup>a</sup>. Deze resultaten werden nog niet gepubliceerd, maar het lijkt erop dat dimebon kan toegevoegd worden aan het steeds langer wordende lijstje van niet werkzame therapeutische opties bij dementie<sup>20</sup>.

Ook *tarenflurbi*<sup>21,22</sup>, een selectief amyloïd- $\beta$ -verlagend middel waarmee eveneens in fase II-onderzoek gunstige resultaten op cognitie bij personen met Alzheimer werden aangetoond, kon dit in uitgebreider fase III-onderzoek niet bevestigen<sup>b</sup>.

- a. In een fase III-studie met 598 deelnemers werden met verschillende dosissen dimebon na 6 maanden evenveel cognitief verval en gedragsproblemen gezien in de actief behandelde groep als met placebo. Een tweede studie met 742 deelnemers focuste vooral op ongewenste effecten<sup>19,20</sup>.
- b. Deze grote gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie met 1684 deelnemers kon na 18 maanden, noch op de primaire cognitieve en ADL-eindpunten, noch op andere secundaire neuropsychiatrische eindpunten, een voordeel aantonen van tarenflurbi ten opzichte van placebo<sup>21,22</sup>.

## **Is er nieuwe evidentie voor de behandeling van gedragsproblemen bij dementie?**

### *Benzodiazepines*

Door de toenemende evidentie over de ongewenste effecten van antipsychotica bij ouderen met dementie, wordt er gezocht naar alternatieven voor deze geneesmiddelen. Kortwerkende benzodiazepines worden dan vaak voorgesteld. Een Canadees literatuuronderzoek vond geen enkele vergelijkende studie met benzodiazepines en antipsychotica<sup>23</sup>. Ook placebo-gecontroleerde studies met benzodiazepines in deze indicatie ontbreken. Het gebruik van benzodiazepines bij de aanpak van gedragsproblemen bij personen met dementie is dus niet met evidentie onderbouwd.

## **Is er nieuwe evidentie voor ongewenste effecten?**

### *Rivastigminepleisters*

Verschillende autoriteiten, onder andere in Nederland en in het Verenigd Koninkrijk, rapporteren frequente meldingen van overdosering met rivastigmine ten gevolge van foutief gebruik van de rivastigminepleisters<sup>24,25</sup>. Symptomen van een overdosis rivastigmine zijn vooral nausea, braken, diarree, hypertensie en hallucinaties, maar ook bradycardie en/of syncope (met malaise of

valincidenten als mogelijk gevolg) kan optreden: deze ongewenste effecten worden echter ook niet zelden gerapporteerd wanneer de aangeraden dosissen gerespecteerd worden<sup>25</sup>. De frequentste oorzaken van overdosering waren het vergeten verwijderen van de oude pleister en aanbrengen van meerdere pleisters tegelijkertijd.

### *Antipsychotica*

In een case-control onderzoek<sup>26</sup> bij oudere diabetici werd vastgesteld dat het gebruik van antipsychotica (zowel klassieke als atypische antipsychotica) geassocieerd was met een significant hoger risico op hospitalisatie omwille van hyperglykemie<sup>a</sup>. Vooral bij het starten van de therapie was dit risico zeer hoog. Case-control onderzoek laat niet toe een causaal verband te leggen, toch lijkt het aangewezen bij ouderen met diabetes voorzichtig te zijn met het opstarten van antipsychotica. Een commentator wijst erop dat dit onderzoek, door de keuze voor het eindpunt hospitalisatie, wellicht slechts het topje van de ijsberg laat zien<sup>27</sup>. Eveneens in observationeel onderzoek<sup>28</sup> wordt een dosisafhankelijk verband waargenomen tussen antipsychotica-gebruik (klassiek en atypisch) bij 65-plussers en de incidentie van "community acquired pneumonia" (CAP)<sup>b</sup>. Ook hier lijkt het risico het hoogst bij opstarten van de behandeling. De causaliteit van dit verband kan in observationeel onderzoek niet nagegaan worden; tal van factoren kunnen de resultaten beïnvloed hebben. Toch lijkt ook hier extra waakzaamheid aangewezen.

- a. In een cohort van ruim 13.000 oudere patiënten met diabetes (66 jaar en ouder; gemiddelde leeftijd 78 jaar) en een geschiedenis van antipsychotica-gebruik, deden zich 1.515 hospitalisaties voor omwille van hyperglykemie. Huidig gebruik van antipsychotica was geassocieerd met een significant hoger risico op hospitalisatie omwille van hyperglykemie in vergelijking met vroeger gebruik (meer dan een half jaar geleden (RR= 1,50; 95% BI 1,29 tot 1,74). Bij patiënten die voor het eerst antipsychotica gebruikten was het RR 8 tot 15 keer hoger dan bij patiënten die geen antipsychotica namen. Dit was zowel het geval voor klassieke als voor atypische antipsychotica, al was het aantal patiënten dat behandeld werd met klassieke antipsychotica in deze studie zeer beperkt. Er werden geen verschillen gezien in functie van de onderliggende diabetesbehandeling (orale antidiabetica, insuline of geen behandeling)<sup>26</sup>.
- b. In deze cohorte van meer dan 2500 65-plussers met een geschiedenis van antipsychotica-gebruik werden 258 gevallen van community acquired pneumonie (CAP) vastgesteld. De incidentie van CAP was significant hoger bij huidig gebruik van antipsychotica, vergeleken met geen gebruik. Dit was zowel het geval voor klassieke antipsychotica (OR= 1,76; 95% BI 1,22 tot 2,53), als voor atypische antipsychotica (OR= 2,61; 95% BI 1,48 tot 4,61)<sup>28</sup>.

## Referenties

1. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009;361:1529-38.
2. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Apr 26–28;27:1–27. <http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>. Ook gepubliceerd in *Ann Intern Med* 2010;153:176-81.
3. Williams JW, Plassman BL, Burke J et al. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Evidence Report/Technology Assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/alzcoqtp.htm>. Lezing beperkt tot Executive summary (p. 1-10).
4. Plassman BL, Williams JW, Burke JR et al. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153:182-93.
5. Gu Y, Nieves JW, Stern Y et al. Food combination and Alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol* 2010;67:699-706.
6. Dangour AD, Allen E, Elbourne D et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1725-32.
7. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P et al. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:170-8.
8. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010;170:186-93.
9. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.
10. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults. *JAMA* 2009;302:2663-70.
11. Li N, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:b5465.
12. Kehoe P. Angiotensin receptor blockers associated with decreased incidence and progression of dementia in older men with cardiovascular disease. *Evid Based Ment Health* 2010;13:75.
13. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
14. Anonymous. Memantin (Axura, Ebixa) bei Morbus Alzheimer: Negativdaten unterdrückt. *Arzneitelegramm* 2007;38:59.
15. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.
16. Michiels B. Memantine combineren met cholinesterase-inhibitoren voor de behandeling van Alzheimer-dementie? *Minerva* 2010;9:48. Comment on: Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.
17. McGuinness B, O'Hare J, Craig D et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.

18. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-15.
19. Medivation Inc. Pfizer And Medivation Announce Results From Two Phase 3 Studies In Dimebon (latrepirdine) Alzheimer's Disease Clinical Development Program. <http://investors.medivation.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=448818>.
20. Kievits F. Dimebon geen wondermiddel bij Alzheimer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:576.
21. Green RC, Schneider LS, Amato DA et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:2557-64.
22. Scheltens P. Nog steeds geen pil voor Alzheimer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:735.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Short-acting Benzodiazepines versus other Strategies for the Management of Agitation in Older Patients: Clinical Effectiveness and Guidelines. [http://www.cadth.ca/media/pdf/k0209\\_managing\\_agitation\\_older\\_patients\\_htis\\_1-5.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/k0209_managing_agitation_older_patients_htis_1-5.pdf).
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Commission on Human Medicines (CHM). Rivastigmine (Exelon) transdermal patch: risk of medication errors. *Drug Safety Update* 2010;3(11):2-3. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
25. Bijl D. Medicatiefouten en onjuist gebruik Exelonpleisters. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;7:84.
26. Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2009;169:1282-9.
27. Bijl D. Antipsychotica en hyperglykemie bij ouderen met diabetes. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:113-4.
28. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25.

# Geneesmiddelen bij dementie: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

## Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Uit cohortonderzoek blijkt dat het chronisch gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, zoals sommige antidepressiva, anti-epileptica of antispasmodica, de kans op cognitieve deterioratie en dementie zou verhogen<sup>a</sup>. Er wordt aangeraden deze klassen geneesmiddelen zeer voorzichtig te gebruiken, zeker bij hoogbejaarden.

- a. Cohort van 6.912 mannen en vrouwen van 65 jaar en ouder; follow-up 4 jaar. Patiënten die continu anticholinergica gebruikten werden vergeleken met patiënten die geen anticholinergica gebruikten. Het betrof vnl. antidepressiva, antispasmodica (urinair en gastro-intestinaal) en anti-epileptica met anticholinerge eigenschappen. Bij de chronische gebruikers van anticholinergica werd een tot 2 maal hoger risico van cognitieve deterioratie vastgesteld. Ook het risico van dementie was verhoogd bij chronische gebruikers (hazard ratio=1,65; 95% BI 1,00-2,73), maar niet bij personen die het gebruik stakten tijdens het verloop van de studie<sup>1</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze behandeling van het dementiële syndroom?

Ondersteunende maatregelen die voorkomen dat mantelzorgers overbelast en depressief worden, verlagen de kans van opname in een rusthuis (OR= 0,6; 95% BI 0,43-0,99) en resulteren in uitstel van institutionalisering (gemiddeld verschil 5 maanden). Niet alle ondersteunende interventies bleken werkzaam; studies waarin de mantelzorger actief betrokken werd in de keuze van de behandeling bleken het meest succesvol<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 13 studies, waarvan 10 RCT's met in totaal 9.043 patiënten. Onderzoeksvraag is of niet-medicamenteuze ondersteunende programma's van patient en mantelzorger de tijd tot institutionalisering kunnen verlengen<sup>2,3</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze behandeling van het dementiële syndroom?

**Rivastigmine** transdermaal systeem met vrijstelling van 9,5 mg per 24 uur is even werkzaam als orale toediening van 6-12 mg/d, en dit met een lagere incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten<sup>a</sup>. Rivastigmine transdermaal systeem met vrijstelling van 9,5 mg per 24 uur is even werkzaam als de hoger gedoseerde patch met een vrijstelling van 17,4 mg per 24 uur, en dit met een lagere incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten<sup>b</sup>. Er zijn geen significante verschillen tussen beide toedieningsvormen mbt. ernstige ongewenste effecten en totale mortaliteit<sup>a,b</sup>.

- a. RCT met 501 patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer; studieduur 24 weken. Rivastigmine transdermaal systeem met vrijstelling van 9,5 mg/24 u werd vergeleken met toediening van rivastigmine per os 6-12 mg tweemaal daags. Er waren geen significante verschillen voor beide toedieningsvormen voor ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI-12, MMSE, globale indruk van verandering, ernstige ongewenste effecten, totale mortaliteit. Bij de patiënten behandeld met het transdermaal systeem treden minder gastro-intestinale ongewenste effecten op<sup>4</sup>.
- b. In dezelfde studie werd rivastigmine transdermaal systeem met vrijstelling van 17,4 mg/ 24 u vergeleken met de hierboven besproken patch met vrijstelling van 9,5 mg/24 u bij 510 patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer. Er waren geen significante verschillen voor beide doseringen voor ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI-12, MMSE, globale indruk van verandering, ernstige ongewenste effecten, totale mortaliteit. Bij de patiënten behandeld met de hoge doseringen traden meer gastro-intestinale ongewenste effecten op<sup>4</sup>.

**Galantamine** werd niet eerder onderzocht bij patiënten met *ernstige* ziekte van Alzheimer. In een recente RCT werd een bescheiden effect gevonden (5 punten op een schaal van 1-100) op het cognitief functioneren, maar niet op de ADL<sup>a</sup>. Galantamine is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstige ziekte van Alzheimer.

- a. Dubbelblinde RCT met 407 patiënten van 84 jaar of ouder met ernstige ziekte van Alzheimer (SIB score bij aanvang 67 op een score van 1-100). Deze patiënten, opgenomen in een rusthuis, werden gerandomiseerd naar galantamine tot 24 mg/dag of naar placebo. Na 6 maanden behandeling was de SIB-score verbeterd met 1,9 punten in de galantaminegroep en verslechterd met 3,0 punten in de placebogroep, een statistisch significant verschil. Op de MDS-ADL schaal werd geen effect gevonden. Er waren geen significante verschillen m.b.t. de incidentie van ongewenste effecten<sup>5</sup>.

Het effect op de cognitie van **hormonale substitutietherapie** met geconjugeerde oestrogenen, al dan niet in combinatie met progestageen, werd onderzocht bij postmenopauzale vrouwen met ziekte van Alzheimer. Het gebruik ervan is af te raden: er werd geen winst vastgesteld en mogelijk heeft hormonale substitutietherapie zelfs een nadelig effect op bepaalde aspecten van het cognitief functioneren<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 351 postmenopauzale vrouwen met ziekte van Alzheimer. Het merendeel betrof studies met geconjugeerde oestrogenen aan een dosis van 0,625 mg tot 1,25 mg per dag, maar ook studies met oestroprogestagenen werden opgenomen; studieduur 2 maanden tot 1 jaar. Er werd geen significant effect gevonden van hormoonsubstitutie op diverse aspecten van het cognitief functioneren. In 2 studies waren na 12 maanden de vrouwen behandeld met hormoonsubstitutie er zelfs slechter aan toe volgens het globaal oordeel van de arts (CDR score: WMD=0,35; 95% BI 0,01-0,69)<sup>6</sup>.

Uit een eerdere Cochrane review bleek dat het Chinese geneesmiddel **huperzine A** mogelijk werkzaam zou zijn bij de ziekte van Alzheimer. In een kleine RCT bij patiënten met vasculaire dementie werd geen effect gevonden van dit middel<sup>7</sup>.

Een recente update van een Cochrane review includeert 3 RCT's met patiënten met cognitieve stoornissen en kan geen effect vinden van toediening van **foliumzuur**, al dan niet plus vitamine B12 op het cognitief functioneren<sup>8</sup>. In een bijkomende RCT met patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer, zonder hyperhomocysteinemie, werd evenmin een effect gevonden van hooggedoseerde vitamine B-supplementen (foliumzuur plus vitamine B6 en B12) op de ADAS-cog<sup>9</sup>.

### *Acetylsalicylzuur*

In een studie bij 300 patiënten met *ziekte van Alzheimer* werd geen significant verschil vastgesteld op het vlak van cognitie en van "activiteiten in het dagelijkse leven" (ADL) tussen placebo en acetylsalicylzuur (75 mg per dag) na een behandeling van 3 jaar. Er werden wel significant meer ernstige ongewenste effecten, vooral bloedingen, gerapporteerd met acetylsalicylzuur dan met placebo<sup>a</sup>. Een recente update (2008) van een Cochrane-review over de behandeling van vasculaire dementie met acetylsalicylzuur vond nog steeds geen enkele goed uitgevoerde gerandomiseerde studie in deze indicatie<sup>12</sup>.

- a. Dit onderzoek includeerde 310 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar) met ziekte van Alzheimer en zonder mogelijke indicatie of zekere contra-indicatie voor acetylsalicylzuur. Deelnemers werden gerandomiseerd naar acetylsalicylzuur 75 mg éénmaal daags of het vermijden van acetylsalicylzuur. Drie jaar na randomisatie is er geen significant verschil op de primaire uitkomstmaten: cognitie (gemeten met de MMSE) en ADL (gemeten met BADLS). Ook op secundaire eindpunten (gedrag, belasting van de mantelzorg, tijd tot opname in een verzorgingsinstelling) werden geen significante verschillen gezien. Reeds na 12 weken was van 10% van de deelnemers onduidelijk of ze hun behandeling correct volgden; na 3 jaar is dat van een kwart het geval. Eveneens onbekend is voor welke populatie (intention-to-treat, per protocol) de gerapporteerde resultaten berekend werden. Het verschil in frequentie van optreden van ongewenste effecten was niet significant, maar het aantal ernstige ongewenste effecten lag wel significant hoger in de acetylsalicylzuurgroep ( $p = 0,02$ ). Zo waren er significant meer ernstige bloedingen (met nood tot hospitalisatie of fatale afloop) in de acetylsalicylzuurgroep (RR 4,4; 95%BI 1,5-12,8;  $p = 0,007$ )<sup>10,11</sup>.

### *Ginkgo biloba*

De plaats van *Ginkgo biloba* in de *behandeling* van dementie blijft onzeker. Een bijgewerkte Cochrane-review vindt nog steeds onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid van *Ginkgo biloba* in deze indicatie<sup>13</sup>.

## **Is er nieuwe evidentie over de behandeling van gedragsproblemen bij dementie?**

### Antipsychotica

Sinds enkele jaren wordt er gewaarschuwd voor het gebruik van zowel nieuwere als klassieke *antipsychotica* bij personen met dementie; hun werkzaamheid en vooral hun veiligheid in de behandeling van gedragsstoornissen bij personen met dementie staan ter discussie, gezien de hogere mortaliteit bij patiënten met dementie die met antipsychotica behandeld worden. De langetermijn follow-up van de mortaliteitsgegevens uit de DART-AD- trial, een studie rond het stoppen van antipsychotica, werd dit jaar gepubliceerd. In de initiële studie werd 12 maanden na randomisatie naar voortzetten van de behandeling met antipsychotica of stopzetten ervan een trend vastgesteld naar een hogere mortaliteit onder degenen die hun antipsychoticum verder gebruikten<sup>a</sup>. Deze trend zette zich tijdens de verdere follow-up door en was na 3 jaar follow-up statistisch significant. De studie-uitval was echter hoog en de gegevens over het gebruik van antipsychotica na de behandelingsfase van 12 maanden zijn beperkt. Het gebruik van antipsychotica voor het behandelen van gedragsstoornissen bij personen met dementie dient beperkt te worden, bijvoorbeeld tot het behandelen van acute verwardheid. In elk geval dienen ze in lage dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden<sup>16,17</sup>.

- a. In deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 165 patiënten met ziekte van Alzheimer die voor minstens 3 maanden onder behandeling stonden met atypische of klassieke antipsychotica gerandomiseerd naar ofwel voortzetten van de huidige antipsychotische behandeling ofwel stoppen van deze behandeling (overschakelen op placebo). Uiteindelijk startten in beide groepen slechts 64 deelnemers. De behandeling liep 12 maanden, follow-up werd verzekerd tot minstens 2 jaar na inclusie in de studie. Primaire uitkomst was mortaliteit na 12 maanden na een modified intention to treat analyse (enkel op basis van de patiënten die effectief startten met de behandeling). Na 12 maanden was het verschil in overleving tussen beide groepen niet significant: 70% in de antipsychoticagroep en 77% in de placebogroep (de auteurs zelf rapporteren geen statistische test, maar de auteurs van een commentaar rekenden dit na)<sup>15</sup>. Het verschil in overleving nam wel toe: 46% vs. 71% na 2 jaar en 30% vs. 59% na 3 jaar. Deze trend was significant (HR 0,58; 95%BI 0,35-0,95;  $p = 0,03$ ). De resultaten van de ITT-analyse volgden een zelfde verloop. Na 12 maanden volgden in beide groepen nog slechts ongeveer de helft van de patiënten de gestarte behandeling. Dit nam nog verder af in de follow-up fase. Over de gevolgde behandelingen in beide groepen na het eerste jaar van de studie zijn er weinig gegevens. De enige data die gerapporteerd worden zijn een gemiddelde duur van antipsychoticagebruik in de behandelde groep van 25.1 maanden en het feit dat slechts 7 deelnemers uit de placebogroep na de eerste 12 maanden toch opnieuw een antipsychoticum voorgeschreven kregen. Deze toenemende studie-uitval en de gebrekkige registratie van de gevolgde behandeling na de eerste 12 maanden van de studie, maken dat de resultaten toch met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden<sup>14,15</sup>.

### *Cholinesterase-inhibitoren*

**Rivastigmine** per os is volgens een nieuwe Cochrane review niet werkzamer dan placebo voor het verminderen van de neuropsychiatrische problemen bij patiënten met ziekte van Alzheimer<sup>a</sup>.

- a. Twee RCT's met in totaal 744 patiënten; studieduur 12-24 weken. Er werd geen significant verschil gevonden tussen rivastigmine 6-12 mg/d en placebo voor de NPI-12 score<sup>18</sup>.

### *Anti-epileptica*

Een recente update van de Cochrane review includeert 5 RCT's en vindt geen effect van **valproaat** op de agitatie bij demente patiënten. Patiënten behandeld met valproaat vertonen vaker ongewenste effecten: valpartijen, infecties, gastro-intestinale stoornissen<sup>19</sup>.

## Varia

Uit een zeer kleine studie blijkt geen effect van het cannabinoïd **dronabinol** op de gedragsproblemen bij dementie<sup>20</sup>. Momenteel zijn meerdere studies met cannabinoïden lopende.

## Is er nieuwe evidentie over de preventie van dementie?

### *Cholinesterase-inhibitoren*

In een studie bij patiënten met milde cognitieve stoornis blijkt **donepezil** gedurende 48 weken niet werkzaam om deterioratie van cognitie en functioneren tegen te gaan. Progressie naar dementie was niet het onderwerp van deze studie<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met 821 patiënten met een milde cognitieve stoornis; studieduur 48 weken. Patiënten werden gerandomiseerd over donepezil 5-10 mg/ of placebo. De onderzoekers bepaalden vooraf dat superioriteit van donepezil enkel zou aangetoond zijn indien het product beter was op beide primaire eindpunten (de ADAS-cog en de CDR-SB, een test die zowel cognitie als functie onderzoekt). Er werd een statistisch significant, maar klinisch verwaarloosbaar verschil gevonden op de ADAS-cog in het voordeel van donepezil (1 punt op een score van 89 punten). Voor de CDR-SB werd geen significant verschil gevonden tussen donepezil en placebo<sup>21,22</sup>.

### *Antihypertensiva*

Van antihypertensiva kon in RCT's geen preventief effect op dementie aangetoond worden. In een recent cohortonderzoek kon geen verschil aangetoond worden tussen ACE-inhibitoren en andere antihypertensiva m.b.t. cognitieve deterioratie<sup>23</sup>.

### *Statines*

Een recente Cochrane review bundelt de resultaten van de Heart Protection- en de PROSPER studie en vindt geen effect van statines op de preventie van dementie bij een oudere populatie met cardiovasculair lijden<sup>a</sup>. De resultaten van deze gerandomiseerde onderzoeken staan in tegenstelling tot de resultaten van eerder en recent epidemiologisch onderzoek, waaruit wel een beschermend effect van statines op ziekte van Alzheimer gevonden wordt<sup>b</sup>.

- a. Meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 26.340 patiënten. De geïncludeerde studies, nl. de Heart Protection Study met simvastatine en de PROSPER-studie met pravastatine zijn studies over de rol van statines bij cardiovasculaire preventie; maar ook cognitie werd geëvalueerd. De studiepopulatie bestond uit ouderen met een verhoogd cardiovasculair risico; studieduur 3-5 jaar. Geen van beide studies vond enig effect van statines op cognitief vlak<sup>24</sup>.
- b. Prospectief onderzoek bij 6.992 niet-demente personen gedurende 9 jaar; gemiddelde leeftijd bij aanvang 55 jaar (Rotterdam Study). Vergeleken met personen die nooit statines gebruikten, bleken personen behandeld met statines een lagere risico van ziekte van Alzheimer te hebben: hazard ratio= 0,57; 95% BI 0,37-0,90. Voor andere cholesterolverlagende middelen werd geen effect gevonden<sup>25,26</sup>.

### *Vitamines*

Een recente update van een Cochrane review includeert 3 studies bij gezonde personen zonder cognitieve stoornissen en zonder hyperhomocysteinemie en vindt geen effect van foliumzuur, al dan niet plus vitamine B12 op het cognitief functioneren. In een studie met ouderen met hyperhomocysteinemie werd wel een effect van dagelijkse toediening van foliumzuur gedurende 3 jaar vastgesteld op een aantal aspecten van het cognitief functioneren (FACIT-trial)<sup>27</sup>.

### *Ginkgo biloba*

Een grote Amerikaanse gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht de werkzaamheid van Ginkgo biloba [120 mg gestandaardiseerd extract (EGb 761, zoals ook in België beschikbaar) 2 maal daags] in de *preventie* van dementie. Na een gemiddelde follow up van 6,1 jaar werd geen significant verschil vastgesteld tussen beide groepen voor wat betreft de incidentie van dementie in het algemeen en ziekte van Alzheimer in het bijzonder<sup>a</sup>. Sommige commentatoren wijzen er echter op dat neurologische afwijkingen de symptomen van Alzheimer-dementie vaak een hele tijd voorafgaan<sup>29,30</sup>.

- a. Deze trial includeerde 3.069 personen, ouder dan 75 jaar met normale cognitie (n = 2.587) of mild cognitive impairment (n = 482). Deze personen werden gedurende gemiddeld 6,1 jaar halfjaarlijks opgevolgd. De incidentie van dementie bedroeg 3.3 per 100 persoonsjaren in de Ginkgo-groep en 2.9 per 100 persoonsjaren in de placebogroep (HR= 1,12; 95%BI 0,94-1,33; p = 0,21). Het effect van ginkgo op Alzheimer-dementie in het bijzonder was niet significant (HR= 1,16; 95%BI 0,97-1,39; p = 0,11). Er werd wel een preventief effect van Ginkgo biloba vastgesteld op het ontstaan van vasculaire dementie (HR= 0,41; 95%BI 0,17-0,98; p = 0,05), maar de relevantie hiervan is onzeker, gezien het geringe aantal diagnoses van vasculaire dementie (24 in totaal). De frequentie en de aard van de ongewenste effecten verschilden eveneens niet significant. Opvallend is wel dat er in de Ginkgo-groep dubbel zoveel hersenbloedingen optraden als in de placebogroep, maar dit verschil was niet significant, gezien het beperkte aantal incidenten (16 in de Ginkgo-groep t.o.v. 8 in de placebogroep, p = 0,12)<sup>28</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Het is gekend dat cholinesterase-inhibitoren bradycardie en syncope kunnen veroorzaken. Uit cohortonderzoek blijkt dat behandeling met cholinesterase-inhibitoren niet enkel leidt tot een verhoogd aantal opnames omwille van syncope of bradycardie, maar eveneens tot een hogere incidentie van heupfractuur en nood aan implantatie van een permanente pacemaker<sup>a</sup>.

- a. Cohort van 81.302 ouderen met dementie die in de gemeenschap leven; patiënten behandeld met cholinesterase-inhibitoren werden vergeleken met demente controlepatiënten zonder deze behandeling. De studie zocht specifiek naar het optreden van syncope en daaraan gerelateerde problemen. Bij patiënten behandeld met cholinesterase-inhibitoren werd een hogere incidentie van ziekenhuisopname omwille van syncope vastgesteld (hazard ratio= 1,76; 95% BI 1,57-1,98). Het aantal opnames omwille van bradycardie (HR= 1,69; 95% BI 1,32-2,15), de nood aan implantatie van een permanente pacemaker (HR= 1,49; 95% BI 1,12-2,00) en het aantal heupfracturen (HR= 1,18; 95% BI 1,04-1,34) waren eveneens significant verhoogd<sup>31</sup>.

## Referenties

1. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Arch Int Med* 2009;169:1317-24.
2. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. Health technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): 2009. KCE reports 111A.
3. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, Adang E, Wollersheim H, Grol R, et al. Effectiveness of nonpharmacological Interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1116-28.
4. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
5. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
6. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.pub2.
7. Hao Z, Liu M, Liu Z, Lv D. Huperzine A for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007365. DOI: 10.1002/14651858.CD007365.pub2.
8. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2.

9. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:1774-83.
10. AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
11. Michiels B. Aspirine voor de ziekte van Alzheimer (AD2000-studie). *Minerva* 2008;7:110. Comment on: AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
12. Rands G; Orrell M, Spector AE. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art No.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858.CD001296.
13. Birks j, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
14. Ballard C, Hanney ML, Thedoulou M, Douglas S, McShane R et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-157.
15. Hirsch C. Continued use of antipsychotic drugs increased long-term mortality in patients with Alzheimer disease. *Evid Based Med* 2009;14:115. Comment on: Ballard C, Hanney ML, Thedoulou M, Douglas S, McShane R et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-157.
16. Bijl D. Antipsychotica bij dementie: verhoogd risico van mortaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:82-3.
17. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Antipsychotica: recente gegevens over doeltreffendheid en ongewenste effecten. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:46-48.
18. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
19. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub3.
20. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007204. DOI: 10.1002/14651858.CD007204.pub2.
21. Brett SA. Is donepezil effective for mild cognitive impairment? *Journal Watch* may 14, 2009. Comment on: Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-61.
22. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-61.
23. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension. *JAMA* 2009;169:1195-202.
24. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub2.
25. Marshall GA. Statins and risk for Alzheimer disease. *Journal Watch Neurology* March 17, 2009. Comment on: Haag MD, Hofman A, Koudstaal L, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.

26. Haag MD, Hofman A, Koudstaal L, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.
27. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2.
28. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
29. Hoerr R. Ginkgo biloba does not reduce incidence of dementia in elderly people. *Evid Based Ment Health* 2009;12:85. Comment on: DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
30. Schnieder LS. Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:2306-2308.
31. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Arch Int Med* 2009;169:867-73.

# Geneesmiddelen bij dementie: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

## Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Meerdere geneesmiddelen kunnen een dementieel syndroom uitlokken. Farmacovigilantie-onderzoek in Frankrijk identificeerde voor volgende psychotrope geneesmiddelen een significant verhoogd risico daarop: valproaat, trihexyfenidyl (Artane®), lithium, buprenorfine, SSRI's, hypnotica (zoals zolpidem), benzodiazepines en neuroleptica (zoals fenothiazines). Ook enkele niet-psychotrope middelen toonden een verhoogd risico: interferon alfa, vancomycine en allopurinol. Men dient de resultaten van dit onderzoek met voorzichtigheid te interpreteren, aangezien het gaat om registratie van gevallen. In ieder geval moet men steeds rekening houden met een mogelijke medicamenteuze oorzaak bij het optreden van dementiële beelden<sup>1</sup>. Anticholinergica kunnen door hun centrale effecten cognitieve deterioratie en delier in de hand werken en de cognitieve problemen van Alzheimerpatiënten verslechteren<sup>2</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze behandeling van het dementiële syndroom?

### *Niet-medicamenteus*

Een recente Cochrane review vond, bij gebrek aan voldoende kwaliteitsvolle onderzoeken, onvoldoende evidentie om enige uitspraak te doen over het nut van fysieke activiteit bij personen met dementie<sup>3</sup>.

### *Ondersteuning van de mantelzorg*

Een systematische review van 62 studies (waarvan slechts 10 gerandomiseerd en van goede kwaliteit) vond als effectieve strategieën individuele sessies gedragstherapie (minimaal 6) voor de mantelzorg (graad A aanbeveling), en individuele of groepsessies rond copingstrategieën voor de mantelzorg (graad B). Deze strategieën vergroten de draagkracht van de mantelzorgers en verminderen het aantal depressies bij mantelzorgers. Er was ook voldoende evidentie dat zuiver educatieve interventies niet werkzaam waren (graad B)<sup>4</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze behandeling van het dementiële syndroom?

### *Cholinesterase-inhibitoren en memantine*

Een uitgebreide meta-analyse<sup>5</sup> en de hierop gebaseerde klinische richtlijn van the American College of Physicians en the American Academy of Family Physicians<sup>6</sup> brengen geen nieuwe elementen aan wat betreft de behandeling van dementie met cholinesterase-inhibitoren en memantine, en voeden verder de discussie of het geobserveerde statistisch significant effect ervan op de ADAS-cog klinisch relevant is. De resultaten zijn volledig in de lijn met de inhoud van de transparantiefiche.

Nieuwe geneesmiddelen

### *Dimebon*

Een recente RCT onderzocht het effect van dimebon (een oud aselektief antihistaminicum, niet gecommmercialiseerd in België) bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De molecule heeft een zwak inhiberend effect op cholinesterase én blokkeert zwak de NMDA-receptoren. Dimebon toonde tevens een neuroprotectief effect in modellen van neurodegeneratieve aandoeningen.

De eerste resultaten van de door de producent in Rusland uitgevoerde studie lijken veelbelovend<sup>a</sup>. Op alle dementie-gerelateerde uitkomsten (cognitief functioneren, neuropsychiatrische symptomen, activiteiten dagelijks leven) scoorde dimebon significant beter dan placebo. Er zijn geen gegevens over het effect op tijd tot institutionalisering, op levenskwaliteit of op mortaliteit. De ongewenste effecten waren beperkt. De studie heeft echter methodologische tekortkomingen. Verder onafhankelijk onderzoek met grotere studiegroepen naar doeltreffendheid en veiligheid in deze populatie dient te gebeuren.

- a. In deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT (183 patiënten, follow-up 26 weken met verlenging tot 52 weken mogelijk) werd dimebon in een dosering van 3 maal 20 mg per dag vergeleken met placebo. Na 26 weken observeerde men significante verschillen in het voordeel van dimebon tov placebo voor wat betreft scores op ADAS-cog (gemiddeld verschil -4,0 ( $p < 0,0001$ )), MMSE (gem. verschil 2,2 ( $p < 0,0001$ )), ADCS-ADL (gem. verschil 3,4 ( $p = 0,002$ )), NPI (gem. verschil -3,6 ( $p = 0,006$ )) en CIBIC-plus (gem. verschil 0,6 ( $p < 0,0001$ )). De verschillen tussen dimebon en placebo waren nog steeds significant na 52 weken behandeling. Opmerkelijk is dat er met dimebon een positief effect op cognitief functioneren gezien wordt tov baseline, dat zelfs aanhoudt na 52 weken behandeling (ADAS-cog score na 26 weken tov baseline: -1,9; na 52 weken: -0,9 ( $p < 0,0001$  op beide tijdstippen)). Er werden geen ernstige ongewenste effecten gezien met dimebon. Monddroogte (14% vs 1%) en milde depressieve symptomen (14% vs 5%) waren duidelijk meer aanwezig in de dimebon-groep<sup>7</sup>. Er zijn echter belangrijke methodologische opmerkingen te maken bij deze studie. Er werd enkel vergeleken met placebo (niet met andere alzheimermedicatie of niet-farmacologische maatregelen) en de gebruikte dosis werd willekeurig bepaald. De afwezigheid van geïndividualiseerde zorg voor dementerenden in Rusland kan de resultaten vertekend hebben door een groter dan verwachte achteruitgang in de placebogroep.

#### *Etanercept*

Op basis van de inflammatie-theorie werden ook anti-TNF-middelen uitgetoetst bij personen met dementie. Op basis van enkele case reports die een gunstig effect melden, werd etanercept zelfs aangekondigd als het nieuwe wondermiddel tegen de ziekte van Alzheimer<sup>8</sup>. Tot op heden werden deze resultaten niet in gerandomiseerd onderzoek bevestigd.

#### *Huperzine A*

Het Chinese geneesmiddel huperzine A (natuurlijk alkaloid, gewonnen uit *Huperzia serrata*, een wolfsklauwachtige) is een acetylcholinesterase-inhibitor en heeft tevens protectieve effecten tegen oxidatieve stress. Om die reden wordt het in China getest als anti- alzheimermiddel. Volgens een recente Cochrane review leek huperzine A positieve effecten te hebben op cognitief functioneren, algemene toestand, algemeen functioneren en gedragsproblemen bij personen met dementie. Er werden geen significante verschillen gezien in ongewenste effecten tussen huperzine A en placebo. Er is echter onvoldoende evidentie beschikbaar om enige aanbeveling te kunnen geven over de plaats van dit middel in de behandeling van dementie<sup>a</sup>. Verder onderzoek met langere follow-up naar werkzaamheid, dosering en veiligheid in grotere populaties, ook buiten China, is noodzakelijk.

- a. Deze review includeerde 6 studies ( $n = 454$ ) van meestal zwakke methodologische kwaliteit, waarvan er slechts één een voldoende grote studiep populatie had. Alle trials werden uitgevoerd in China. Huperzine A (dosis 0,3 tot 0,4 mg per dag) werd vergeleken met placebo, met acupunctuur, met standaardbehandeling en in combinatie met vitamine E met placebo + vitamine E. Er werden significante verschillen gezien tussen huperzine A en placebo voor wat betreft MMSE (gemiddeld verschil 2,81 ( $p < 0,00001$ )), ADAS-Cog (gemiddeld verschil na 12 weken: -5,36 (95% BI -7,08 tot -3,64)), CIBIC-plus (OR na 12 weken 4,32 (95% BI 2,37 tot 7,90)), ADAS-non-Cog (gemiddeld verschil na 12 weken -1,52 (95% BI -2,39 tot -0,65)) en ADL (gemiddeld verschil -7,17 ( $p < 0,00001$ )). Ongewenste effecten waren vooral cholinerg (opwinding, hyperactiviteit, neusobstructie, nausea en braken, slapeloosheid, anorexia, duizeligheid, dorst en obstipatie), maar de frequentie ervan was niet significant verhoogd in de huperzine-groep tov. de placebogroep<sup>9</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over behandeling van gedragsproblemen bij dementie?

### *Medicamenteus*

#### *Antipsychotica*

Naar aanleiding van RCT's met atypische psychotica en observationeel onderzoek bij klassieke antipsychotica werd door meerdere instanties gewaarschuwd voor het verhoogde mortaliteitsrisico met alle antipsychotica<sup>10-13</sup>. Deze observaties worden bevestigd door de resultaten van een recent retrospectief onderzoek dat een verhoogd risico van ongewenste effecten vaststelt bij het gebruik van antipsychotica bij patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>a</sup>. Bovendien heeft een recente RCT aangetoond dat zowel klassieke als atypische antipsychotica, ondanks een effect op sommige neuropsychiatrische symptomen, weinig tot geen effect hebben op algemeen functioneren en levenskwaliteit bij personen met depressie-gerelateerde psychosen<sup>b</sup>.

- a. In deze Canadese retrospectieve cohortstudie werd nagegaan of er een verhoogd risico was op een ernstig medisch "event" (elke gebeurtenis die aanleiding gaf tot acute hospitalisatie of overlijden) bij personen met dementie binnen de dertig dagen na opstarten van een antipsychoticum. De trial includeerde thuiswonenden (n=20.682) en in een instelling verblijvende personen (n=20.559). Personen met dementie die nog thuis woonden en voor het eerst een neurolepticum gebruikten, hadden een significant verhoogd risico van het ontwikkelen van een ernstig event in vergelijking met thuiswonenden die geen neurolepticum gebruikten (atypische neuroleptica: OR 3,19; 95% BI 2,77 tot 3,68; typische neuroleptica: OR 3,81; 95% BI 3,31 tot 4,39). Ook in de groep die in een instelling verbleef waren de risico's op ernstige events significant verhoogd (atypische neuroleptica: OR 1,92; 95% BI 1,68 tot 2,21; typische neuroleptica: OR 2,38; 95% BI 2,08 tot 2,72). De auteurs stellen dat dit mogelijk een onderschatting is van de frequentie van ongewenste effecten met neuroleptica omdat neuroleptica vaak al bij het minste vermoeden van ongewenste effecten gestopt worden<sup>14</sup>.
- b. De CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness in Alzheimer's Disease) onderzocht de effecten van atypische neuroleptica (olanzapine, quetiapine en risperidon) bij patiënten met ziekte van Alzheimer en psychosen of agitatie. Deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT includeerde 421 thuisverblijvende personen met ziekte van Alzheimer. De behandeling duurde maximum 36 weken. De verschillen met de afzonderlijke neuroleptica tov. placebo op de scores voor verschillende neuropsychiatrische testen na 12 weken behandeling waren niet eenduidig (positief effect van olanzapine en risperidon op de NPI, van risperidon op de CGIC, van olanzapine en risperidon op de BPRS voor de factoren achterdocht en psychosen en een negatief effect van olanzapine op de BPRS voor de factor depressie). Op het vlak van cognitieve functies, algemeen functioneren, zorgbehoeften en levenskwaliteit waren er geen significante verschillen tussen placebo en de antipsychotica<sup>15</sup>.

#### *Cholinesterase-inhibitoren*

Gegevens uit eerdere trials met cholinesterase-inhibitoren suggereerden dat gebruik ervan leidt tot een vermindering van de neuropsychiatrische problemen bij personen met dementie. In de CALM-AD-trial werd het effect van donepezil bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met klinisch belangrijke agitatie nagegaan. Na 12 weken behandeling met donepezil werd i.v.m. agitatie op geen enkele onderzochte uitkomst een significante winst gevonden in vergelijking met placebo<sup>a</sup>.

- a. In de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde CALM-AD-trial (Cholinesterase Inhibitor and Atypical Neuroleptic in the Management of Agitation in Alzheimer's Disease) werden 272 patiënten (gemiddeld 84,6 jaar, grotendeels vrouwen) met de ziekte van Alzheimer en klinisch belangrijke agitatie die niet beantwoordde aan een korte psychosociale interventie (maximaal 4 weken) geïncludeerd. Ongeveer 1 op 7 van de aanvankelijk geselecteerde patiënten werd niet geïncludeerd omwille van een gunstige reactie op de psychosociale interventie. In de interventie-arm kregen de deelnemers donepezil (5 mg per dag gedurende de eerste vier weken, 10 mg per dag gedurende de volgende 8 weken). Als primaire uitkomst werd agitatie, gemeten met de Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), gekozen. Secundaire uitkomstmaten waren NPI, NPI-caregiver, CGIC en MMSE. Na 12 weken werd er geen significant verschil vastgesteld tussen beide groepen voor de primaire en secundaire uitkomsten. Het gekende positieve effect op cognitieve functies werd bevestigd (gemiddeld verschil in wijziging van MMSE tov baseline bedroeg 1,55 punten (95% BI 0,23 tot 2,88; p=0,02)<sup>16</sup>.

## *Antidepressiva*

Tot op heden was er onzekerheid over de werkzaamheid van antidepressiva bij symptomen van depressie bij dementerenden. Een recente meta-analyse vindt dat antidepressiva effectief zijn en dat het gebruik ervan niet gepaard gaat met significant meer ongewenste effecten<sup>a</sup>. De resultaten moeten met enig voorbehoud bekeken worden, gezien het beperkte aantal studies, de korte studieduur en de kleine studiepopulaties. Grootschaliger onderzoek is in uitvoering.

- a. In deze meta-analyse werden slechts vijf RCT's geïncludeerd (n=165) die het gebruik van antidepressiva onderzochten bij personen met ziekte van Alzheimer die een depressieve episode doormaakten (volgens DSM-classificatie). De onderzochte antidepressiva waren sertraline, imipramine, clomipramine en fluoxetine in een toedieningsduur van 6 tot 12 weken. Respons op therapie werd gedefinieerd als een reductie van meer dan de helft van de score op een gestandaardiseerde depressieschaal; remissie werd gedefinieerd als een score van minder dan 8 op de Hamilton Depression Scale (of andere gevalideerde uitkomstmaat). In vergelijking met placebo was er een significant verhoogde respons op therapie (OR 2,32; 95% BI 1,04 tot 5,16) en remissie (OR 2,75; 95% BI 1,13 tot 6,65). Er werden geen significante verschillen vastgesteld op het vlak van cognitief functioneren, ongewenste effecten en studie-uitval<sup>17</sup>.

## **Is er nieuwe evidentie over de preventie van dementie?**

### *Niet-medicamenteus*

#### *Lichaamsbeweging*

Uit een RCT bleek een statistisch significant effect van regelmatige lichaamsbeweging op het cognitief functioneren bij ouderen met geheugenklachten<sup>a</sup>. Het verschil was waarschijnlijk niet klinisch relevant. De haalbaarheid van regelmatige fysieke activiteit bij ouderen met vaak belangrijke morbiditeit wordt in vraag gesteld.

- a. 170 Australische 50-plussers (gemiddelde leeftijd 68 jaar) met geheugenklachten, maar zonder dementie, namen deel aan deze studie. In de interventiegroep werden deelnemers aangespoord om minstens 150 minuten per week aan matig inspannende lichaamsbeweging zoals wandelen, aërobe training en lichte krachttraining te doen gedurende 6 maanden. In de controlegroep werd standaard educatie en begeleiding aangeboden. Bij het einde van de interventie en bij followup na 18 maanden zag men een significant verschil tussen beide groepen in het voordeel van de interventiegroep (verandering in ADAS-cog na 6 maanden: -0,26 punten in de interventiegroep tov +1,04 punten in de controlegroep (verschil -1,3 punten, 95% BI -2,38 tot -0,22); na 18 maanden: -0,73 punten in de interventiegroep tov -0,04 in de controlegroep (verschil -0,69 punten, p=0,04). Er werden geen noemenswaardige ongewenste effecten beschreven. Wel dient opgemerkt te worden dat de populatie relatief jong was en vrij van ernstige morbiditeit<sup>18</sup>.

### *Medicamenteus*

#### *Cholinesterase-inhibitoren*

Nieuwe gegevens over de cholinesterase-inhibitoren tonen geen preventief effect op cognitief verval bij personen met normaal of licht verminderd cognitief functioneren: in een recente gerandomiseerde studie kon geen verschil aangetoond worden met rivastigmine ten opzichte van placebo<sup>a</sup>.

- a. In deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT (1018 deelnemers, gemiddelde leeftijd 70 jaar, follow-up 3 tot 4 jaar) onderzocht men het effect van rivastigmine versus placebo op de tijd tot ontstaan van de ziekte van Alzheimer bij personen met lichte cognitieve beperking. 17,3% in de rivastigmine-groep en 21,4% in de placebogroep evolueerden naar ziekte van Alzheimer (HR 0,85; 95% BI 0,64 tot 1,12; niet significant). Er was evenmin een significant verschil tussen beide groepen op de secundaire uitkomstmaten (cognitieve testen, neuropsychiatrische testen, ADL). Er waren 2 tot 4 maal meer cholinerge ongewenste effecten met rivastigmine dan met placebo en de studie-uitval was hoger in de rivastigminegroep<sup>19</sup>.

### *Aspirine*

Een subgroepanalyse in een langetermijnstudie met acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie stelde geen winst vast ten opzichte van placebo voor wat betreft cognitieve achteruitgang<sup>a</sup>. Deze nieuwe gegevens bevestigen, samen met de eerdere resultaten van de Women's Health Study, dat er voor acetylsalicylzuur geen plaats is in de preventie van dementie.

- a. 3350 Schotse mannen en vrouwen tussen 50 en 75 jaar werden in deze studie gerandomiseerd naar acetylsalicylzuur (100 mg/dag) of placebo. Alle deelnemers ondergingen uitgebreide cognitieve testen bij het follow-up bezoek na 5 jaar. Primair eindpunt was een berekende algemene cognitieve score (op basis van de resultaten van een cognitieve testbatterij). Na 5 jaar zag men geen significante verschillen tussen beide groepen voor wat betreft de primaire uitkomst ( $p=0,83$ ). In een subgroep die ook bij aanvang van de studie uitgebreide cognitieve testen onderging ( $n=399$ ) werd na vijf jaar geen significante verbetering in cognitief functioneren vastgesteld in vergelijking met de beginwaarde. Er was een hoge studie-uitval en een beperkte therapietrouw<sup>20</sup>.

### *Statines*

Een prospectieve cohortstudie vond een beschermend effect van statines tegen het ontwikkelen van dementie<sup>a</sup>. Er zijn geen gegevens uit gerandomiseerde trials beschikbaar.

- a. In de SALSA-study (Sacramento Area Latino Study on Aging) werden 1.674 60-plussers, zonder dementie of cognitieve klachten bij aanvang van de studie, gevolgd gedurende 5 jaar. Het risico van ontwikkelen van dementie of cognitieve beperkingen was significant lager in de groep die een statine gebruikte (gecorrigeerde OR 0,52; 95% BI 0,34 tot 0,80). Verschillende factoren beperken de interpretatie van deze resultaten. Gebruik van statines was niet gerandomiseerd. Belangrijke verschillen tussen beide groepen zijn niet uitgesloten, daar het hier een niet-gerandomiseerd onderzoek betreft. Er was een hoge studie-uitval in de controlegroep<sup>21</sup>.

### *Geslachtshormonen*

Een Nederlandse studie bij oudere mannen met een laag-normale testosteronconcentratie vond geen gunstig effect van testosteron-supplementatie op het cognitief functioneren<sup>a</sup>. Ook bij postmenopauzale vrouwen heeft hormonale substitutietherapie (zowel monotherapie met oestrogenen als combinatietherapie) geen positief effect: in een Cochrane review kon een meta-analyse van 16 studies geen preventief effect van hormonale substitutietherapie aantonen op cognitieve achteruitgang<sup>b</sup>.

- a. In deze dubbelblinde RCT werden 237 gezonde mannen tussen 60 en 80 jaar met een laag-normale testosteron-concentratie gerandomiseerd naar ofwel testosteron-supplementatie (80 mg testosteron-undecanoaat tweemaal daags gedurende 6 maanden) ofwel placebo. Een testbatterij van 8 verschillende cognitieve testen werd gebruikt om de cognitieve functie te beoordelen. Daarnaast werd ook de invloed op andere verouderingssymptomen opgevolgd. Men observeerde een lichte verbetering van de scores op de cognitieve testen na 6 maanden, maar deze was gelijklopend in beide groepen. Ruim de helft van de deelnemers in beide groepen ondervond ongewenste effecten; het type en aantal ongewenste effecten verschilde niet significant tussen beide groepen<sup>22</sup>.
- b. In deze meta-analyse (16 geïncludeerde studies,  $n=10114$ ) toonde hormoonvervangende therapie bij postmenopauzale vrouwen geen preventief effect op cognitieve achteruitgang (gemeten met verschillende cognitieve testen). Noch monotherapie met oestrogenen alleen (OR voor cognitief verval tov placebo 1,34; 95% BI 0,95 tot 1,90), noch combinatietherapie (OR 1,05; 95% BI 0,72 tot 1,54) waren superieur aan placebo<sup>23</sup>.

### *Voedingssupplementen*

In de Physician's Health Study II vonden de onderzoekers geen significant effect van kortdurende (gemiddeld 1 jaar) inname van  $\beta$ -caroteen (pro-vitamine A). Langdurige inname (gemiddeld 18 jaar) ging wel gepaard met een significant betere score op cognitieve testen<sup>a</sup>. Bij ouderen toonde visolie in een recente RCT geen preventief effect op cognitief functioneren<sup>b</sup>.

- a. De deelnemers van de eerste Physician's Health Study (langlopende trial ter evaluatie van het effect van aspirine en  $\beta$ -caroteen op hart- en vaatziekten en kanker) werden uitgenodigd deel te nemen aan de Physician's Health Trial II met cognitieve substudie. Zij bleven geblindeerd en namen hun oorspronkelijke studiemedicatie verder of opnieuw. Nieuw gerecruiteerde deelnemers werden gerandomiseerd naar  $\beta$ -caroteen (50 mg om de twee dagen) of placebo. Alle deelnemers aan de cognitieve substudie waren bij het begin van de studie 65 jaar of ouder en vrij van belangrijke

comorbiditeit. Verschillende cognitieve testen werden samengebracht in een globale score (berekend door normalisatie van de scores van de afzonderlijke testen naar z- scores; hiervan werd het gemiddelde genomen). Over de gehele studipopulatie (n=5956) zag men met  $\beta$ -caroteen een licht betere cognitieve functie dan met placebo (gemiddeld verschil in z-score voor de globale score: 0,028; 95% BI -0,01 tot 0,06 (p=0,12); gemiddeld verschil voor verbaal geheugen: 0,037; 95% BI 0,00 tot 0,07 (p=0,049)). In de nieuw gerecruteerde groep met gemiddeld 1 jaar  $\beta$ -caroteen gebruik (n=1904) zag men geen significante verschillen. Bij de oorspronkelijke deelnemers, met een gemiddeld  $\beta$ -caroteen gebruik van 18 jaar (n=4502) zag men significant betere scores op de cognitieve tests (gemiddeld verschil in z-score voor globale score tov placebo: 0,047; 95% BI 0,00 tot 0,09 (p=0,03); gemiddeld verschil voor verbaal geheugen: 0,063; 95% BI 0,02 tot 0,11 (p=0,007)). Een ruime subset onderging een jaar later nogmaals cognitieve testing. De waargenomen verschillen waren niet meer statistisch significant, wat de uiteindelijke interpretatie van de resultaten van deze studie fel bemoeilijkt. Onvermijdelijk heeft de inclusie op vrijwillige basis van deelnemers uit de eerste PHS-studie voor een belangrijke selectiebias gezorgd. Daarnaast rijst de vraag of langdurige supplementatie met  $\beta$ -caroteen wel veilig is<sup>24</sup>.

- b. In deze dubbelblinde RCT werden 302 65-plussers met een MMSE van 21/30 of meer gerandomiseerd naar een hooggedoseerd visoliepreparaat (1800 mg/dag), een laaggedoseerd preparaat (400 mg/dag) of placebo. Na 26 weken werden er geen significante verschillen in scores op de cognitieve testen gezien tussen de drie groepen. Er zijn momenteel geen gegevens uit gerandomiseerd onderzoek van langere duur met visoliepreparaten<sup>25</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Uit een Franse analyse van spontane meldingen van ongewenste effecten met de anti-Alzheimermiddelen blijkt dat deze veelal het gevolg zijn van een interactie<sup>2</sup>. Naast de reeds in de Transparantiefiche vermelde interacties, worden ook nog volgende interacties beschreven

- Hoger risico van verlenging van het QT-interval bij middelen die het QT-interval reeds verlengen
- Verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten met antipsychotica
- Toename van de plasmaconcentratie van donepezil en galantamine, met een toename van het risico van ongewenste effecten door CYP2D6- en CYP3A4-inhibitoren.
- Voor alle anti-Alzheimermiddelen geldt dat het risico van convulsies verhoogd is bij associatie met middelen die de convulsiedrempel verlagen.

## Referenties

1. Anonymous. Syndromes démentiels: des psychotropes ou d'autres médicaments. Rev Prescrire 2007; 27: 832.
2. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Mededeling van centrum voor geneesmiddelenbewaking: Interacties met de anti-Alzheimermiddelen. Folia Pharmacotherapeutica 2008; 35: 54.
3. Forbes D, Forbes S, Morgan DG et al. Physical activity programs for persons with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub2.
4. Warner J. Review: Psychological interventions for caregivers of people with dementia. EBMH 2008; 11: 53. Commenary on: Selwood A, Johnston K, Katona C et al. Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia. J Affect Disord 2007; 101: 75-89.
5. Raina P, Santaguida P, Ismaila A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical guideline practice. Ann Intern Med 2008; 148: 379-97.
6. Qaseem A, Snow V, Cross T et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2008; 148: 370-378. Besproken in: Voelker R. Guideline: dementia drugs' benefits uncertain.

JAMA 2008; 299 (15): 1763 en Saitz R. Pharmacological treatment of dementia. Journal Watch General Medicine March 25, 2008.

7. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008; 372: 207-15. Met editoriaal in: Anonymous. This unremembered state. Lancet 2008; 372: 177 en commentaar in Burns A, Jacoby R. Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication. Lancet 2008; 372: 179-180. Besproken in: Soloway B. Old antihistaminic could improve symptoms in Alzheimer patients. Journal Watch General Medicine July 31, 2008 en Silver J. New possibilities for treating Alzheimer Disease. Journal Watch Psychiatry September 8, 2008.

8. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Berichten in de pers over een "wondermiddel" tegen de ziekte van Alzheimer: terughoudendheid is geboden. Goed om weten 18.04.08. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

9. Li J, Wu HM, Zhou RL et al. Huperzine A for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005592. DOI: 10.1002/14651858.CD005592.pub2.

10. [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics\\_conventional.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm), bezocht op 19 juni 2008. Besproken in: Anonymous. Waarschuwing van de FDA over verhoogde mortaliteit met alle antipsychotica bij gebruik bij demente patiënten. Goed om weten 20.06.08. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

11. Kuehn BM. FDA: Antipsychotics: Risky for the elderly. JAMA 2008; 300: 379-80.

12. Verduijn MM, Bijl D. Antipsychotica bij aan dementie gerelateerde psychose. Geneesmiddelenbulletin 2008; 42: 76-7.

13. Anonymous. Demenz: sterblichkeit unter allen neuroleptika erhöht. Arznei-telegramm 2008; 39: 80.

14. Rochon PA, Normand SL, Gomes T et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. Arch Intern Med 2008;168: 1090-6. Besproken in: Roy-Byrne P. Rapid serious adverse events with antipsychotics in dementia. Journal Watch Psychiatry June 23, 2008, MeReC Rapid Review June 24, 2008 en MeReC Monthly No. 6, September 2008.

15. Yager J. Limited effectiveness of atypical antipsychotics in Alzheimer disease. Journal Watch Psychiatry August 2008. Bespreking van: Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. Am J Psychiatry 2008;165: 844-54. Met editoriaal in Schultz SK. Atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: effectiveness versus expectations. Am J Psychiatry 2008; 165 (7): 787-9.

16. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007; 357: 1382-1392. Met editoriaal in Yaffe K. Treatment of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. N Engl J Med 2007; 357: 1441-1443. Besproken in: van Reekum R. Donepezil was no better than placebo for agitation in patients with Alzheimer disease. ACP Journal Club 2008; 148: 33, Dubovsky S. Cholinesterase inhibitors for agitation? Not so fast. Journal Watch Psychiatry December 2007, Friedman JH. Treating agitation in Alzheimer disease. Journal Watch Neurology December 2007, Brett AS. Does donepezil control agitation in Alzheimer patients? Journal Watch General Medicine October 2007, Agitation dans la maladie d'Alzheimer: le donépézil inutile. La Rev Prescrire 2008; 28: 453, Pelosi A. Donepezil is no more effective than placebo for agitation in people with Alzheimer's disease. EBMH 2008; 11: 84 en Anonymoius. Donepezil ist unwirksam zur Behandlung von Agitiertheit bei Alzheimer-Demenz. Arzneimittelbrief 2008; 42: 12-13.

17. Lyketsos C. Review: antidepressants improve depression in people with Alzheimer's disease. Evid Based Ment Health 2007; 10: 115. Bespreking van: Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Can J Psychiatry 2007; 52: 248-55.

18. Lautenschlager LT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function of older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2008; 300: 1027-1037. Met editoriaal in Larson EB. Physical activity for older adults at risk for Alzheimer disease. JAMA 2008; 300: 1077-1079.

19. Vermeire E. Kan rivastigmine de ziekte van Alzheimer voorkomen. *Minerva* 2008; 7: 26-27. Comment on: Feldmann HH, Ferris S, Winblad B et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 501-12.
20. Price JF, Stewart MC, Deary IJ et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 554-557. Met editoriaal in Eikelboom JW, O'Donnell M. Using aspirin to prevent cognitive decline is not effective in asymptomatic adults. *BMJ* 2008; 337: 525-526.
21. Gore JM. Statins and cognitive impairment. *Journal Watch Cardiology* July 28, 2008. Bespreking van: Cramer C, Haan MN, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurol* 2008; 71: 344-350. Bespreking in: *NeLM, NHS Choices "Behind the Headlines"*. July 30, 2008.
22. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition and other parameters in older men: a randomised controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 39-52. Besproken in Hoogervorst E. Testosterone supplementation did not prevent cognitive decline or increase bone mineral density in older men. *EBM* 2008; 13: 71 en *ACP Journal Club* 2008; 148: JC3-4.
23. Lethaby A, Hoogervorst E, Richards M et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003122. DOI 10.1002/14651858.CD003122.pub2.
24. Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ. A randomised trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2184-2190. Met editoriaal in Yaffe K. Antioxidants and prevention of cognitive decline. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2167-2168.
25. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized controlled trial. *Neurology* 2008; 71: 430-438. Abstract vermeld in *Minerva*. *BMJ* 2008; 337:642.

# Geneesmiddelen bij dementie

Juli 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van september 2006 plus alle informatie uit de update van januari 2008. **Wat uit de update overgenomen werd, is in kleur gemarkeerd.**

## Inhoud

---

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie.....	4
2. Natuurlijk verloop - Doelstelling van de behandeling.....	4
3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?.....	5
4. Behandeling van het dementiële syndroom.....	6
4.1. Niet-medicamenteuze behandeling.....	6
4.2. Medicamenteuze behandeling.....	7
5. Behandeling van gedragsproblemen bij dementie.....	14
5.1. Niet-medicamenteuze behandeling.....	14
5.2. Medicamenteuze behandeling.....	15
6. Preventie van dementie.....	18
7. Indicaties en terugbetalingsvoorwaarden van de geregistreerde geneesmiddelen.....	20
8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties.....	21
9. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij dementie.....	22
Referenties.....	24

### Kernboodschappen

- Het wisselend verloop van dementie maakt dat observaties uit niet-dubbelblinde studies weinig betrouwbaar zijn.
- De niet-medicamenteuze aanpak van patiënten met dementie werd onvoldoende bestudeerd in gecontroleerde omstandigheden, en het effect ervan inschatten is moeilijk.
- Voor de cholinesterase-inhibitoren en voor memantine werd een beperkte, tijdelijke winst op de cognitieve functies vastgesteld bij een klein deel van de patiënten: welke patiënten zullen reageren is onvoorspelbaar. Voor Ginkgo biloba is er nood aan meer studies met een strikte methodologie. Voor de oudere producten bestaat geen rigoureuus onderzoek.
- De aanpak van gedragsstoornissen bij dementie is belangrijk maar onvoldoende bestudeerd. Voor neuroleptica bestaan kortetermijnstudies; er is wel groeiende ongerustheid omtrent oversterfte bij demente bejaarden die met neuroleptica behandeld worden.
- Voor geen enkele maatregel is een preventief effect tegenover dementie bewezen.

*De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

## Samenvatting en conclusies

Dementie treft een steeds groter deel van onze verouderende bevolking: meer dan 1 op 20 van de 65-plussers, zelfs ongeveer 1 op 3 bij 90-plussers. Naast de persoonlijke en familiale problematiek is er ook een toenemend maatschappelijk impact doordat een dure residentiële opvang vaak onvermijdelijk is. Omwille van het uitermate schommelend verloop van dementie is gecontroleerd onderzoek in dubbelblinde condities noodzakelijk, om zicht te krijgen op de reële invloed van eender welke interventie.

Niet-medicamenteuze aanpak werd onvoldoende onderzocht. Het is niet duidelijk of actieve ondersteuning van de demente patiënt en zijn omgeving institutionalisering kan uitstellen.

Binnen het medicamenteus gebied zijn alleen de cholinesterase-inhibitoren en memantine voldoende bestudeerd. Omtrent hun veiligheid op termijn is nog maar zeer weinig bekend.

Bij ongeveer 10% van de patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer kunnen de *cholinesterase-inhibitoren* de cognitieve achteruitgang (kortetermijngeheugen, oriëntatie,...) tijdelijk verbeteren, met behoud van het algemene functioneren. Wie zal reageren op de behandeling blijft onmogelijk te voorspellen. Hoe relevant de geziene verbetering is voor de levenskwaliteit van de patiënt en zijn familie is evenmin duidelijk: het gaat vaak over een kleine verbetering op een uitgebreide evaluatieschaal. De drie in België beschikbare cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine en rivastigmine) lijken weinig van elkaar te verschillen qua doeltreffendheid. Er is geen goed uitgevoerd vergelijkend onderzoek tussen deze producten.

De beschikbare resultaten met *memantine* tonen geen groter effect dan de cholinesterase-inhibitoren. Er zouden minder ongewenste effecten optreden dan bij cholinesterase-inhibitoren maar rechtstreeks vergelijkend onderzoek ontbreekt.

In de meeste studies met *Ginkgo biloba* extract zijn patiënten met teveel verschillende ziektebeelden geïncludeerd om een beeld te krijgen van de werkzaamheid; er is vooral nood aan studies met een strikte methodologie.

De oudere producten *co-dergocrine* en *piracetam* zijn onvoldoende rigoureuus onderzocht om een duidelijk beeld te krijgen van hun effect. Voor *cinnarizine* lijkt gecontroleerd onderzoek helemaal te ontbreken. Het beperkt effect, maar vooral de korte duur van de verbetering maken dat *selegiline* geen plaats heeft.

Hulpverleners kunnen alleen proberen met patiënt en familie de mogelijke cognitieve verbetering zorgvuldig af te wegen tegen het creëren van valse verwachtingen. Ook de ongewenste effecten van medicatie, de grote kost en de last van investigaties moeten in rekening genomen worden.

Voor vasculaire dementie zijn nog maar enkele studies met cholinesterase-inhibitoren en memantine gepubliceerd; het effect is niet eenduidig en de mogelijkheid bestaat dat in deze populatie meer ongewenste effecten optreden. Voor dementie met Lewy bodies bestaat op dit ogenblik onvoldoende duidelijkheid bij gebrek aan studies.

Voorlopig moet men zich vaak beperken tot de aanpak van gedragsproblemen gebonden aan dementie. Cholinesterase-inhibitoren en memantine werden hiervoor bestudeerd; hun effect is niet eenduidig. Neuroleptica schijnen enig effect te hebben, maar ook hierover is meer onderzoek noodzakelijk (productkeuze, optimale behandelingsduur, dosering, welke patiënten). Er bestaat toenemende bezorgdheid omtrent de mogelijke oversterfte bij patiënten die neuroleptica kregen in het kader van gedragsproblemen gebonden aan dementie. Voorlopig is er geen plaats voor anti-epileptica en antidepressiva.

Op dit ogenblik is er onvoldoende zekerheid om eender welke preventieve behandeling te starten. Of cholinesterase-inhibitoren de evolutie naar dementie remmen bij milde geheugenstoornissen, moet verder onderzocht worden gezien de tegenstrijdige gegevens. De preventieve werking van oestrogenen, NSAID en anti-oxidantia die gesuggereerd wordt in epidemiologische studies, kon niet bevestigd worden in gecontroleerd onderzoek.

Concluderend moeten we vaststellen dat ondanks het feit dat de problematiek van dementie de komende jaren steeds belangrijker zal worden, we nog heel ver staan van de mogelijkheid om het dementieel proces te genezen of zelfs substantieel af te remmen.

Deze Transparantiefiche is een grondig herwerkte versie van de Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij dementie" van maart 2003.

De teksten omtrent niet-medicamenteuze behandeling en omtrent medicamenteuze behandeling met cholinesterase-inhibitoren, memantine en Ginkgo biloba werden aangevuld in functie van de meest recente gegevens.

Ook de hoofdstukken over behandeling van gedragsproblemen en preventie van dementie werden grondig herwerkt.

In hoofdstuk 7 werd informatie over de terugbetalingsvoorwaarden toegevoegd. De prijsvergelijkingstabel is aangepast aan de nieuwe gegevens.

Het RIZIV organiseerde in november 2005 een consensusconferentie rond dementie die resulteerde in een aantal conclusies van de consensusjury die werden toegezonden samen met de Folia Pharmacotherapeutica van juli 2006. De Transparantiefiche geeft geen adviezen en beperkt zich tot een systematisch overzicht van de objectieve literatuurgegevens over de therapie. Ze kan als aanvulling gebruikt worden bij het verslag van de consensusconferentie.

## 1. Definitie en epidemiologie

Dementie wordt gekenmerkt door een chronische, globale en onomkeerbare beschadiging van de hersenfunctie<sup>1</sup>.

De *ziekte van Alzheimer* heeft een sluipende aanvang en wordt gekenmerkt door progressief toenemende geheugenstoornissen en stoornissen in taal, ruimtelijke oriëntatie en uitvoerende functies (zoals de mogelijkheid om beslissingen te nemen of complexe taken uit te voeren). Leeftijd en familiaal voorkomen zijn belangrijke risicofactoren<sup>2</sup>. Ook hoofdletsels en cardiovasculaire risicofactoren verhogen wellicht het risico<sup>1</sup>.

Bij *vasculaire dementie* of *multi-infarctdementie* treedt als resultaat van cerebrale arteriële occlusie een trapsgewijze achteruitgang van de uitvoerende functies op, met of zonder taal- en motorische dysfunctie. Vaak blijkt dat zowel kenmerken van de ziekte van Alzheimer als deze van vasculaire dementie bestaan, wat men als 'mengvorm' omschrijft. Vasculaire dementie is gerelateerd aan cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie en diabetes<sup>1</sup>.

*Dementie met Lewy bodies* wordt gekenmerkt door sterk wisselende aandacht, parkinsonverschijnselen en visuele hallucinaties<sup>1,3</sup>. Ook een uitgesproken overgevoeligheid voor neuroleptica wordt vermeld<sup>4</sup>.

Behalve voor sommige familiale vormen, is dementie zeldzaam vóór de leeftijd van 60 jaar. Clinical Evidence vermeldt dat ongeveer 6% van de mensen ouder dan 65 jaar en 30% van de mensen ouder dan 90 jaar één of andere vorm van dementie heeft<sup>1</sup>. In een Belgische retrospectieve studie in de huisartspraktijk bij 2.234 thuiswonende 65-plussers, is een prevalentie van 11% gevonden<sup>5</sup>. Men schat dat de *ziekte van Alzheimer* tussen de 35% en de 50% van alle dementiesyndromen uitmaakt<sup>1</sup>. Voor *vasculaire dementie* (inclusief de mengvorm) worden dezelfde percentages vermeld<sup>1</sup>. Het aandeel van *dementie met Lewy bodies* zou tot 20% van alle dementiesyndromen bedragen<sup>1</sup>.

## 2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

De *ziekte van Alzheimer* wordt gewoonlijk gekenmerkt door een sluipend begin en een langzame achteruitgang<sup>1</sup>. De vroege fase wordt gekenmerkt door stoornissen in het geheugen en de andere cognitieve functies. In een latere fase treedt verstoring op van hogere mentale functies zoals oriëntatie, begrip, taal en beoordelingsvermogen, en verandert ook de persoonlijkheid. Motoriek en spraak worden zeer laattijdig aangetast.

In vergelijking met de ziekte van Alzheimer kent *vasculaire dementie* een meer plotse aanvang en een meestal trapsgewijze progressie. Meer en meer blijkt echter dat ook bij mensen met multipelle vasculaire letsels een langzaam progressief verloop kan gezien worden.

De gemiddelde levensverwachting na diagnosestelling is 5 tot 6 jaar voor patiënten met de *ziekte van Alzheimer*. Voor patiënten met *dementie met Lewy bodies* is dit ongeveer 6 jaar<sup>1</sup>. Voor patiënten met *vasculaire dementie* bestaan geen betrouwbare gegevens over de levensverwachting<sup>1</sup>.

Aangezien er geen geneesmiddelen zijn die leiden tot genezing of substantiële afremming van de ziekte<sup>2</sup>, beperkt de doelstelling van de behandeling zich tot<sup>1</sup> het verbeteren van de cognitieve functies, het verminderen van gedragsproblemen en psychiatrische symptomen zoals dolen, agressie, angst, depressie en psychose, het verbeteren van de levenskwaliteit zowel van de patiënt zelf als van de personen in zijn omgeving, en dit alles met een minimum aan ongewenste effecten.

Naast deze in Clinical Evidence vermelde doelstellingen, is uiteraard ook het verbeteren van de activiteiten in het dagelijkse leven belangrijk.

### 3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

De meest relevante eindpunten zijn de levenskwaliteit van de patiënt en zijn verzorgers en het uitstellen van opname in een instelling. Deze eindpunten zijn weinig of niet bestudeerd. In de geraadpleegde literatuur wordt een verscheidenheid aan meetinstrumenten gebruikt om de evolutie van de patiënt te evalueren. Hieronder worden de meest frequent gebruikte kort toegelicht<sup>1,3,6</sup>.

- De ADAS-cog is een onderdeel van de 'Alzheimer's Disease Assessment Scale' (ADAS). De ADAS-cog test cognitieve functies zoals geheugen, oriëntatie, taal, visuoconstructie (het natekenen van afgebeelde voorwerpen) en praxis. De score kan variëren van 0 tot 70, en een hogere score betekent slechter cognitief functioneren. Een verandering van 7 punten op deze schaal wordt aanzien als klinisch belangrijk<sup>1</sup>. De ADAS-noncog is het onderdeel van de ADAS dat neuropsychiatrische symptomen meet; de score kan variëren tussen 0 en 50.
- De 'Mini Mental State Examination' (MMSE) wordt vaak gebruikt om de ernst van de dementie bij de aanvang van een studie in te schatten. De MMSE-score kan variëren van 0 tot 30, en een hogere score betekent beter cognitief functioneren. De afkappunten om patiënten in te delen op basis van ernst (lichte, matig ernstige, of ernstige dementie) variëren naargelang de studie. Het gebruik van de MMSE als screeningsmethode in de oudere populatie wordt in vraag gesteld. Ook als instrument om de werkzaamheid van een behandeling te evalueren lijkt de schaal niet erg bruikbaar, hoewel dit in een aantal studies gebeurt.
- Schalen zoals de 'Activities of Daily Living' (ADL), de 'Instrumental Activities of Daily Living' (IADL), de 'Progressive Deterioration Scale' (PDS) en de 'Disability Assessment in Dementia' (DAD), meten in welke mate de patiënt nog in staat is de activiteiten in het dagelijkse leven uit te voeren. In België gebruikt men vaak de Katz-schaal voor de basale ADL (zoals zich wassen, zich aankleden en eten) en de Lawton-schaal voor de instrumentele ADL (zoals winkelen en gebruik van de telefoon).
- De 'Clinician Interview-Based Impression of Change with caregiver input scale' (CIBIC-plus) geeft het oordeel weer van de behandelende arts over de evolutie van de patiënt, rekening houdend met de informatie van de verzorger. De score kan variëren van 1 (duidelijke verbetering) over 4 (geen verandering) tot 7 (duidelijke verslechtering).
- De 'Global Deterioration Scale' (GDS) geeft het globaal oordeel van de arts weer over de ernst van de dementie, met een score van 1 (normaal) tot 7 (zeer ernstige dementie).
- De Gottfries-Brane-Steen (GBS) schaal beoordeelt de patiënt op vier domeinen, m.n. de intellectuele functie, de motorische functie, de emotionele functie en het gedrag.
- De 'Neuropsychiatric Inventory' (NPI) meet de frequentie en de ernst van gedragsproblemen. De maximumscore bedraagt 144. Hoe hoger de score, hoe meer gedragsproblemen.
- De 'Severe Impairment Battery' (SIB) beoordeelt het cognitieve functioneren bij patiënten met matig ernstige tot ernstige ziekte van Alzheimer. De score varieert van 0 tot 100; een hogere score betekent beter cognitief functioneren.

NB: de MMSE, ADAS-cog, Katz-schaal (ADL), Lawton-schaal (IADL), GDS en NPI worden in België gebruikt in het kader van de aanvraag tot terugbetaling.

Andere meetinstrumenten, zoals de DSM-IV en de CAMDEX, worden uitsluitend gebruikt om de diagnose van dementie te stellen. De bespreking van de diagnostiek valt echter buiten het bestek van deze Transparantiefiche.

## 4. Behandeling van het dementiële syndroom

In de geraadpleegde bronnen worden de hieronder opgesomde behandelingen vermeld. Dit betekent niet dat voor al deze behandelingen de werkzaamheid bij dementie aangetoond werd.

Niet-medicamenteus	Medicamenteus
<ul style="list-style-type: none"><li>Actieve ondersteuning</li><li>Specifieke therapieën<ul style="list-style-type: none"><li>oriëntering in de realiteit</li><li>cognitieve stimulatietherapie</li><li>reminiscentietherapie</li><li>validatietherapie</li><li>snoezelen</li><li>muziektherapie</li><li>cognitieve rehabilitatie</li><li>oefentherapie</li><li>bezigheidstherapie</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>cholinesterase-inhibitoren</li><li>memantine</li><li>Ginkgo biloba</li><li>varia</li></ul>

### 4.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Actieve ondersteuning van de demente patiënt en zijn omgeving kan een positief effect hebben op het functioneren. Er is meer onderzoek nodig om te kunnen stellen dat dergelijke ondersteuning ook de opname in een instelling kan uitstellen. Van de specifieke niet-medicamenteuze therapieën is alleen voor oriëntering in de realiteit het effect voldoende aangetoond.

#### Actieve ondersteuning van de patiënt en zijn omgeving

Actieve ondersteuning van de demente patiënt en zijn omgeving kan een positief effect hebben op het functioneren van de betrokkenen. Er is meer onderzoek nodig om te kunnen stellen dat dergelijke ondersteuning ook de opname in een instelling kan uitstellen<sup>a</sup>.

- a. In een studie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer van wie de echtgenoten ondersteuning en voorlichting kregen in de vorm van 'counseling' sessies, wekelijkse ondersteunende groepsessies en permanente bereikbaarheid van de consulent, bedroeg het uitstel van opname in een verzorgingstehuis 11 maanden (mediaan)<sup>7</sup>.

In een andere studie leidde ondersteuning van patiënten met dementie en hun verzorgers in de eerste maanden van de interventie tot minder institutionalisering dan de gangbare zorgverstrekking. Dit effect verminderde echter over de tijd en was na 2 jaar verdwenen<sup>8</sup>.

Een oefenprogramma (min. 30 minuten per dag fysieke oefeningen) bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, gecombineerd met een opleiding voor de mantelzorgers in de aanpak van gedragsproblemen, had zowel op korte termijn (3 maanden) als op lange termijn (24 maanden) een positieve invloed op het functioneren, de fysieke gezondheid en de mobiliteit van de patiënten<sup>9</sup>. In de eerste drie maanden was de therapietrouw goed, maar nadien viel een groot aantal patiënten uit. Het aantal opnames in een instelling na 24 maanden was niet verminderd (68% versus 67% in de controlegroep). De reden voor opname was echter verschillend (meer opnames wegens ziekte of overlijden van de mantelzorgers in de behandelde groep versus meer opnames wegens gedragsproblemen in de controlegroep), waardoor de resultaten mogelijk vertekend zijn<sup>10</sup>.

In nog een andere studie bestond het ondersteunend programma bij 408 patiënten met dementie en hun mantelzorgers uit een regelmatige bevraging en het helpen bij het verkrijgen van de gewenste dienstverlening gedurende 18 maanden. De gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit van de demente patiënt (maar niet die van de verzorger(s)) verbeterde in vergelijking met de controlegroep die gangbare zorg kreeg, en richtlijnen werden beter opgevolgd. Er werd niet nagegaan of het programma de opname in een instelling kon uitstellen<sup>98</sup>.

Tenslotte werd ondersteuning van 642 mantelzorgers d.m.v. regelmatige thuisbezoeken en telefoonsessies gedurende zes maanden vergeleken met een controlegroep die enkel twee korte telefoongesprekken kreeg. De mantelzorgers in de interventiegroep beleefden significant meer verbetering van hun levenskwaliteit en depressies kwamen minder voor dan in de controlegroep (12,6% vs. 22,7%). Opname in een instelling kon niet uitgesteld worden, maar de periode van zes maanden was mogelijk te kort om dit te kunnen onderzoeken<sup>99</sup>.

## Specifieke therapieën

Oriëntering in de realiteit houdt in dat de patiënt informatie aangeboden krijgt die zo ontworpen is, dat de persoon geheroriënteerd wordt in tijd, plaats en sociale omgeving (bijv. een bord dat details geeft van dag, datum en seizoen). Dergelijke therapie verbeterde het cognitieve functioneren en het gedrag bij patiënten met dementie (meta-analyse met 6 studies en 125 patiënten)<sup>1</sup>.

Een gerandomiseerde studie over cognitieve stimulatietherapie (met o.a. oriëntering in de realiteit) bij patiënten met milde tot matig ernstige dementie, stelde een positief effect vast op de cognitie en de levenskwaliteit, maar niet op andere uitkomsten (communicatie, gedrag, globaal functioneren, depressie en angst)<sup>11</sup>. Reminiscentietherapie steunt op het langetermijngeheugen en moedigt de patiënt aan om over het verleden te vertellen om zo vroegere ervaringen in het bewustzijn te brengen. Validatietherapie is een therapie om te communiceren met de patiënt. Door middel van empathie wordt getracht om binnen te treden in de innerlijke wereld van de demente patiënt. Bij snoezelen worden sensorische stimuli aangeboden om de zintuigen van de demente patiënt te stimuleren. Voor geen van deze drie therapieën konden meta-analyses van gerandomiseerde studies een effect aantonen bij patiënten met dementie<sup>1,12</sup>.

Voor muziektherapie is enkel een effect aangetoond in methodologisch zwakke studies<sup>1</sup>.

In België passen sommige centra cognitieve rehabilitatie toe. Hierbij worden de cognitieve reserves van de demente patiënt aangesproken om zijn dagelijkse functioneren te verbeteren. Er wordt een neuropsychologische analyse gemaakt van de problemen die de patiënt ondervindt bij het uitvoeren van voor hem belangrijke taken, waarna een geïndividualiseerde therapie opgestart wordt. Er werden in de geraadpleegde bronnen geen gecontroleerde studies teruggevonden over cognitieve rehabilitatie, maar de klinische ervaringen van sommige neurologen en neuropsychiaters zijn positief.

Gerandomiseerd onderzoek toont ook goede resultaten met oefentherapie en bezigheidstherapie<sup>a</sup>. Meer studies zijn nodig, onder meer vanwege de kostprijs van dergelijke therapieën en de onduidelijkheid van het effect op de opname in een instelling<sup>100</sup>.

a. Een jaar oefentherapie kon in 1 RCT bij 134 rusthuispatiënten met de ziekte van Alzheimer de achteruitgang van het dagelijks functioneren vertragen, maar de klinische relevantie van het effect is onduidelijk: daling van de Katz score (range 0-6) van 0,6 in de interventiegroep versus 0,9 in de controlegroep,  $p=0,02$ . Er werd niet onderzocht of dit ook de werkbelasting van het personeel verminderde<sup>101</sup>.

Twaalf weken bezigheidstherapie gaf in een RCT bij 135 thuiswonende patiënten met milde tot matige dementie minder achteruitgang in het dagelijkse functioneren dan gewone zorg<sup>102</sup>. Gezien de hoge kost van dergelijke therapie moet verder onderzocht worden of het effect behouden blijft op lange termijn, wat het effect is bij een gevorderd stadium van dementie, en of opname in een instelling ermee kan uitgesteld worden<sup>100</sup>.

## 4.2. Medicamenteuze behandeling

### 4.2.1. Werkzaamheid van geneesmiddelen versus placebo

Cholinesterase-inhibitoren kunnen bij ca. 10% van de patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer het cognitieve functioneren (kortetermijngeheugen, oriëntatie) tijdelijk verbeteren, met behoud van het algemene functioneren. Het is echter onduidelijk welk type patiënt zal reageren en hoe relevant deze winst is voor de levenskwaliteit van de patiënt en zijn familie. Evenmin is aangetoond dat deze geneesmiddelen de opname in een instelling kunnen uitstellen. De eventuele winst moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten en de kost van de medicatie en de bijhorende onderzoeken. De werkzaamheid van cholinesterase-inhibitoren bij patiënten met ernstige ziekte van Alzheimer of bij andere vormen van dementie is onvoldoende onderbouwd.

Memantine heeft een positief effect op het cognitieve functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of met vasculaire dementie, maar de klinische relevantie hiervan kan in vraag gesteld worden. Memantine wordt goed verdragen.

Ginkgo biloba heeft volgens de beschikbare studies een bescheiden effect op het cognitieve functioneren bij patiënten met cognitieve stoornissen of dementie. Studies die uitsluitend bij patiënten met de ziekte van Alzheimer uitgevoerd zijn, kunnen dit effect niet bevestigen.

De oudere producten co-dergocrine en piracetam zijn onvoldoende rigoreus onderzocht om een duidelijk beeld te krijgen van hun werkzaamheid. Voor cinnarizine lijkt goed onderzoek helemaal te ontbreken.

#### ◆ CHOLINESTERASE-INHIBITOREN

Bij de studies die de werkzaamheid van *cholinesterase-inhibitoren* onderzochten, dient men rekening te houden met een aantal methodologische opmerkingen.

- Het meeste onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met *lichte tot matig ernstige* (beoordeeld op basis van de MMSE) *ziekte van Alzheimer*<sup>1,13</sup>.
- Weinig studies zijn uitgevoerd in de eerste lijn<sup>1</sup>.
- De duur van de interventie bedraagt in de meeste studies 6 maanden of minder. Dit is relatief kort als men weet dat de ziekte van Alzheimer vanaf de eerste symptomen tot het overlijden van de patiënt in doorsnee 8 jaar duurt<sup>14</sup>.
- De gegevens over het effect op langere termijn en de gevolgen van het stopzetten van de behandeling zijn beperkt<sup>13</sup>.
- De meeste studies spitsen zich toe op de evolutie van de cognitieve functies, in de regel gemeten met de ADAS-cog. De klinische relevantie van een statistisch significante verbetering van de cognitieve functies is onduidelijk<sup>13</sup>. Het Europese 'Committee for Medicinal Products for Human Use' (CHMP, een wetenschappelijk orgaan van de EMEA, d.w.z. het Europees agentschap ter beoordeling van geneesmiddelen) definieert therapeutisch succes bij behandeling met een cholinesterase-inhibitor als volgt<sup>15,3</sup>: tenminste 4 punten vermindering op de ADAS-cog, zonder gelijktijdige achteruitgang volgens een globale beoordeling door de behandelende arts, en zonder achteruitgang volgens een schaal die het dagelijkse functioneren meet. Dezelfde criteria worden gehanteerd door experts van de Amerikaanse 'Food and Drug Administration'<sup>15</sup>. De wetenschappelijke basis voor het aanbevelen van cholinesterase-inhibitoren bij de *ziekte van Alzheimer* kan volgens sommigen in vraag gesteld worden, vanwege de minimale winst op de gebruikte schalen en de lage methodologische kwaliteit van de RCT's<sup>a</sup>.
- In een aantal studies is het effect mogelijk overschat als gevolg van de gekozen analyse, vooral wanneer er meer uitval is van patiënten in de interventiegroep dan in de placebogroep: bij uitval van de patiënt wordt de laatst beschikbare evaluatie genomen, die reeds enkele maanden eerder kan uitgevoerd zijn; hierdoor houdt men geen rekening met de verdere achteruitgang van de patiënt (de 'last observation carried forward' of LOCF analyse)<sup>1</sup>. Een andere analyse die soms gebruikt wordt in de studies, is de 'completer' analyse, waarbij alleen de patiënten die de behandeling voltooid hebben in rekening genomen worden. Dit is een mogelijke bron van vertekening doordat de patiënten die de behandeling niet voltooiën een ander profiel hebben. De meest correcte analyse is de 'intention to treat', waarbij alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling voltooid hebben.
- Er is weinig geweten over het profiel van de patiënten die goed reageren op de medicatie bij de testen (ongeveer 10%) en het vooraf identificeren van de 'responders' is niet mogelijk<sup>13,16,17</sup>.
- De veiligheid van cholinesterase-inhibitoren op lange termijn (meer dan 1 jaar) is slechts in één dubbelblinde studie bestudeerd.
- Er is weinig geweten over het effect op de gedragsproblemen (zie rubriek 5.2). Over het uitstel van opname in een instelling bestaan tot nu toe weinig gegevens uit gecontroleerd onderzoek.
- Cholinesterase-inhibitoren hebben een effect op het cognitieve functioneren (en mogelijk ook op het gedrag) van sommige patiënten, maar de klinische relevantie van dit effect lijkt beperkt<sup>18</sup>. Uitkomsten die vermoedelijk van groter belang zijn voor de patiënt met dementie en voor zijn verzorgers, zoals de levenskwaliteit en het dagelijkse functioneren, zijn weinig onderzocht. Het effect op de tijdsinvestering door de verzorger is minder onderzocht en lijkt bescheiden<sup>b</sup>.
- De meest frequente ongewenste effecten van de cholinesterase-inhibitoren zijn gastro-intestinale effecten, centrale effecten, en overvloedig zweten. Omwille van meldingen van cardiale ongewenste effecten, m.n. bradycardie en atrioventriculair blok, wordt geadviseerd om risicofactoren hiervoor na te gaan vooraleer een behandeling met een cholinesterase-inhibitor te starten<sup>26</sup>. De vagale effecten van cholinesterase-inhibitoren zijn mogelijk een groter probleem bij vasculaire dementie dan bij de ziekte van Alzheimer<sup>19</sup>.
- Op basis van analyses naar de kost-effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren donepezil, galantamine en rivastigmine, beveelt NICE aan ze niet te gebruiken bij patiënten met lichte dementie<sup>103</sup>.

a. Een meta-analyse includeerde 22 dubbelblinde RCT's (12 met donepezil, 5 met rivastigmine en 5 met galantamine) met een studieduur tussen 6 weken en 3 jaar<sup>18</sup>.

Bij 14 studies was het cognitieve functioneren volgens de ADAS-cog schaal (score van 0 tot 70) het primair eindpunt. Het gemiddelde verschil in score tussen de cholinesterase-inhibitor en placebo varieerde van 1,5 tot 3,9 punten.

b. Zes studies (n = 2286) rapporteerden de uitkomst verzorgingstijd: de effect size bedroeg 0,15 (95% BI 0,04 tot 0,32), m.a.w. een klein effect<sup>20</sup>. De onderzochte producten waren donepezil, galantamine, metrifonaat en velnacrine.

## Donepezil

De werkzaamheid en ongewenste effecten van donepezil bij patiënten met de *ziekte van Alzheimer* zijn besproken in een Cochrane Review<sup>9</sup>. Hieruit blijkt dat zes maanden behandeling met donepezil een verbetering geeft van de cognitieve functies in vergelijking met patiënten die placebo nemen. Ook het globale klinisch oordeel van de behandelende arts (aan de hand van de CIBIC-plus) en het dagelijkse functioneren tonen een effect van donepezil. Er wordt geen significant effect gevonden op de levenskwaliteit. De door de verzorger gepercipieerde tijdsinvestering is gerapporteerd in één studie, echter zonder vermelding van een significantietoets. Volgens de analyse van de Cochrane reviewers is de tijdsinstaat met donepezil niet significant<sup>21</sup>. Studieresultaten m.b.t. de evolutie van het functioneren suggereren dat de verbetering hoofdzakelijk optreedt in

de eerste maanden van behandeling<sup>b</sup>. Het effect op institutionalisering is gerapporteerd in een andere meta-analyse<sup>c</sup>. Hieruit blijkt dat behandeling met donepezil de institutionalisering niet uitstelt. In deze meta-analyse is ook de enige studie geïncludeerd die meer dan een jaar duurde. Deze industrie-onafhankelijke studie onderzocht de effecten van donepezil bij 565 niet-geinstitutionaliseerde bejaarden met milde tot matige ziekte van Alzheimer (met of zonder vasculaire dementie) over een periode van drie jaar<sup>22,23</sup>. Er werd een bescheiden positief effect gevonden op de cognitie en de algemene dagelijkse levensverrichtingen van de patiënt; dat effect bleef tenminste twee jaar behouden. Op psychologische symptomen, welzijn van de verzorger, mortaliteit of behandelingskosten werd geen effect vastgesteld.

Ondertussen is een studie met donepezil gepubliceerd die uitsluitend patiënten met *ernstige ziekte van Alzheimer* includeerde<sup>24</sup>. Ook bij deze patiënten verbeterde het cognitieve functioneren en ging het dagelijkse functioneren minder sterk achteruit bij behandeling met donepezil.

In La Revue Prescrire werd het aantal patiënten met therapeutisch succes volgens de CHMP-criteria berekend. Na zes maanden was het succespercentage 21% voor donepezil t.o.v. 10% voor placebo<sup>25</sup>. Met andere woorden moesten 9 patiënten gedurende zes maanden behandeld worden met donepezil i.p.v. met placebo, om bij één patiënt meer een therapeutisch succes vast te stellen (NNT = 9).

- a. *In de Cochrane Review over donepezil werden 22 studies (n = 5205) opgenomen<sup>21</sup>. De meeste studies waren uitgevoerd bij patiënten met milde of matig ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE-score tussen 10 en 26). De behandelingsduur bedroeg meestal 6 maanden of minder. De score op de ADAS-cog (schaalscore van 0 tot 70) verminderde t.o.v. placebo met 2,01 punten (3 studies; n = 1089; 95% BI -2,69 tot -1,34) bij een dagelijkse dosis van 5 mg en met 2,80 punten (3 studies; n = 967; 95% BI -3,47 tot -2,12) bij een dagelijkse dosis van 10 mg. Meer patiënten verbeterden volgens het globaal oordeel van de arts (volgens de CIBIC- Plus of de CGIC) na inname van donepezil 5 mg per dag (3 studies; n = 1075; OR = 2,38; 95% BI 1,78 tot 3,19) en van donepezil 10 mg per dag (2 studies; n = 799; OR = 2,18; 95% BI 1,53 tot 3,11).*
- b. *In een studie met een behandelingsduur van 52 weken (286 patiënten) ging volgens een globale beoordelingsschaal (GBS) de groep die donepezil kreeg minder snel achteruit dan de placebogroep<sup>26</sup>. Op cognitief vlak was er een verbetering van de MMSE- score gedurende de eerste zes maanden behandeling met donepezil (10 mg per dag), maar nadien gingen de cognitieve functies ook in deze groep achteruit. Na 52 weken behandeling was de score op het cognitieve functioneren gemiddeld genomen beter bij de patiënten die donepezil namen dan bij de patiënten die placebo kregen, en ook op vlak van het dagelijkse functioneren scoorde donepezil beter. Een andere studie onderzocht het effect van donepezil (10 mg per dag) op het behoud van het cognitieve en het dagelijkse functioneren bij 431 patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>27</sup>. Patiënten werden behandeld tot een klinisch relevante verslechtering optrad in het functioneren. Verslechtering kon met mediaan 5 maanden uitgesteld worden in vergelijking met placebo.*
- c. *In de meta-analyse werden drie studies met een totaal van 1041 patiënten geïncludeerd. Het risico van institutionalisering bij patiënten behandeld met donepezil was niet significant verschillend ten opzichte van placebo (RR = 0,69; 95% BI 0,40 tot 1,20). Het percentage patiënten met opname in een instelling bedroeg in de langst durende studie 9% met donepezil vs. 14% met placebo na 1 jaar behandeling (niet significant) en 42% vs. 44% na 3 jaar behandeling (niet significant)<sup>22,23,28</sup>.*

Over het effect van donepezil bij patiënten met cognitieve achteruitgang als gevolg van *vasculaire dementie* is eveneens een Cochrane review verschenen<sup>29</sup>. Uit de resultaten blijkt dat zes maanden behandeling met donepezil (5 of 10 mg per dag) een groter effect heeft op het cognitieve functioneren dan placebo. De lagere maar niet de hogere dosis geeft ook een beter resultaat volgens het globale oordeel van de behandelende arts, terwijl een gunstig effect op het dagelijkse functioneren enkel kan aangetoond worden met een 'completer' analyse en niet met een 'last observation carried forward' analyse<sup>a</sup>.

Er werden in de geraadpleegde bronnen geen studies gevonden over het effect van donepezil bij *dementie met Lewy Bodies*.

- a. *Twee studies bij een totaal van 1219 patiënten en een studieduur van 24 weken werden geïncludeerd. De winst op de ADAS-cog (score van 0 tot 70) bedroeg 1,66 punten (95% BI -2,40 tot -0,92) met donepezil 5 mg per dag, en 2,17 punten (95% BI -2,97 tot -1,37) met donepezil 10 mg per dag. Meer patiënten waren verbeterd volgens de CIBIC-plus met donepezil 5 mg per dag (OR = 1,56; 95% BI 1,15 tot 2,11), maar niet met donepezil 10 mg per dag<sup>29</sup>.*

Over de gevolgen van het stopzetten van de behandeling zijn gegevens gekend uit twee studies, waarin patiënten die eerst donepezil genomen hadden, overschakelden op placebo<sup>25</sup>. De ene studie rapporteerde het effect 3 weken na stopzetting en vond dat het behouden bleef. De andere studie rapporteerde het effect 6 weken na stopzetting en stelde vast dat het verdwenen was.

Ongewenste effecten die vaker gerapporteerd worden met donepezil dan met placebo zijn diarree, spierkrampen, anorexie, nausea, braken, duizeligheid, vermoeidheid en insomnie<sup>21,29</sup>. Na 12 weken behandeling met donepezil wordt de behandeling vaker stopgezet omwille van ongewenste effecten dan met placebo, maar de uitvalspercentages zijn laag (<10%)<sup>21</sup>.

## Rivastigmine

De werkzaamheid en ongewenste effecten van rivastigmine bij patiënten met *lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer* zijn besproken in een Cochrane Review<sup>9</sup>. Een dagelijkse dosis van 6 tot 12 mg gedurende 6 maanden resulteert t.o.v. placebo in verbetering van het cognitieve functioneren, van het dagelijkse functioneren, van de ernst van de dementie, en volgens het algemeen oordeel van de behandelende arts. Een lagere dosis (4 mg of minder) geeft alleen een minimale winst in het cognitieve functioneren en volgens het algemeen oordeel van de arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rivastigmine op de levenskwaliteit of op de institutionalisering<sup>28</sup>.

Het aantal patiënten met therapeutisch succes volgens de CHMP-criteria bedraagt na zes maanden behandeling 10% voor rivastigmine (6 tot 12 mg per dag) en 6% voor placebo<sup>3,31</sup>. Dit betekent dat in de studies 25 patiënten moesten behandeld worden met rivastigmine i.p.v. met placebo, om bij één patiënt méér een therapeutisch succes vast te stellen (NNT = 25).

Er zijn geen dubbelblinde studies die rivastigmine gedurende meer dan zes maanden onderzoeken<sup>14</sup>. Tenslotte is het effect bij patiënten met *ernstige ziekte van Alzheimer* niet onderzocht.

- a. Vier studies (n= 1917) onderzochten het effect van rivastigmine 6 tot 12 mg per dag op het cognitieve functioneren na zes maanden behandeling<sup>30</sup>. Het scoreverschil op de ADAS-cog (score van 0 tot 70) bedroeg 2,09 punten (95% BI -2,65 tot -1,54) t.o.v. placebo. Drie studies (n=1293) onderzochten het effect van rivastigmine 1 tot 4 mg per dag en vonden een scoreverschil op de ADAS-cog van 0,84 punten (95% BI -1,48 tot -0,19). Volgens de scores op de CBIC-plus waren met rivastigmine minder patiënten verslechterd na 6 maanden, zowel voor de dagelijkse dosis tussen 1 en 4 mg (3 studies; n = 1237; OR = 0,71, 95% BI 0,55 tot 0,93) als voor de dagelijkse dosis tussen 6 en 12 mg (4 studies; n = 1812; OR = 0,68; 95% BI 0,55 tot 0,85). De kans op ernstige dementie na 6 maanden was lager met rivastigmine 6 tot 12 mg per dag dan met placebo (4 studies; n = 1923; OR = 0,78; 95% BI 0,64 tot 0,94), maar niet met rivastigmine 1 tot 4 mg per dag.

Over het effect van rivastigmine bij patiënten met *vasculaire dementie* werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek gevonden in de geraadpleegde bronnen. Over het nut van rivastigmine bij patiënten met *dementie met Lewy bodies* is de evidentie ontoereikend<sup>a</sup>.

- a. In een review van de Cochrane Collaboration werd één studie met rivastigmine geïncludeerd bij patiënten met *dementie met Lewy bodies* (n = 120, studieduur 20 weken, dagelijkse dosis getitreerd tot 12 mg)<sup>32</sup>. Er werd geen effect gevonden op het cognitieve functioneren volgens de MMSE.

Een dagelijkse dosis rivastigmine tussen 6 en 12 mg geeft bij meer patiënten met de *ziekte van Alzheimer* ongewenste effecten dan placebo<sup>30</sup>. Ongewenste effecten die vaker voorkomen bij deze dosis zijn misselijkheid, braken, diarree, anorexie, hoofdpijn, abdominale pijn en duizeligheid. De uitval omwille van ongewenste effecten ligt vrij hoog voor de dosering van 6 tot 12 mg per dag (24,4% van de patiënten versus 8,5% bij placebo); voor de dosering van 1 tot 4 mg per dag is de uitval vergelijkbaar met deze op placebo<sup>30</sup>.

## Galantamine

De werkzaamheid en ongewenste effecten van galantamine bij patiënten met *lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer* zijn besproken in een Cochrane Review<sup>8</sup>. In vijf van de acht studies werd bij een deel van de patiënten een dosis van 32 mg per dag onderzocht, terwijl de maximale dosis in België volgens de bijsluiter 24 mg per dag is. Uit de meta-analyse blijkt dat behandeling met galantamine 16 tot 32 mg per dag na zes maanden leidt tot een verbetering in de cognitieve functies en het dagelijkse functioneren; de resultaten omtrent het effect volgens de globale beoordeling van de arts zijn tegenstrijdig. Een dosis van 8 mg per dag heeft een significant effect op het cognitieve functioneren, maar niet op andere uitkomsten. De effecten van een behandeling gedurende meer dan 6 maanden zijn niet onderzocht in dubbelblinde studies<sup>33</sup>. Evenmin is informatie beschikbaar over het effect van galantamine op de levenskwaliteit of op de institutionalisering<sup>28</sup>. Volgens de criteria van de CHMP vertoont 14,2% van de patiënten een therapeutisch succes met galantamine (8 tot 32 mg per dag) versus 5% met placebo<sup>31</sup>.

Een RCT bij 130 patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer onderzocht in welke mate individueel vooropgestelde doeleinden behaald werden na 16 weken behandeling met galantamine. Volgens het oordeel van de behandelende arts, maar niet volgens het oordeel van de patiënt en zijn verzorger, was er een significante verbetering met galantamine t.o.v. placebo<sup>104</sup>.

- a. De review van de Cochrane collaboration includeerde acht studies (n=4748) bij patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>33</sup>. De MMSE-score bij de aanvang van de studie lag tussen 10 en 24 en de studieduur varieerde van 12 weken tot 7 maanden. De onderzochte dosis varieerde van 8 mg tot 32 mg per dag. De analyses gebeurden voor elke dosering afzonderlijk. Na zes maanden behandeling varieerde de winst in score op de ADAS-cog in vergelijking met placebo tussen 1,30 punten (1 studie; n = 381; 95% BI -2,57 tot -0,03) voor galantamine 8 mg per dag en 3,29 punten (1 studie; n = 825; 95% BI -4,14 tot -2,44) voor galantamine 2 x 16 mg per dag. Voor de andere uitkomsten waren de resultaten

*tegenstrijdig: zo werd volgens de globale beoordeling een winst gevonden bij inname van galantamine 2 x 12 mg per dag (4 studies met 1570 patiënten) of 2 x 16 mg per dag (2 studies met 768 patiënten) maar niet bij inname van 3 x 12 mg per dag (1 studie met 525 patiënten).*

Volgens een studie bij patiënten met *lichte tot matig ernstige vasculaire dementie of met ziekte van Alzheimer in combinatie met een cerebrovasculaire aandoening*, was het percentage patiënten dat niet verslechterde volgens het algemeen oordeel van de arts hoger met galantamine (74%) dan met placebo (59%)<sup>34</sup>. De enige studie bij een populatie van patiënten met zuivere vasculaire dementie is niet gepubliceerd: uit de beperkte beschikbare gegevens zou een winst blijken in het cognitieve functioneren, maar niet in het dagelijkse functioneren, in het probleemgedrag of volgens het globale oordeel van de arts<sup>34</sup>.

Er werden geen studies gevonden in de geraadpleegde bronnen over het effect van galantamine bij *dementie met Lewy Bodies*.

Ongewenste effecten die vaak optreden bij inname van galantamine (bij een dosis vanaf 16 mg per dag) zijn nausea, braken, diarree, duizeligheid, gewichtsverlies, anorexie, beven, hoofdpijn en abdominale pijn. Bij een dosis vanaf 24 mg per dag treedt vaak uitval op omwille van ongewenste effecten (18% van de patiënten bij een dosis van 24 mg per dag tot zelfs 44% bij een dosis van 32 mg per dag). Minder vaak voorkomende, maar potentieel levensbedreigende ongewenste effecten zijn cardiale afwijkingen, zoals bradycardie en atrioventriculair blok<sup>35</sup>. Verder is in onderzoek naar het preventief effect van galantamine bij patiënten met milde cognitieve stoornis een verhoogde mortaliteit vastgesteld (zie 6, p. 28).

### **Andere cholinesterase-inhibitoren**

*Tacrine* is als eerste van de nieuwere cholinesterase-inhibitoren onderzocht bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het effect van tacrine lijkt vergelijkbaar met dat van de andere cholinesterase-inhibitoren<sup>97</sup>. Tacrine is hepatotoxisch<sup>37</sup> en is niet meer beschikbaar in België.

De ontwikkeling van *metrifonaat* is stopgezet omwille van neuromusculaire effecten met levensbedreigende respiratoire problemen en overlijden als gevolg<sup>38</sup>.

*Physostigmine* zou volgens één kleine studie op korte termijn de cognitieve functies verbeteren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Ongewenste effecten geven echter vaak aanleiding tot stopzetten van de therapie<sup>1</sup>. Physostigmine is niet beschikbaar als specialiteit in België.

*Velnacrine* is onderzocht in gerandomiseerde studies maar is niet beschikbaar in België.

### ◆ **MEMANTINE**

Memantine, een derivaat van amantadine, werkt als antagonist op de N-methyl-D-aspartaatreceptoren. De werkzaamheid en ongewenste effecten van memantine zijn besproken in een Cochrane review. Hieruit blijkt een statistisch significante maar bescheiden winst na zes maanden behandeling bij patiënten met de *ziekte van Alzheimer*<sup>3</sup>. In geen enkele van de drie niet-gepubliceerde studies bij in totaal 873 patiënten met de ziekte van Alzheimer werd winst gevonden i.v.m. de primaire uitkomst<sup>105</sup>. Twee van deze drie niet-gepubliceerde studies waren ook opgenomen in de Cochrane review.

Bij patiënten met *milde tot matige vasculaire dementie* is er winst volgens de cognitieve beoordelingschaal maar niet volgens het algemene klinisch oordeel van de arts<sup>b</sup>. Er is nood aan langer durend onderzoek en aan onderzoek naar het effect van memantine op de levenskwaliteit<sup>39</sup>. Er zijn geen studies gevonden bij patiënten met *dementie met Lewy bodies*.

Memantine wordt goed verdragen en ongewenste effecten komen weinig voor.

- a. De review van de Cochrane collaboration includeerde 9 studies (n=2340) bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie<sup>39</sup>. Twee van de drie studies bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer waarbij een behandeling met memantine 20 mg per dag gedurende zes maanden gegeven werd, stelden een gering maar significant effect vast op het cognitieve functioneren (3 punten op de SIB, score 0 tot 100; 95% BI 1,7 tot 4,3), op het dagelijkse functioneren, op de gedragsproblemen en volgens een algemene beoordeling. De drie (niet-gepubliceerde) studies bij patiënten met milde tot matig ernstige ziekte van Alzheimer vonden na zes maanden een significant maar gering effect van memantine 20 mg per dag volgens de ADAS-cog (1 punt winst op een schaal van 0 tot 70; 95% BI 0,2 tot 1,8) en volgens het algemeen oordeel van de behandelaar, maar niet op het gedrag of op het dagelijkse functioneren.
- b. De twee studies die het effect van zes maanden behandeling onderzochten bij patiënten met milde tot matige vasculaire dementie, vonden winst op de cognitie (1,9 punten winst op de ADAS-cog; 95% BI 0,9 tot 2,8) en op het gedrag, maar niet volgens een algemene beoordeling<sup>39</sup>.

## ◆ GINKGO BILOBA

De werkzaamheid en ongewenste effecten van Ginkgo biloba bij patiënten met *cognitieve stoornissen* of *dementie* zijn onderzocht in een Cochrane review<sup>a</sup>. Vrijwel alle studies onderzochten het gestandaardiseerd EGb761 extract. Uit de meta-analyse blijkt een positief effect na 24 weken behandeling op het cognitieve functioneren en volgens het algemeen oordeel van de arts, maar niet op het dagelijkse functioneren. Uit een studie die resultaten geeft na 52 weken behandeling, blijkt een effect op het cognitieve functioneren, maar niet volgens het globale oordeel van de arts.

Een probleem van de beschikbare studies is dat patiënten met verschillende ziektebeelden geïnccludeerd werden. Andere methodologische tekortkomingen zijn de grote variatie in de gebruikte meetinstrumenten, het beperkte aantal patiënten per studie en het feit dat in de meeste studies geen 'intention to treat' analyse uitgevoerd werd. Bovendien kan publicatiebias niet uitgesloten worden. In een update van de Cochrane review vinden twee grote studies die uitsluitend bij patiënten met de ziekte van Alzheimer uitgevoerd werden, geen statistisch significant effect op het cognitief functioneren volgens de ADAS-cog<sup>106</sup>. De auteurs stellen dat er geen overtuigende evidentie is voor een klinisch relevant effect van Ginkgo biloba.

Ginkgo biloba lijkt volgens de beschikbare studies veilig in gebruik<sup>40</sup>. In combinatie met anticoagulantia kunnen bloedingen optreden<sup>41</sup>. Er zijn meldingen van convulsies bij patiënten die Ginkgo biloba namen: bij patiënten met antecedenten van epilepsie en bij patiënten die andere geneesmiddelen nemen die de convulsiedrempel verlagen, wordt gebruik afgeraden<sup>42</sup>.

In België zijn op dit ogenblik drie preparaten die Ginkgo biloba extract bevatten als geneesmiddel geregistreerd. Slechts twee hiervan hebben dementie als indicatie.

- a. Na 24 weken was volgens de 'completer' analyse 72% van de patiënten die Ginkgo biloba (>200 mg per dag) namen, globaal verbeterd in vergelijking met 55% met placebo (1 studie; n=156; OR=2,16; 95% BI 1,11 tot 4,20)<sup>40</sup>. De studies die het effect op de cognitie na 24 weken onderzochten, vonden een significante winst met Ginkgo biloba (5 studies; n = 715; SMD = -0,17; 95% BI -0,32 tot -0,02) in vergelijking met placebo. Het effect op het dagelijkse functioneren was niet significant.

## ◆ VARIA

Co-dergocrinemesilaat lijkt een gunstig effect te hebben op de globale toestand van patiënten met dementie (meta-analyse van 19 studies met 1470 patiënten)<sup>43</sup>. De meeste studies vertonen echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Het ontbreken van diagnostische criteria en het selectieve rapporteren van resultaten kunnen een vertekening in het voordeel van co-dergocrinemesilaat geven<sup>43,44</sup>. In de recentste, goed opgezette studie uit deze meta-analyse werd co-dergocrinemesilaat (4,5 mg per dag) gedurende zes maanden toegediend bij 80 patiënten met *matig ernstige ziekte van Alzheimer* (MMSE-score tussen 10 en 23). In deze studie werd geen effect vastgesteld op de algemene toestand van de patiënt, op het gedrag, of op de cognitieve functies<sup>45</sup>.

Piracetam (2,4 tot 9 g per dag) zou een gunstig effect hebben op de globale evolutie van patiënten met *dementie of cognitieve stoornis*<sup>46</sup>. Op specifieke uitkomsten zoals de cognitieve functies kon geen effect aangetoond worden. Methodologische tekortkomingen van de meeste studies waren de korte onderzoeksduur (maximum drie maanden) en het ontbreken van informatie over de manier waarop de diagnose gesteld werd.

In twee meta-analyses kwam men tot de bevinding dat *selegiline* (in een dosis van 10 mg per dag) de cognitieve functies en het dagelijkse functioneren verbetert bij patiënten met de *ziekte van Alzheimer*, maar dat het geen invloed heeft op de globale klinische toestand van de patiënt<sup>47,48</sup>. De klinische relevantie van de geobserveerde effecten is in vraag te stellen<sup>47,48</sup>.

*Nimodipine* werd onderzocht bij patiënten met verschillende vormen van *dementie*. Een effect kon aangetoond worden op korte termijn voor een dagelijkse dosis van 90 mg op het cognitieve functioneren en volgens het algemeen oordeel van de arts, maar niet op het dagelijkse functioneren<sup>49</sup>. Gebruik op lange termijn (langer dan 24 weken) is niet onderzocht<sup>49</sup>.

De beschikbare studies geven onvoldoende bewijs dat *hormonale substitutietherapie* met geconjugeerde oestrogenen aan een dosis van 0,625 mg tot 1,25 mg per dag (al dan niet in combinatie met progestageen), de cognitieve symptomen verbetert bij postmenopauzale vrouwen met de *ziekte van Alzheimer*<sup>1,92</sup>.

Over het effect van *niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca* op de cognitieve functies van patiënten met de *ziekte van Alzheimer* zijn de resultaten van de beschikbare RCT's tegenstrijdig. De onderzochte producten zijn diclofenac, indometacine, naproxen en rofecoxib<sup>1,50,51</sup>.

Een Cochrane Review vond, bij gebrek aan goed uitgevoerde studies, geen bewijs voor de werkzaamheid van *acetylsalicylzuur* bij *vasculaire dementie*<sup>52</sup>.

*Lecithine*, *vitamine E*, *vitamine B1* en *clioquinol* zijn beperkt bestudeerd, voorlopig zonder bewezen effect<sup>1,53</sup>.

Over de werkzaamheid van *nicotine* en *homeopathie* in de behandeling van dementie werden geen gerandomiseerde studies gevonden van voldoende kwaliteit<sup>1,54</sup>.

Een goed opgezette studie kon geen effect aantonen van een behandeling met *hydroxychloroquine* (200 tot 400 mg per dag) gedurende 18 maanden bij patiënten in een vroeg stadium van de *ziekte van Alzheimer*<sup>55</sup>.

De auteurs van een Cochrane Review over *vinpocetine* (een afgeleide van vincamine, die niet gecommmercialiseerd is in België) concluderen dat grootschalige studies nodig zijn bij patiënten met duidelijk gedefinieerde cognitieve stoornissen, om over de werkzaamheid van dit middel een uitspraak te kunnen doen<sup>56</sup>.

*Vincamine* is gecommmercialiseerd in België maar heeft dementie niet als indicatie. Er zijn geen valabele studies gevonden.

Andere onderzochte geneesmiddelen die momenteel niet op de Belgische markt verkrijgbaar zijn, zijn *nicergoline*<sup>57</sup>, *linopirdine*<sup>13</sup>, *propentofylline*<sup>13</sup> en *melatonine*<sup>58</sup>. De werkzaamheid van deze middelen is tot nu toe onvoldoende aangetoond.

*Cinnarizine* is een geneesmiddel dat in België 'seniele dementie' als indicatie heeft. In de geraadpleegde bronnen werden geen gegevens teruggevonden over de werkzaamheid bij dementie.

#### 4.2.2. Vergelijkende studies tussen geneesmiddelen

Er zijn geen aanwijzingen voor verschillen in doeltreffendheid tussen de in België beschikbare cholinesterase-inhibitoren (donepezil, rivastigmine, galantamine).

Een uitspraak over eventuele verschillen in doeltreffendheid tussen cholinesterase-inhibitoren en memantine is niet mogelijk, wegens gebrek aan vergelijkend onderzoek. Het onderzoek dat Ginkgo biloba vergelijkt met donepezil, laat evenmin conclusies toe.

Er zijn geen dubbelblinde vergelijkende studies gevonden tussen de verschillende cholinesterase-inhibitoren. De resultaten van open studies moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden<sup>a</sup>. Er zijn geen aanwijzingen dat de producten zouden verschillen in doeltreffendheid. Donepezil lijkt wel minder ongewenste effecten te geven dan rivastigmine, maar het is niet uitgesloten dat dit verschil verdwijnt wanneer rivastigmine getitreerd wordt over een periode langer dan drie maanden<sup>16</sup>.

Vergelijkende studies tussen cholinesterase-inhibitoren en memantine werden niet gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Een literatuuroverzicht vermeldt een vergelijkende studie met Ginkgo biloba en donepezil, maar daaruit kunnen geen conclusies getrokken worden<sup>b</sup>.

a. In een open studie van 12 weken bij 111 patiënten met de ziekte van Alzheimer (MMSE- score tussen 10 en 26) werd donepezil (getitreerd tot 10 mg per dag) vergeleken met rivastigmine (getitreerd tot 12 mg per dag)<sup>1,60</sup>. De studie-uitval was beduidend hoger met rivastigmine (31%) dan met donepezil (11%), voornamelijk omwille van ongewenste effecten. Voor de patiënten die de studie voltooiden, werd tussen beide producten geen verschil in effect op de cognitieve functies vastgesteld.

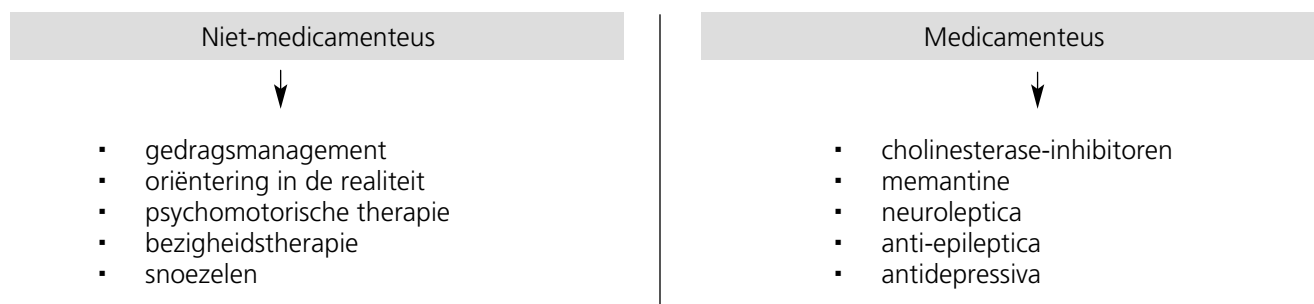
Een enkelblinde, gerandomiseerde studie die donepezil (max. 10 mg per dag) en galantamine (max. 24 mg per dag) vergeleek bij 182 patiënten met de ziekte van Alzheimer (MMSE-score tussen 9 en 18), vond geen verschil in cognitieve functie of ongewenste effecten na 52 weken behandeling<sup>1</sup>.

Een andere studie (n=120, duur 12 weken) vond wel een beter resultaat met donepezil (getitreerd tot 10 mg/d) dan met galantamine (getitreerd tot 24 mg/d), maar de studie was gesponsord door de fabrikant van donepezil en vertoonde tekortkomingen in de methodologie en rapportering<sup>61</sup>.

b. In 1 RCT bij 76 patiënten met lichte tot matige dementie werd na 24 weken geen verschil gevonden tussen Ginkgo biloba 160 mg/d en donepezil 5 mg/d voor de uitkomst cognitief functioneren. Het kleine patiëntenaantal, de lage dosis donepezil en de vrij hoge studie-uitval (16 tot 23%) laten echter niet toe om conclusies te trekken<sup>107</sup>.

## 5. Behandeling van gedragsproblemen bij dementie

De hieronder opgesomde behandelingen worden vermeld in de geraadpleegde bronnen. Dit betekent niet dat voor al deze behandelingen de werkzaamheid bij dementie aangetoond werd.



### 5.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Er blijken erg weinig studies te bestaan die een niet-medicamenteuze aanpak van gedragsproblemen op een gecontroleerde manier onderzoeken. Gedragsmanagement, oriëntering in de realiteit, psychomotorische therapie en multisensoriële stimulatie blijken een effect te hebben.

#### Gedragsmanagement

De twee fundamentele componenten van gedragsmanagement zijn opleiding van de verzorgers om gedragsproblemen te leren bekijken in de context van een ziekte die het geheugen aantast, en de identificatie van de factoren die deze gedragsproblemen uitlokken en in stand houden.

In drie studies werden patiënten met niet nader omschreven dementie geïncludeerd. In twee studies met 211 patiënten kon gedragsmanagement de agressie of de agitatie niet verminderen<sup>1</sup>. In één studie met 81 patiënten waren er met een combinatie van gedragsmanagement met richtlijnen voor gebruik van psychofarmaca (o.a. herevaluatie van de noodzaak van het gebruik en eventueel progressieve afbouw, opstarten van antidepressiva bij de diagnose depressie,...), na zes maanden minder patiënten met gedragsproblemen in de interventiegroep (29%) dan in de controlegroep (51%)<sup>1</sup>.

Training en ondersteuning van rusthuispersoneel kan het gebruik van neuroleptica doen dalen zonder toename van de gedragsproblemen<sup>a</sup>. De vraag blijft of rusthuizen bereid zijn om een gezondheidswerker in dienst te nemen, wanneer het resultaat enkel een vermindering in het gebruik van neuroleptica is, en het probleemgedrag zelf niet vermindert. Mogelijk hebben geïndividualiseerde interventies meer effect<sup>108</sup>.

Niet-medicamenteuze behandeling van demente patiënten met gedragsproblemen hebben mogelijk een positief effect, maar er is nood aan meer en beter onderzoek<sup>b</sup>.

a. Een RCT bij 349 rusthuisbewoners met een cognitieve stoornis en een opvolgingsduur van 1 jaar, onderzocht het effect van 10 maanden vaardigheidstraining en ondersteuning van het personeel op het gebruik van neuroleptica en probleemgedrag. In de interventiegroep nam 23% van de patiënten aan het einde van de studie nog neuroleptica versus 42% in de controlegroep. Er was geen verschil tussen beide groepen in de mate waarin nog agitatie optrad<sup>109</sup>.

b. Er zijn twee systematische overzichten verschenen<sup>110,111</sup>. De onderzochte behandelingen waren massage, aanraking tijdens de maaltijden, het tegemoetkomen aan individuele noden van de patiënt, interventies gericht op de verzorger, en lichttherapie.

#### Andere therapieën

Oriëntering in de realiteit geeft een verbetering van het gedrag (6 RCT's; 125 patiënten met dementie). In deze studies waren noch de interventies noch de uitkomsten gestandaardiseerd<sup>1</sup>.

In vergelijking met bezigheidstherapie vermindert psychomotorische therapie de agressie (1 RCT; 43 patiënten met de ziekte van Alzheimer)<sup>62</sup>.

Multisensoriële stimulatie ('snoezelen') vermindert de apathie in vergelijking met bezigheidstherapie of geen therapie. (1 RCT; 66 patiënten met matige tot ernstige dementie)<sup>62</sup>.

## 5.2. Medicamenteuze behandeling

Voor de cholinesterase-inhibitoren zijn de resultaten over het effect op de gedragsproblemen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer tegenstrijdig. In de studies die een effect vinden, kan de klinische relevantie ervan in vraag gesteld worden. Voor memantine is een effect geobserveerd op de neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met vasculaire dementie en bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, maar niet bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer.

Over het effect van neuroleptica op gedragsstoornissen geven de studies tegenstrijdige resultaten. Meerdere instanties voor geneesmiddelenbewaking vragen aandacht voor een mogelijke toename van het aantal CVA's en TIA's en een verhoogde mortaliteit bij gebruik van neuroleptica door bejaarden met dementie. De werkzaamheid van carbamazepine en natriumvalproaat ter behandeling van de neuropsychiatrische symptomen is onvoldoende bewezen.

De studies tonen geen effect van antidepressiva op de agitatie bij patiënten met dementie.

### ◆ CHOLINESTERASE-INHIBITOREN

Voor de cholinesterase-inhibitoren zijn de resultaten over het effect op de gedragsproblemen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer tegenstrijdig<sup>a</sup>. In de studies die een effect vinden, kan de klinische relevantie ervan in vraag gesteld worden. De meeste patiënten geïncludeerd in de studies met cholinesterase-inhibitoren vertonen slechts weinig neuropsychiatrische symptomen<sup>63</sup>. De studies die enkel patiënten includeren met gedragsproblemen, geven tegenstrijdige resultaten<sup>b</sup>.

- a. In een Cochrane review werd een gering positief effect gevonden van de cholinesterase-inhibitoren op het gedrag (2 studies met donepezil en 1 studie met galantamine)<sup>16</sup>. De afzonderlijke Cochrane reviews over donepezil en galantamine rapporteerden eveneens het effect op de gedragsproblemen. De weinige studies die hierover informatie gaven, toonden tegenstrijdige resultaten<sup>21,33</sup>.
- b. Een systematische review over de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie vermeldde twee studies (beide met donepezil, gemiddelde dosis 10 mg per dag) die alleen patiënten met gedragsproblemen includeerden. De resultaten op basis van de score op de 'Neuropsychiatric Inventory' waren tegenstrijdig<sup>63</sup>.  
In een bijkomende studie met rivastigmine (6 tot 12 mg/d tot week 12, daarna minstens 9 mg p/d) die alleen patiënten met duidelijke agitatie includeerde, kon geen effect aangetoond worden op een schaal voor agitatie<sup>64</sup>.

Gerandomiseerd onderzoek over het effect van donepezil en rivastigmine op het gedrag van patiënten met vasculaire dementie is niet gevonden in de geraadpleegde bronnen. Voor galantamine zijn alleen resultaten van een niet-gepubliceerde studie beschikbaar, waarin geen effect op het gedrag kon aangetoond worden<sup>34</sup>.

De invloed van cholinesterase-inhibitoren op het gedrag van patiënten met dementie met Lewy bodies is alleen onderzocht voor rivastigmine, met onvoldoende evidentie voor een effect op de gedragsproblemen<sup>a</sup>.

- a. In een review van de Cochrane Collaboration werd één studie met rivastigmine geïncludeerd (n = 120, studieduur 20 weken, dagelijkse dosis getitreerd tot 12 mg). Het effect op de gedragsproblemen volgens de NPI was significant volgens een 'completer' analyse, maar niet volgens een 'LOCF' analyse<sup>32</sup>.

### ◆ MEMANTINE

Voor memantine is een effect gezien op de neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met vasculaire dementie en bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, maar niet bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer<sup>39</sup>.

### ◆ NEUROLEPTICA

Over het effect van neuroleptica op gedragsstoornissen geven de studies tegenstrijdige resultaten<sup>a-d</sup>. Meerdere instanties voor geneesmiddelenbewaking vragen aandacht voor een mogelijke toename van het aantal CVA's en TIA's en een verhoogde mortaliteit bij gebruik van neuroleptica door bejaarden met dementie<sup>e,f</sup>. Volgens cohortstudies zouden klassieke neuroleptica een hoger risico van mortaliteit geven dan atypische neuroleptica<sup>71,g</sup>. Alleen gecontroleerd vergelijkend onderzoek kan uitmaken welk type neurolepticum het veiligst is<sup>71</sup>.

In het tijdschrift Evidence-Based Mental Health wordt opgemerkt dat de hoge placeborespons in de gerandomiseerde studies suggereert dat gedragsproblemen bij dementie kunnen behandeld worden door alleen maar verhoogde aandacht te geven aan de patiënt: dit betekent het identificeren en behandelen van comorbiditeit, frequentere bezoeken van en meer interactie met het verplegend personeel<sup>94</sup>.

- a. Behandeling met haloperidol gedurende 3 tot 16 weken kan wel de agressie maar niet de agitatie verminderen bij patiënten met verschillende types dementie (meta-analyse van 5 studies met 876 patiënten)<sup>1,65</sup>.
- b. Volgens een meta-analyse over thioridazine zou een behandeling (gedurende 3 tot 8 weken) wel de angst verminderen bij patiënten met dementie, maar geen globale verbetering geven (2 studies met 173 patiënten)<sup>66</sup>.
- c. Bij patiënten met dementie (hoofdzakelijk ziekte van Alzheimer) verbeteren risperidon en olanzapine de agressie, maar met een verhoogd risico van ernstige cerebrovasculaire aandoeningen (o.a. CVA), extrapiramidale ongewenste effecten, perifeer oedeem en andere belangrijke ongewenste effecten<sup>95</sup>. Bij gebruik van risperidon (1 mg per dag) verbeteren de psychotische symptomen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer. Hetzelfde werd vastgesteld in één studie met aripiprazol<sup>95</sup>.  
De meta-analyse met risperidon includeerde 5 RCT's waarin patiënten 10 tot 13 weken behandeld werden met een gemiddelde dosis van 0,5 tot 2 mg risperidon per dag<sup>94</sup>. De meta-analyse met olanzapine includeerde 4 RCT's waarin patiënten 6 tot 10 weken behandeld werden met 1 tot 15 mg olanzapine per dag<sup>95</sup>.
- d. Een gerandomiseerde studie die het neurolepticum quetiapine (2 x 25 mg/d tot 2 x 50 mg/d tot week 12, daarna 2 x 50 mg/d) vergeleek met rivastigmine en placebo bij 93 patiënten met de ziekte van Alzheimer en klinisch significante agitatie (studieduur 26 weken), kon geen effect van quetiapine op de agitatie aantonen na 6 of 26 weken. Daarenboven was er een achteruitgang van het cognitieve functioneren met quetiapine in vergelijking met placebo<sup>67</sup>.
- e. De Amerikaanse FDA heeft een waarschuwing gepubliceerd naar aanleiding van een secundaire analyse van 17 placebo-gecontroleerde studies met de atypische neuroleptica olanzapine, aripiprazol, risperidon en quetiapine bij dementie. Het betrof 5106 patiënten met dementie; de gemiddelde studieduur bedroeg 10 weken. Patiënten liepen met deze medicatie 1,6 tot 1,7 keer meer risico van mortaliteit dan patiënten die placebo kregen (4,5% versus 2,6%). De meeste sterfgevallen waren gerelateerd aan cardiovasculaire problemen (o.a. hartfalen) en infecties (o.a. pneumonie)<sup>68</sup>. Een bijkomende meta-analyse met 5110 patiënten met dementie komt tot dezelfde conclusies: de mortaliteit stijgt van 2,3% in de placebogroep naar 3,5% bij de patiënten behandeld met atypische neuroleptica (OR voor mortaliteit 1,54 (95% BI van 1,06 tot 2,23;  $p=0,02$ )<sup>69</sup>. De waarschuwing van de FDA houdt in dat de behandeling moet herzien worden bij demente patiënten die atypische neuroleptica nemen. Ondertussen is de FDA ook gestart met een onderzoek naar de klassieke neuroleptica.
- f. In een Canadese cohort van 27.259 ouderen met dementie is nieuw gebruik van neuroleptica geassocieerd aan een significante toename in het risico op overlijden na 30 dagen, zowel bij de thuiswonende ouderen (HR= 1,31, 95% BI 1,02 tot 1,70, absoluut risicoverschil 0,2%) als bij geïnstitutionaliseerde ouderen (HR= 1,55, 95% BI 1,15 tot 2,07, absoluut risicoverschil 1,2%); het verhoogd risico blijft bestaan tot na 180 dagen (HR=1,32; 95% BI 1,12 tot 1,54 bij thuiswonenden en HR=1,23; 95% BI 1,05 tot 1,45 bij geïnstitutionaliseerden)<sup>112</sup>.
- g. In één studie bedroeg het absoluut risicoverschil tussen conventionele neuroleptica en atypische neuroleptica na 30 dagen 1,1% (95% BI 0,5 tot 1,8) bij thuiswonenden en 1,1% (95% BI 0,3 tot 1,9%) bij geïnstitutionaliseerden; na 180 dagen resp. 2,6% (95% BI 0,5 tot 4,5) en 2,2% (95% BI 0,0 tot 4,4)<sup>112</sup>. Een andere studie vond eveneens een hoger risico van mortaliteit bij ouderen die klassieke neuroleptica namen dan bij ouderen die atypische neuroleptica namen (14% vs. 9,6%; hazard ratio=1,32; 95% BI 1,32 tot 1,42)<sup>113</sup>.  
Uit nog een andere studie bij ouderen blijkt anderzijds dat bij hoge doses atypische neuroleptica evenveel parkinsonisme voorkomt als bij typische neuroleptica<sup>70</sup>.

#### ◆ ANTI-EPILEPTICA

Onderzoek naar het effect van anti-epileptica bij dementie is beperkt. De auteurs van een systematische review besluiten daarom dat carbamazepine en natriumvalproaat niet aan te bevelen zijn als behandeling van de neuropsychiatrische symptomen<sup>3</sup>. Bovendien geeft carbamazepine een risico van hematologische toxiciteit en interacties met andere geneesmiddelen die vaak voorgeschreven worden bij ouderen<sup>63</sup>.

- a. Het overzicht in de JAMA vermeldt 3 studies met natriumvalproaat en 2 studies met carbamazepine. De resultaten van de 2 kleine studies met carbamazepine zijn tegenstrijdig. De studies met natriumvalproaat tonen geen effect<sup>63</sup>.

#### ◆ ANTIDEPRESSIVA

De studies tonen geen effect van antidepressiva op de agitatie bij patiënten met dementie<sup>3</sup>.

Over de werkzaamheid van antidepressiva in de behandeling van depressie bij patiënten met dementie zijn er zeer weinig studies verschenen en de resultaten zijn tegenstrijdig<sup>3</sup>.

- a. Een overzicht van de JAMA concludeert dat de antidepressiva trazodon, sertraline en fluoxetine geen invloed hebben op de agitatie<sup>63</sup>. Een RCT met citalopram vindt wel een winst, maar in deze studie valt meer dan de helft van de patiënten uit, meestal omwille van gebrek aan doeltreffendheid. De auteurs van het overzicht besluiten dat antidepressiva niet werkzaam zijn bij de behandeling van de neuropsychiatrische symptomen van dementie.

b. Volgens een systematische review van gerandomiseerde studies zijn TCA's, MAO-B-inhibitoren en SSRI's werkzaam<sup>72</sup>. Een andere systematische review, die enkel dubbelblinde studies includeerde, kon een antidepressief effect aantonen voor het SSRI sertraline (1 studie), maar niet voor de TCA's clomipramine (1 studie) en imipramine (1 studie)<sup>73</sup>.

#### ◆ VERGELIJKING VAN BEHANDELINGEN ONDERLING

Er is te weinig vergelijkend onderzoek om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van geneesmiddelen onderling bij de aanpak van gedragsproblemen. Twee studies vergeleken haloperidol met trazodon bij geagiteerde patiënten met dementie en vonden geen verschil<sup>1</sup>. Eén van deze studies vergeleek eveneens gedragsmanagement met beide geneesmiddelen en kon geen verschil in effect aantonen<sup>1</sup>.

Een studie waarbij risperidon vergeleken werd met haloperidol bij geagiteerde patiënten met *ernstige dementie* vond na 13 weken geen verschil op vlak van gedragsstoornissen<sup>1</sup>.

## 6. Preventie van dementie

Voor de cholinesterase-inhibitor donepezil werd in een gerandomiseerde studie bij patiënten met milde cognitieve stoornis een bescheiden, voorbijgaand effect vastgesteld op de progressie naar dementie. Preventieve inname van galantamine kan de progressie naar dementie niet uitstellen en ging bovendien gepaard met verhoogde mortaliteit, vnl. als gevolg van cardiovasculaire complicaties. Over rivastigmine is geen onderzoek gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Niet-gerandomiseerd onderzoek suggereert een preventief effect van statines, maar dit kon tot nu toe niet bevestigd worden in gerandomiseerd onderzoek. Hormonale substitutietherapie toont in gerandomiseerd onderzoek geen preventief effect.

Voor niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca (behalve salicylaten) suggereert epidemiologisch onderzoek een beschermend effect. Een gerandomiseerde studie die hierover werd opgestart is ondertussen stopgezet, onder meer wegens ernstige ongewenste effecten.

Antihypertensiva kunnen in gerandomiseerd onderzoek de progressie naar dementie niet uitstellen.

Voor omega-3 vetzuren wordt een preventief effect gesuggereerd in epidemiologisch en observationeel onderzoek, maar ook hier is noodzaak aan gerandomiseerde studies.

Wat betreft het preventieve effect van vitaminen zijn er alleen voor foliumzuur beperkte aanwijzingen dat het de cognitieve achteruitgang bij personen met een tekort kan vertragen. Of foliumzuur ook een preventief effect heeft t.a.v. dementie is niet onderzocht.

Volgende behandelingen worden hierna besproken:

- cholinesterase-inhibitoren
- statines
- oestrogenen en selectieve oestrogenreceptormodulators
- niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca
- antihypertensiva
- omega-3 vetzuren
- vitaminen

### Cholinesterase-inhibitoren

Het preventief effect van donepezil is onderzocht bij patiënten met milde cognitieve stoornis maar zonder dementie over een periode van drie jaar<sup>a</sup>. Na twaalf maanden vertoonden minder patiënten die donepezil namen, progressie naar de ziekte van Alzheimer dan patiënten die placebo namen. Na drie jaar was het effect van donepezil echter verdwenen. Voor een aantal secundaire uitkomsten, zoals het cognitieve functioneren en het algemeen oordeel van de arts, was er een winst ten opzichte van placebo in de eerste 18 maanden van de studie, maar niet op latere tijdstippen.

Het preventief effect van galantamine bij patiënten met milde cognitieve stoornis is onderzocht in gerandomiseerd onderzoek over een periode van twee jaar. Galantamine kon de progressie naar dementie niet uitstellen. Bovendien leidde inname van galantamine tot verhoogde mortaliteit, vooral door cardiovasculaire complicaties<sup>b</sup>.

Over rivastigmine is geen onderzoek gevonden in de geraadpleegde bronnen.

- De RCT werd uitgevoerd bij 769 patiënten met een milde cognitieve stoornis, gekenmerkt door een sluipend begin en een geleidelijke achteruitgang; de studieduur bedroeg 3 jaar<sup>74</sup>. De interventies waren donepezil 10 mg/d of vitamine E 2000 IU/d; de primaire uitkomst was optreden van de ziekte van Alzheimer volgens vooropgestelde klinische criteria. Het verschil tussen donepezil en placebo was significant na 6 en na 12 maanden: 38 patiënten in de placebogroep versus 16 in de donepezilgroep hadden na 12 maanden de ziekte van Alzheimer ontwikkeld. De hazard ratio (verwant aan de odds ratio) bedroeg 0,42; 95% BI 0,24 tot 0,76. Na 3 jaar was het verschil verdwenen (hazard ratio= 0,80; 95% BI 0,57 tot 1,13). Donepezil gaf significant vaker de volgende ongewenste effecten: diarree, spierkrampen, insomnia, nausea, abnormaal dromen, losse stoelgang, braken en artritis.  
N.B. Vitamine E gaf op geen enkel tijdstip een voordeel ten opzichte van placebo.*
- Twee RCT's vonden plaats bij in totaal 2048 patiënten met een lichte cognitieve stoornis. Galantamine (dosis 16 tot 24 mg per dag) had geen preventief effect. Bovendien was de mortaliteit significant hoger met galantamine dan met placebo (13 vs. 1 patiënt; RR = 3,04; 95% BI 1,26 tot 7,32)<sup>75-77</sup>.*

### Statines

Hoewel epidemiologisch en niet-gerandomiseerd onderzoek suggereert dat cholesterolverlaging het ontstaan van de ziekte van Alzheimer kan uitstellen, werden hierover geen gerandomiseerde studies teruggevonden<sup>78</sup>. In twee grootschalige gerandomiseerde onderzoeken naar de rol van statines bij cardiovasculaire preventie werden ook de cognitieve stoornissen geëvalueerd. Geen van beide studies vond enig effect op cognitief vlak<sup>79,80</sup>.

## Oestrogenen en selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's)

Epidemiologisch onderzoek suggereert dat hormoonsubstitutie het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer kan verminderen<sup>81-83</sup>. Bij dergelijk onderzoek is het echter mogelijk dat vrouwen die hormoonsubstitutie krijgen niet volledig vergelijkbaar zijn met vrouwen die geen hormoonsubstitutie krijgen, met bias voor gevolg. De gerandomiseerde 'Women's Health Initiative Memory Study' moest een antwoord geven op de vraag naar het eventuele beschermende effect van hormoonsubstitutie. Het luik van de studie waarin de associatie oestrogenen + progestageen onderzocht werd, is echter stopgezet omwille van cardiovasculaire problemen<sup>84,85</sup>. Volgens de gepubliceerde gegevens zou gebruik van deze associatie het risico van dementie verhogen<sup>a</sup>. Ook therapie met oestrogenen zonder geassocieerd progestageen blijkt geen winst op te leveren in de preventie van dementie<sup>b</sup>.

Voor raloxifen (60 of 120 mg per dag) kon gerandomiseerd onderzoek bij 7478 postmenopauzale vrouwen geen effect aantonen op de cognitieve functies na drie jaar behandeling<sup>92</sup>.

- a. *Het effect van de combinatie oestrogenen + progestageen werd vergeleken met placebo bij 4.532 vrouwen ouder dan 65 jaar<sup>86,87</sup>. Na een gemiddelde onderzoeksduur van vier jaar hadden 61 vrouwen dementie ontwikkeld; bij de helft van deze vrouwen ging het om de ziekte van Alzheimer: 1,8% van de vrouwen die dagelijks 0,625 mg geconjugeerd oestrogenen en 2,5 mg medroxyprogesteron namen, tegenover 0,9% van de vrouwen die placebo gebruikten. Bij de helft van deze vrouwen betrof het de ziekte van Alzheimer.*
- b. *In een andere arm van de 'Women's Health Initiative Memory Study' werd geconjugeerd oestrogenen (0,625 mg/d) zonder geassocieerd progestageen vergeleken met placebo bij 2.947 vrouwen van 65 jaar of ouder<sup>88</sup>. De hazard ratio voor de diagnose dementie bij gebruik van oestrogenen versus placebo bedroeg 1,49 (95% BI van 0,83 tot 2,66, niet statistisch significant). Bij samenvoeging van de uitkomsten dementie en milde cognitieve stoornis bedroeg de hazard ratio met oestrogenen versus placebo 1,38 (95% BI 1,01 tot 1,89, statistisch significant).*

## Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca

Ook voor niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca (behalve de salicylaten) suggereert epidemiologisch onderzoek een gunstig effect ter preventie van de ziekte van Alzheimer. Een langlopende, niet-gerandomiseerde studie kon een preventief effect aantonen bij gebruik langer dan 2 jaar, maar niet bij kortdurend gebruik<sup>36</sup>. Een definitieve uitspraak vereist ook hier gerandomiseerd onderzoek, te meer dat de oudere patiënten die gebaat zouden zijn met een beschermend effect tegen de ziekte van Alzheimer, precies het grootste risico hebben op toxiciteit door NSAID's (o.a. gastro-intestinaal). Dergelijk onderzoek werd opgestart met naproxen en celecoxib bij personen ouder dan 70 jaar zonder dementie, van wie bij een eerstegraadsverwant dementie was vastgesteld. Het is echter stopgezet, onder meer wegens cardiovasculaire ongewenste effecten<sup>89</sup>.

## Antihypertensiva

Een Cochrane review kon op basis van de beschikbare RCT's geen preventief effect van antihypertensiva ten aanzien van dementie aantonen<sup>90</sup>. Er zijn echter voldoende andere redenen dan preventie van dementie om hypertensie te behandelen bij personen beneden de 85 jaar met beperkte co-morbiditeit<sup>93</sup>.

## Omega-3 vetzuren

Observationeel onderzoek suggereert dat omega-3 vetzuren een beschermend effect hebben tegen dementie. Voor een definitieve uitspraak is echter gerandomiseerd onderzoek nodig<sup>91</sup>.

## Vitaminen

Het preventieve effect van vitaminen op het cognitieve functioneren is hoofdzakelijk onderzocht bij gezonde ouderen. Gerandomiseerd onderzoek werd teruggevonden voor foliumzuur<sup>a,b,e</sup>, vitamine B6<sup>b,c</sup>, vitamine B12<sup>b,d,e</sup> en vitamine E<sup>c</sup>. Alleen voor foliumzuur zijn er beperkte aanwijzingen dat dagelijkse inname door personen met een tekort de cognitieve achteruitgang kan vertragen. Of vitaminen ook dementie kunnen voorkomen, werd niet bestudeerd.

- a. *In de FACIT-studie worden 818 Nederlandse personen tussen 50 en 70 jaar met een verhoogde homocysteïneconcentratie (>26 micromol/L en niet te wijten aan andere aandoeningen of medicatie) gerandomiseerd over dagelijkse inname van foliumzuur 0,8g of placebo. Bij de opvolging na 3 jaar scoort de groep die foliumzuur genomen heeft beter dan de placebogroep op globaal cognitief functioneren, geheugen en verwerkingssnelheid van eenvoudige informatie, maar niet op verwerkingssnelheid van complexe informatie. Voor een beter inzicht in de klinische relevantie van foliumzuursuppletie is interventieonderzoek in andere populaties nodig, zoals bij lichte cognitieve stoornis en bij beginnende dementie<sup>114-116</sup>.*
- b. *Een systematisch overzicht includeert 14 RCT's over het effect van voedingssupplementen op de cognitieve functies; de meeste studies zijn van lage kwaliteit. De drie studies met vitamine B6 (patiënten met of zonder cognitief disfunctioneren, dagelijkse dosis 12 tot 75 mg/d, duur 5 tot 12 weken, 1 studie met opvolging na 1 jaar) vonden geen effect. De onderzochte doses lagen aanzienlijk hoger dan de aanbevolen dagelijkse dosis. De zes studies met vitamine B12 (patiënten met of zonder cognitief disfunctioneren, duur 4 weken tot 6 maanden) vonden evenmin een effect. De dosis lag in alle studies boven de aanbevolen dagelijkse dosis. Eén*

van de 3 studies over foliumzuur (dosis tussen 0,75 en 20 mg/d en duur 5 tot 10 weken) vond een voordeel bij mensen die bij de basismeting een cognitieve stoornis en lage foliumzuurwaarden hadden<sup>117</sup>.

- c. Een RCT bij 6377 gezonde vrouwen vanaf 65 jaar (Women's Health Study) vond geen effect van tweedaagse inname van vitamine E 600 IU op de cognitieve functies bij een eerste meting na 5,6 jaar behandeling, noch bij de laatste meting na 9,6 jaar<sup>118</sup>.
- d. Een RCT bij 195 ouderen zonder cognitieve stoornis stelt geen effect vast van behandeling met vitamine B12 (1 g/d) of behandeling met vitamine B12 en foliumzuur (0,4 g/d) na 6 maanden. De studieduur is te kort om een antwoord te krijgen over hun eventuele rol ter preventie van dementie<sup>108,119</sup>.
- e. Een RCT bij 276 gezonde ouderen met een homocysteïneconcentratie van minstens 13 micromol/l stelt vast dat dagelijkse toediening van een vitamine B supplement (1000 microgram foliumzuur, 500 microgram vitamine B12 en 10 mg vitamine B6) na twee jaar de homocysteïneconcentratie verlaagt maar niet resulteert in een beter cognitief functioneren in vergelijking met placebo<sup>108</sup>.

## 7. Indicaties en terugbetalingsvoorwaarden van de geregistreerde geneesmiddelen

De cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine en rivastigmine), memantine en Ginkgo biloba worden in België terugbetaald voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Voor vasculaire dementie en dementie met Lewy bodies is geen terugbetaling voorzien. De terugbetalingsvoorwaarden verschillen voor de verschillende klassen geneesmiddelen.

### Cholinesterase inhibitoren

- Cholinesterase-inhibitoren worden terugbetaald voor de symptomatische behandeling van *lichte tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer*, d.w.z. bij een MMSE-score hoger of gelijk aan 12. Wanneer de MMSE-score hoger is dan 24 moet de diagnose van de ziekte van Alzheimer bevestigd worden door een gevalideerde neuropsychologische evaluatie.
- De verantwoordelijke arts verbindt er zich toe geen terugbetaling meer te vragen voor de specialiteit wanneer de MMSE een score van minder dan 10 oplevert (twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand).
- In geval van intolerantie voor een bepaald type cholinesterase-inhibitor, kan binnen de toegestane periode van terugbetaling overgeschakeld worden naar een andere cholinesterase-inhibitor. Bij overschakelen naar een niet-cholinesterase-inhibitor moet een nieuwe aanvraag tot terugbetaling gebeuren.

### Memantine

- Memantine wordt terugbetaald voor de symptomatische behandeling van *matig ernstige en ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer*, d.w.z. bij een MMSE-score lager dan 15 en hoger dan 3.
- De verantwoordelijke arts verbindt er zich toe de specialiteit niet langer voor te schrijven wanneer de MMSE een score van minder dan 3 oplevert en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.

### Ginkgo biloba

- Ginkgo biloba wordt terugbetaald voor de symptomatische behandeling van *lichte tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer*, d.w.z. bij een MMSE-score hoger of gelijk aan 12. Wanneer de MMSE-score hoger is dan 24 moet de diagnose bevestigd worden door een ADAS-cog of CAM-cog.
- De verantwoordelijke arts verbindt er zich toe de specialiteit niet langer voor te schrijven wanneer de MMSE een score van minder dan 12 oplevert en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.

### Associëren van geneesmiddelen

Bij associëren van meerdere van bovenstaande geneesmiddelen is geen terugbetaling mogelijk.

## 8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
<b>Cholinesterase-inhibitoren</b>	<p><b>Voor alle producten</b>  <u>Frequent:</u> nausea, braken, diarree, asthenie, insomnia, hoofdpijn, duizeligheid, buikklasten, anorexie.  <u>Zelden doch ernstig:</u>                      Atrioventriculair blok, ongevallen, svncope, bradycardie, maagulcus en gastro-intestinale bloedingen, epileptisch insult, urinewegobstructie.</p> <p><b>Voor donepezil</b>  <u>Frequent:</u> spierkrampen, pijn, hypothermie, huiduitslag, agitatie, agressief gedrag.  <u>Zelden doch ernstig:</u> sinoauriculair blok, urinaire incontinentie, leverstoornissen, hallucinaties.</p> <p><b>Voor rivastigmine en galantamine</b>  <u>Frequent:</u>                      gewichtsverlies/anorexie, slaperigheid, beven, verwardheid, infecties bovenste luchtweg, urineweginfectie.  <u>Zelden doch ernstig:</u> angina pectoris</p>	<p><b>Voor alle producten</b>                      Voorzorgen bij hartritme-stoornissen, (verhoogd risico op) maag-darmulcera of urinewegobstructie, obstructieve longziekte.</p> <p><b>Voor donepezil</b>                      Overgevoeligheid voor piperidinederivaten. Voorzorgen bij epilepsie.</p> <p><b>Voor rivastigmine</b>                      Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten, ernstige leverstoornissen. Voorzorgen bij epilepsie, ernstige nierstoornissen.</p> <p><b>Voor galantamine</b>                      Ernstige leverstoornissen, ernstige nierstoornissen. Voorzorgen bij gastro-intestinale obstructie.</p>	<p><b>Voor alle producten</b>                      Niet-depolariserende spier-relaxantia, andere cholinomimetische geneesmiddelen, cholinerge agonisten of antagonist.</p> <p><b>Voor donepezil</b>                      Carbamazepine, alcohol, <math>\beta</math>-blokkers, itraconazol, erythromycine, propafenon, lithium.</p> <p><b>Voor galantamine</b>                      Paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, <math>\beta</math>-blokkers, digoxine.</p>
<b>Memantine</b>	<p><u>Frequent:</u> hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid.</p>	Ernstige nierinsufficiëntie. Voorzorgen bij patiënten met epilepsie, recent hartinfarct, congestieve hartinsufficiëntie, ongecontroleerde hypertensie.	Amantadine, ketamine, dextromethorfan, l-dopa, dopaminerge agonisten, anticholinergica, barbituraten en neuroleptica, spasmolytica, cimetidine, ranitidine, procainamide, kinidine, kinine, nicotine, hydrochloorthiazide.
<b>Ginkgo biloba</b>		Stoornissen van de bloedstolling, nier- en leverfunctiestoornissen.	Voorzorgen bij patiënten behandeld met anticoagulantia of plaatjesremmers.

Deze tabel beperkt zich tot de frequente of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties van de geneesmiddelen met 'dementie' als indicatie in de Belgische bijsluiter. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Martindale (2005), British National Formulary (2006), Farmacotherapeutisch Kompas (2006).

## 9. Comparaison des prix des médicaments en cas de démence<sup>1</sup>

Produit / dose d'entretien maximale par jour <sup>2</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>3</sup> / dosage	Prix public par jour <sup>4</sup> Ticket modérateur par jour pour les assurés ordinaires <sup>4</sup>
<b>INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES</b>		
donépézil chlorhydrate 10 mg	Aricept 56 compr. à 10 mg	
galantamine 24 mg	Reminyl SR 84 caps. SR à 24 mg	
	Reminyl 100 ml susp. à 4 mg/ml	
rivastigmine 12 mg	Exelon 56 caps. à 6 mg	
	Exelon transdermaal systeem 9,5 mg/24u	
<b>MEMANTINE</b>		
mémantine chlorhydrate 20 mg	Ebixa 56 compr. (séc.) à 10 mg	
	Ebixa 50 g gouttes à 10 mg/g	
<b>GINKGO BILOBA</b>		
Ginkgo biloba extrait 240 mg	Tanakan 90 compr. à 40 mg	
	Tanakan 90 ml sol. à 40 mg/ml	
	Tavonin 60 compr. à 120 mg	

1. Dans le tableau de comparaison des prix sont seulement repris les produits mentionnés dans le chapitre 'médicaments de la maladie d'Alzheimer' du Répertoire commenté des Médicaments 2008.
2. Dose d'entretien maximale remboursable selon les conditions INAMI.
3. Seulement le plus grand conditionnement de la dose maximale est repris dans le tableau des prix.
4. Source des prix: site web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)): prix juin 2008). Pour les conditionnements de remboursement: voir site web INAMI ([www.inami.be](http://www.inami.be)) ou [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

## REFERENTIES

1. Warner J, Butler R, Wuntakal B. Dementia. *Clin Evid* 2005;14:1198-217.
2. Wind AW, Gussekloo J, Vernooij-Dassen MJFJ, Bouma M, Boomsma LJ, Boukes FS. NHG- Standaard Dementie. *Huisarts Wet* 2003;46:754-67.
3. van Gool WA. Het effect van rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer. Houdt rivastigmine het alledaagse gewoon? *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:17-22.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. 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.
5. Kurz X, Scuvee-Moreau J, Salmon E, Pepin JL, Ventura M, Dresse A. La démence en Belgique: taux de prévalence chez les sujets âgés consultant en médecine générale. *Rev Med Liege* 2001;56:835-9.
6. Anonymous. De behandeling van dementie. *Themanummer Minerva* 2002;1:5-16.
7. Hirsch CH. Support for caregivers delayed time to nursing home placement in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 1997;126:67. Commentary on: Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-31.
8. Hirsch CH. A community support program for dementia delayed but did not reduce institutionalisation over 2 years. *ACP Journal Club* 2002;136:60. Commentary on: Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1282-7.
9. Stott D, Taylor M. An exercise and behavioural management program reduced functional dependence in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2004;140:77. Commentary on: Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:2015-22.
10. De Jonghe M, Roland M. Oefentherapie en ondersteuning van mantelzorgers bij Alzheimer. *Minerva* 2004;3:147-9.
11. Hirsch CH. Cognitive stimulation therapy improved cognition and quality of life in dementia. *Evidence-Based Medicine* 2004;9:49. Commentary on: Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;183:248-54.
12. Chung JCC, Lai CKY. Snoezelen for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003152. DOI: 10.1002/14651858.CD003152.
13. Pearce J. Review: Donepezil, metrifonate, rivastigmine, and Ginkgo biloba are more effective than placebo in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2001;134:10. Commentary on: Wolfson C, Moride Y, Perrault A, et al. Drug treatments for Alzheimer's disease. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa, Ontario: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000 May.
14. Anonymous. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Drug Ther Bull* 2000;38:15-16.
15. Anonymous. (Galantamine) Me too: 4ième anticholinestérasique dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 2001;220:574-6.
16. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006, issue 1. Art. No.: CD005593. DOI:10.1002/14651858.CD005593.
17. Bijl D. Cholinesteraseremmers bij ziekte van Alzheimer: meta-analyse. *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:137-8.
18. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.
19. Schneider LS. Galantamine for vascular dementia: some answers, some questions. *Lancet* 2002;359:1265-6.
20. Gilley DW. Review: cholinesterase inhibitors reduce burden and care time for informal carers of people with Alzheimer's disease. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:19. Commentary on Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:983-90.
21. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190. pub2.
22. AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): Randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
23. Schneider LS. AD 2000: donepezil in Alzheimer's disease. *Lancet* 2004;363:2100-1.
24. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsmans S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A, Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-65.
25. Anonymous. Donepezil - un intérêt modeste dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 1998;185:403-6.
26. Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
27. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.

28. Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. CCOHTA, Technology Report, Issue 58, September 2005.
29. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD004395. DOI: 10.1002/14651858.CD004395.pub2.
30. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
31. Anonymous. Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie 2005.
32. Wild R, Petit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.CD003672.
33. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
34. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004746. DOI: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
35. Leentjens AFG en Kragten JA. Totaal atrioventriculair blok tijdens behandeling met galantamine. Ned Tijdschr Geneesk 2006;150:563-6.
36. Kerst AJFA. Voorkomen NSAID's Alzheimer? Geneesmiddelenbulletin 2002;36:36.
37. Gecommentarieerd GeneesmiddelenRepertorium 2006. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>.
38. López-Arrieta JM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003155. DOI: 10.1002/14651858.CD003155.pub3.
39. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
40. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.
41. Martindale. The Complete Drug Reference, 34th Edition by Sean C. Sweetman, 2005.
42. Anonymous. Ginkgo biloba en convulsies. Folia Pharmacotherapeutica 2003;30:72.
43. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD000359. DOI: 10.1002/14651858.CD000359.
44. Guida CV. Review: Hydergine is effective for dementia. ACP Journal Club 1995;122:17. Commentary on: Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. Arch Neurol. 1994;51:787-98.
45. Mignot G. Hydergine sans action dans l'Alzheimer. La Revue Prescrire 1991;105:153.
46. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001011. DOI: 10.1002/14651858.CD001011
47. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD000442. DOI: 10.1002/14651858.CD000442.
48. Luxenberg JS. Review: Selegiline leads to a small short-term improvement in cognition and activities of daily living in Alzheimer disease. ACP Journal Club 2002;137:10. Commentary on: Wilcock GK, Birks J, Whitehead A, Evans JG. The effect of selegiline in the treatment of people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of published trials. Int J Geriatr Psychiatry 2002;17:175-83.
49. López-Arrieta , Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.
50. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ. Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 289: 2819-26.
51. Riggs G, Holloway R. Rofecoxib did not slow progression of dementia in patients with established Alzheimer's disease. Evidence-Based Medicine 2004;9:148. Commentary on: Reines SA, Block GA, Morris JC, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomised, blinded, controlled study. Neurology 2004;62:66-71.
52. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858.CD001296.
53. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub2.
54. Mccarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R. Homeopathy for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003803. DOI: 10.1002/14651858.CD003803.
55. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens PK, Wastra GJM. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, doubleblind, placebo-controlled study. Lancet 2001;358:455-60.
56. Szatmari Sz, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003119. DOI: 10.1002/14651858.CD003119.
57. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159.
58. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG. Melatonin for cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003802. DOI: 10.1002/14651858.CD003802.pub3.

59. Hirsch CH. Review: Galantamine improves most outcomes in suspected Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2001;135:50. Commentary on: Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD 001747 (latest version 01 nov 2000).
60. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C, Ieni JR, Bahra RS. 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.
61. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *NHS Health Technology Assessment* 2006; Vol.10: No 1.
62. Herrmann N. Some psychosocial therapies may reduce depression, aggression, or apathy in people with dementia. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:104. Commentary on: Verkaik R, van Weert JCM, Francke AL. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviours of people with dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:301-14.
63. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
64. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-7.
65. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852.
66. Kirchner V, Kelly C A, Harvey RJ. Thioridazine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000464. DOI: 10.1002/14651858.CD000464.
67. Anonymous. Quetiapine en rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer. *Geneesmiddelen bulletin* 2005;39:117-8.
68. Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. *JAMA* 2005;293:2462.
69. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. *JAMA* 2005;294:1934-43.
70. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, Normand ST, Mamdani M, Lee PE, Ping Li, Bronskill SE, Marras C, Gurwitz JH. Atypical Antipsychotics and Parkinsonism. *Arch Intern Med* 2005;165:1882-8.
71. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2235-41.
72. Clarfield AM. Review: Pharmacologic and nonpharmacologic interventions improve outcomes in patients with dementia and for their caregivers. *ACP Journal Club* 2001;135:94. Commentary on: 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. *Neurology* 2001;56:1154-66.
73. Bains J, Birks JS, Denning TD. Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.
74. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck M, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med* 2005;352:2379-88.
75. Anonymous. Galantamine: mortalité accrue. *La Revue Prescrire* 2005;25:197.
76. Anonymous. Übersterblichkeit unter Alzheimermitteln Galantamin (Reminyl). *Arznei-Telegramm* 2005;36:24.
77. Anonymous. Deaths with galantamine in mild cognitive impairment studies. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006;25:2.
78. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.
79. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
80. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
81. McNagny SE, Green RC. Postmenopausal estrogen reduced the risk for and delayed the onset of Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 1997;126:21. Commentary on: Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
82. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123-9.
83. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
84. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170-2.
85. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ* 2002;325:987.
86. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health

- Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
87. Anonymous. Hormoonsubstitutie verhoogt het risico van dementie. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:103.
  88. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix ZSL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
  89. Anonymous. Opnieuw berichten over ongewenste effecten met NSAID's. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:16.
  90. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub2.
  91. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk JK, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub2.
  92. Anonymous. Ziekte van Alzheimer: behandeling met oestrogenen is niet zinvol. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:112.
  93. Clarfield AM, Paltiel O. Antihypertensive treatment may have reduced the rate of dementia in older patients with isolated systolic hypertension. *ACP Journal Club* 1999;130:57. Commentary on: Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al., for the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
  94. Mulsant BH. Review: pharmacotherapy provides minimal improvements in the neuropsychiatric symptoms of dementia. Commentary on: Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:83.
  95. Ballard C, Waite J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.
  96. Anonymous. Cardiale ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:54.
  97. Anonymous. Tacrine. Un médicament dépassé à rejeter. *La Revue Prescrire* 1998;189:736-8.
  98. Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI, et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;145:713-26.
  99. Belle SH, Burgio L, Burns R, et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;145:727-38.
  100. Hirsch C. Community based occupational therapy improved daily functioning in older patients with dementia. Commentary on: Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1196. *Evidence-Based Medicine* 2007;12:51
  101. Hirsch C. An exercise program led to a slower decline in activities of daily living in nursing-home patients with Alzheimer disease. Commentary on: Rolland Y, Pillard F, Klappouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-65. *ACP Journal Club* 2007;147:5.
  102. Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1196-9.
  103. Anonymous. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 111, November 2006.
  104. Hirsch C. Galantamine was effective in mild-to-moderate Alzheimer disease. Commentary on: Rockwood K, Fay S, Song X, et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006;174:1099-105. In *ACP Journal* 2006;145:50.
  105. Anonymous. Memantin (Axura, Ebixa) bei morbus Alzheimer: negativdaten unterdrückt. *Arznei-Telegramm* 2007; 38:59.
  106. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub2.
  107. Anonymous. Ginkgo et maladie d'Alzheimer. Entre placebo et efficacité très modeste. *La Revue Prescrire* 2007;27:592.
  108. Clarke R. Homocysteine-lowering vitamin B supplements do not improve cognitive performance in healthy older adults after two years. Commentary on: McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764-72. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:27.
  109. Byrne GJ. Training nursing home staff to improve psychosocial care reduces neuroleptic use in people with dementia without an increase in agitation. Commentary on: Fossey J, Ballard C, Juszcak E, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-8A
  110. Viggo Hansen N, Jørgensen T, Ørtenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004989. DOI: 10.1002/14651858.CD004989.pub2.

111. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. A systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182-8.
112. Gill SS, Bronskill SE, Sharon-Lise T, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775-86.
113. Schneeweis, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Comparative safety of conventional and atypical antipsychotic medications: risk of death in British Columbia Seniors. *Effective Health Care Research Report no. 2*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2007.
114. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older persons. *Lancet* 2007;369:208-16.
115. Kerst AJFA. Foliiumzuur vertraagt cognitieve achteruitgang. *Geneesmiddelen Bulletin* 2007; 41:75-6.
116. Bogaisky M, Leipzig RM. Daily folic acid supplementation for 3 years improved cognitive function in older persons. Commentary on: Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older persons. *Lancet* 2007;369:208-16. *Evid Based Med* 2007;12:83.
117. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid supplementation and cognitive function. A systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.
118. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006;166:2462-8.
119. Lee PE, Rochon PA. Daily oral vitamin B-12 with or without folic acid for 24 weeks did not improve cognitive function in elderly people. Commentary on: Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomised, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:361-70. *Evidence-Based Medicine* 2007;12:18.