

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de medicamenteuze aanpak van dementie, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008.

Dementie

Zoekdatum tot 15 september 2015

Epidemiologie

De resultaten van een Canadese *case-control* studie bij ca. 1.800 ouderen suggereren dat langdurig gebruik (drie maanden of langer) van **benzodiazepines** een risicofactor is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Een oorzakelijk verband kan in dit type studie echter niet vastgesteld worden: benzodiazepines worden immers vaak voorgeschreven bij insomnie en angst, klachten die een voorbode kunnen zijn van een dementieel syndroom^{a, 1, 2}. De auteurs hebben ook de link met het gebruik van andere psychofarmaca dan benzodiazepines niet onderzocht, nodig om na te gaan of de vastgestelde associatie specifiek is voor benzodiazepines³. In elk geval hebben benzodiazepines een nadelig effect op het geheugen, en bij ouderen moet de nodige voorzichtigheid aan de dag gelegd worden, met een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen⁴.

- a. Ouderen (>66 jaar, n=1.796) die voor het eerst gediagnosticeerd werden met de ziekte van Alzheimer na een follow-up periode van tenminste 6 jaar, werden vergeleken met een controlegroep (n=7.184) gematched voor leeftijd, geslacht en opvolgingsduur. De inname van benzodiazepines moest tenminste vijf jaar eerder opgestart zijn, om de kans op een inverse causale associatie te verminderen. Er werd rekening gehouden met de cumulatieve dagelijkse dosis en halfwaardetijd in de analyse. De '*adjusted odds' ratio*' waarbij onder meer gecorrigeerd werd voor de aanwezigheid van angst, depressie, en insomnie, bedroeg 1,43 (95%-BI 1,28 tot 1,60). Een hogere cumulatieve dosis en een langere halfwaardetijd gingen gepaard met een hogere odds' ratio. Er was geen informatie over socio-economische status of gebruik van andere psychofarmaca in deze studie.

Niet-medicamenteuze behandeling

Een nieuwe *Cochrane Review* includeert 13 RCT's met in totaal 9615 patiënten over **geïndividualiseerde planning en coördinatie van de zorg in de thuissituatie** (*'case management'*)^{a, 5}. Enkele van de geïnccludeerde RCT's werden reeds besproken in de Transparantiefiche.

Men besluit dat er enig bewijs is dat *case management* kan zorgen voor een vermindering van definitieve institutionalisering op middellange termijn. Er is geen invloed op mortaliteit en ziekenhuisopnames, en evenmin op depressie, functionele capaciteiten en cognitieve functies van de patiënt. De impact op het welzijn van de mantelzorg is niet eenduidig.

Meer studies zijn nodig om te achterhalen welke aspecten van case management geassocieerd zijn met een verbetering van de eindpunten.⁵

- a. Deze systematische review verzamelde 13 RCT's met in totaal 9615 deelnemers. Case management werd vergeleken met "*usual care*". De case managementinterventies in de RCT's waren niet allemaal gelijk.

Een meta-analyse van 6 RCT's bij in totaal 5741 deelnemers, stelde vast dat het aantal dementerenden dat geïnstitutionaliseerd was na 6 maanden, lager was met case-management dan met gebruikelijke zorg (niet gewogen absoluut risico AR 9,5% vs 11,4%, Odds Ratio OR 0,82; 95%-BI 0,69 tot 0,98).

Een meta-analyse van 9 RCT's (n= 5990), vond geen verschil in het aantal dementerenden dat geïnstitutionaliseerd werd op 12 maanden, in vergelijking met gebruikelijke zorg (niet gewogen AR 19,0% vs 19,8%) OR 0,95; 95%-BI 0,83 tot 1,08). Wanneer men echter een meta-analyse maakt van de RCT's (N=5, n=464) waarin case-management specifiek gericht was op het uitstellen van institutionalisering bleek case management wel de institutionalisering te verminderen op 12 maanden (absoluut risico van opname AR 5,5% met case-management vs 16,7% zonder; OR 0,29; 95%-BI 0,15 tot 0,55).

Institutionalisering na 18 maanden bleek lager met case management dan met gebruikelijke zorg (4 RCT's, waarvan 3 met als doel uitstel van institutionalisering, n= 363, AR 3,2% vs 12,4%, OR 0,25; 95% BI 0,10 tot 0,61).

Na 24 maanden was het verschil niet statistisch significant (2 RCT's, n=201, niet gewogen AR 22,6% vs 22,1%, OR 1,03; 95%-BI 0,52 tot 2,03).

1 RCT (n=101) rapporteerde de tijd tot institutionalisering bij dementerenden met veel comorbiditeit. Na 12 maanden was er geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep (*Hazard ratio* HR 0,66; 95%-BI 0,38 tot 1,14).

Het aantal ziekenhuisopnames (5 RCT's, 585 deelnemers) en de mortaliteit (8 RCT's, 6112 deelnemers) verschilde na 12 maanden niet tussen de interventie- en de controlegroep (berekend absoluut risico 8% in beide groepen).

De levenskwaliteit van de dementerenden was na 12 maanden niet verschillend tussen interventie- en controlegroep (3 RCT's, 511 deelnemers). Ook op de eindpunten depressie, functionele capaciteiten en cognitie was er geen statistisch significant verschil. Het effect van case management op gedragsstoornissen was niet eenduidig (geen statistisch significant verschil op 4, 6, 12 maanden, voordeel op 18 maanden in 2 RCT's).

De levenskwaliteit van de mantelzorgers (5 RCT's, 681 deelnemers) was enkel op het tijdstip van 12 maanden statistisch significant verbeterd in vergelijking met de controlegroep, maar het effect was beperkt (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,21; 95%-BI 0,06 tot 0,37). Er was sprake van sterke heterogeniteit. Interventies die gericht waren op 'empowerment' van de mantelzorger zouden mogelijk verantwoordelijk zijn voor dit positieve resultaat.

De zorglast van de mantelzorger ('*carer burden*') (7 RCT's, 3772 deelnemers) was na 12 maanden niet statistisch significant verschillend van de controlegroep.

Een *Cochrane Review* over het effect van **fysieke oefentherapie** bij patiënten met dementie heeft na een nieuwe update zijn conclusies gewijzigd^{a, 6}. In tegenstelling tot de vorige versie wordt met oefentherapie geen statistisch significant effect op de cognitie waargenomen. Een verbetering van de ADL-functies wordt wel nog waargenomen. Voor beide eindpunten is sprake van grote heterogeniteit tussen studies, waardoor de resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden.

Er wordt geen invloed op neuropsychiatrische symptomen of depressie geobserveerd. Het effect op mortaliteit en levenskwaliteit van de dementerende patiënt kon niet worden beoordeeld.

Er is beperkt bewijs dat oefentherapie bij de demente persoon de belasting op de mantelzorger vermindert. De impact op de levenskwaliteit en mortaliteit van de mantelzorger kon niet worden beoordeeld. Er werden geen ongewenste effecten geobserveerd^{a, 6}.

Er is duidelijk nood aan goed opgezette studies om meer zekerheid over het effect van oefentherapie te bekomen en om te achterhalen welk type oefentherapie nuttig kan zijn bij verschillende vormen van dementie.

- a. Deze systematische review includeerde 17 RCT's met in totaal 1067 patiënten met verschillende soorten dementie en verschillende oefenprogramma's.
Een meta-analyse van 9 studies met in totaal 409 deelnemers kon geen voordeel aantonen op cognitie (gestandaardiseerd gemiddeld verschil, SMD 0,43; 95%-BI -0,05 tot 0,92) in vergelijking met *usual care* of een andere activiteit. Er was grote heterogeniteit tussen de studies, die niet verklaard kon worden.
Een meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 289 deelnemers stelde een significant effect van oefentherapie vast op de ADL-functie (SMD 0,68; 95%-BI 0,08 tot 1,27) in vergelijking met de controlegroep. Ook in deze meta-analyse was de heterogeniteit groot.
Een voordeel op gebied van neuropsychiatrische symptomen of depressie kon niet aangetoond worden.
Er waren onvoldoende gegevens om het effect op levenskwaliteit en mortaliteit te beoordelen.
Het effect van oefentherapie bij de demente persoon op de belasting van zijn verzorger werd onderzocht in 1 RCT met 40 patiënten. In vergelijking met *usual care* stelde men een statistisch significante verbetering vast (MD= -15,30; 95%-BI -24,73 tot -5,87 volgens de *Zarit Burden Interview Scale*,).

Medicamenteuze behandeling

Een recente update van een *Cochrane review* bespreekt de werkzaamheid en ongewenste effecten van **rivastigmine** bij patiënten met de ziekte van Alzheimer^{a, 7}.

In vergelijking met placebo resulteert een dagelijkse dosis van 6 tot 12 mg oraal of 9,5 mg transdermaal gedurende 6 maanden in een verbetering van het cognitieve functioneren, van het dagelijkse functioneren en van de globale inschatting van de evolutie volgens de behandelende arts. De verschillen zijn echter klein en de klinische relevantie is niet altijd duidelijk. Er werd geen statistisch significant effect vastgesteld op gedragsveranderingen of op de belasting van de verzorgers.

De betrouwbaarheid van de studieresultaten wordt beïnvloed door de soms grote studie-uitval, die met rivastigmine hoger was dan met placebo.

Ongewenste effecten zijn met rivastigmine frequenter dan met placebo. In 1 rechtstreeks vergelijkende studie, die reeds werd besproken in de Transparantiefiche-update van 2009 zijn bepaalde ongewenste effecten (o.a. nausea en braken) minder frequent met de transdermale vorm dan met de orale vorm.^{a, 7}

- a. Deze *Cochrane review* vindt 13 dubbelblinde RCT's bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, met een follow-up van 12 tot 52 weken.
De focus lag op studies met een orale dosis van rivastigmine 6 tot 12 mg/d of een transdermale dosis 9,5 mg omdat dit correspondeert met de aanbevolen dosis in de praktijk. De RCT's in de meta-analyses werden geanalyseerd via het Intention-to-treat principe (last observation carried forward/LOCF). Sensitiviteitsanalyses werden uitgevoerd om verschillende methodes in het omgaan met missing data te vergelijken.
Een meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 3232 deelnemers met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer onderzocht het effect van rivastigmine 6 tot 12 mg oraal of 9,5 mg transdermaal versus placebo na 26 weken behandeling. Het cognitieve functioneren was beter met rivastigmine in deze

dosis in vergelijking met placebo, met een scoreverschil op de ADAS-cog van -1,79 punten (95%-BI -2,21 tot -1,37; score van 0 tot 70). Ook het dagelijks functioneren was beter met rivastigmine (gestandaardiseerd gemiddeld verschil SMD 0,20; 95%-BI 0,13 tot 0,27, wat overeenkomt met een klein verschil) na 26 weken. Volgens de klinische indruk van de arts waren er met rivastigmine minder patiënten globaal achteruit gegaan of niet verbeterd, in vergelijking met placebo (7 RCT's, n=3338; OR=2,16; 95%-BI 0,58 tot 0,80).

3 RCT's met in totaal 1529 deelnemers stelden na 26 weken geen effect vast van rivastigmine 6 tot 12 mg oraal of 9,5 mg transdermaal op gedragsveranderingen (SMD -0,04; 95%-BI -0,14 tot 0,06 in vergelijking met placebo).

1 RCT bekeek de impact op de verzorger met de Neuropsychiatric Inventory-Caregiver Distress (NPI-D) bij 529 deelnemers en vond geen verschil tussen rivastigmine 9,5 mg/d transdermaal en placebo na 24 weken.

Meer deelnemers die rivastigmine namen verlieten de studie in vergelijking met deelnemers die placebo namen (26% vs 15%, OR 2,01; 95%-BI 1,71 tot 2,37; 7 RCT's; n=3569) bij uitval nam men de laatste meting als resultaat (last observation carried forwards analyse) hoeveel dit de resultaten (positief) beïnvloedt is onduidelijk. Het gebruik van rivastigmine verhoogde de kans om een ongewenst effect te ervaren in vergelijking met placebo (87% versus 76%, OR= 2,16; 95%-BI 1,82 tot 2,57; 3 RCT's, n=3587).

1 RCT vergeleek rivastigmine 9,5 mg/d transdermaal met 6 tot 12 mg/d oraal bij 591 deelnemers en vond geen verschil in werkzaamheid. Wel hadden minder deelnemers met de transdermale vorm last van ongewenst effecten in vergelijking met de orale vorm (OR 0,59; 95%-BI 0,43 tot 0,82). De studie-uitval omwille van ongewenste effecten was niet statistisch significant verschillend. De algemene uitval in deze studie bedroeg 21%, wat de betrouwbaarheid van de resultaten enigszins vermindert.

Studies met een orale dosis van 1-4 mg/d of een transdermale dosis van 4,6mg/d konden op geen enkele eindpunt een werkzaam effect aantonen in vergelijking met placebo. Ongewenste effecten waren echter wel frequenter dan met placebo.

In een eerdere update van de Transparantiefiche bespraken we de gunstige resultaten van een kleine studie met het oude antihistaminicum dimebon (de generische naam is nu officieel **latrepirdine**) bij de ziekte van Alzheimer en van 2 grotere fase III-studies deze gunstige resultaten niet konden bevestigen.

Een nieuwe *Cochrane review* bestudeert nu de werkzaamheid en veiligheid van latrepirdine bij de ziekte van Alzheimer in 7 RCT's met in totaal 1697 deelnemers en besluit dat er geen aantoonbaar effect is op cognitie en dagelijkse activiteiten in vergelijking met placebo. Latrepirdine is niet beschikbaar op de Belgische markt. Door de negatieve resultaten in de 2 grote fase-III studies zal dit waarschijnlijk ook niet gecommercialiseerd worden.

- a. 7 RCT's met in totaal 1697 deelnemers werd gevonden, maar van slechts 6 RCT's waren (soms beperkte) gegevens beschikbaar. In 5 van de 7 RCT's was er sprake van selectieve rapportering, zowel op gebied van werkzaamheid als ongewenste effecten. De Cochrane auteurs slaagden er niet in om verdere resultaten te bekomen bij de oorspronkelijke auteurs van deze studies. Dit werpt een grote onzekerheid op de resultaten.

In 3 RCT's met in totaal 1243 patiënten met milde tot matige Alzheimer dementie zag men bij gebruik van latrepirdine 60 mg/d (een cholinesterase inhibitor met ook N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist eigenschappen zoals memantine) in vergelijking met placebo geen statistisch significante verandering in cognitie (ADAS-Cog MD= -1,49; 95%-BI -3,47 tot 0,43); MMSE vergelijkbaar) en dagelijkse activiteiten (ADCS-ADL MD 1,00; 95%-BI -1,15 tot 3,15) na 26 tot 52 weken. Er was wel een statistisch significant maar klinisch niet relevant voordeel van latrepirdine op gedrag (NPI MD =-

1,77; 95%-BI -3,09 tot -0,45; een verschil 4 punten wordt beschouwd als klinisch relevant). Men zag een grote heterogeniteit tussen deze studies.

In 1 RCT met 183 patiënten met milde tot matige Alzheimer dementie was de klinische globale inschatting van verandering (door de arts, met input van de verzorgende) beter met latrepirdine dan met placebo na 26 weken (CIBIC-Plus MD -0,60; 95%-BI -0,89 tot -0,31) en na 52 weken.

In 4 RCT's met in totaal 1034 deelnemers en een follow-up van 4 tot 30 weken zag men geen verschil in ongewenste effecten tussen latrepirdine en placebo. Ook het aantal ernstige ongewenste effecten was niet significant verschillend. De uitval in deze studies bedroeg 12 % met latrepirdine versus 11% met placebo.

De betrouwbaarheid van deze *Cochrane Review* is laag volgens de auteurs door een hoge mate van selectieve rapportering in de originele RCT's, door heterogeniteit tussen de studies en door de brede betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten^{a, 8}.

Niet-medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

De vorige update van de transparantiefiche rapporteerde reeds dat psychosociale interventies kunnen zorgen voor een daling van het antipsychoticagebruik bij dementerenden in woonzorgcentra.

Een nieuwe systematische review van 33 RCT's besluit dat een aantal **niet-medicamenteuze interventies** agitatie bij personen met dementie doen verminderen.^{a, 9}

Vooraleer opleiding van het verzorgend personeel in verzorgingsinstellingen verminderen agitatie bij dementerenden tijdens en tot minstens zes maanden na de interventie; het gaat over *person-centred care* en communicatievaardigheden en *dementia care mapping* (DCM). Groepsactiviteiten, muziektherapie en sensorische interventie (zoals snoezeltherapie) verminderen agitatie zolang deze activiteiten plaatsvinden. Een positief resultaat is enkel aangetoond in woonzorgcentra en het effect is meestal beperkt. Er is weinig informatie over een effect op langere termijn.

Een gedragstherapeutische interventie bij mantelzorgers in de thuissituatie heeft geen invloed op ernstige agitatie bij de dementerende.

Zoals reeds vermeld in de vorige update van de transparantiefiche heeft aromatherapie geen (eenduidig) effect op agitatie.

Lichttherapie heeft evenmin een positieve invloed op agitatie en kan de agitatie soms verergeren.

Meer studies in verband met niet-medicamenteuze interventies zijn nodig en er dient bekeken te worden hoe deze kennis kan ingepast worden in de Belgische zorgcontext.⁹⁻¹¹

- a. Deze systematische review includeerde 33 RCT's die een of andere vorm van niet-medicamenteuze interventie voor agitatie bij dementie onderzochten. Meta-analyses konden bijna niet uitgevoerd worden wegens de heterogeniteit van de gegevens. De meeste studies gebruikten de CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) als meetinstrument, maar ook andere meetinstrumenten werden gebruikt.

Het opleiden van verzorgend personeel in *person-centred care*, communicatievaardigheden en *dementia care mapping* (DCM) hebben als doel om het perspectief en het oordeel van de zorgverleners over dementerenden te veranderen en hun communicatie met de dementerende te verbeteren. Al deze interventies omvatten ook supervisie tijdens en na de implementatie.

In 1 RCT bij 180 dementerenden met ernstige agitatie leidde een opleiding van het verzorgend personeel in *person-centred care*, tot een vermindering van ernstige agitatie gedurende de interventie

(gestandaardiseerde effectgrootte -1,8; 95%-BI -1,9 tot -1,6) en 8 weken later (gestandaardiseerde effectgrootte -2,2; 95%-BI -1,4 tot -2,0) in vergelijking met “usual care” .

In 2 RCT's bij dementerenden met symptomatische agitatie (in totaal 171 deelnemers) leidde een opleiding van de verzorger rond communicatie en *person-centred care* tot een vermindering van de agitatie tijdens de interventie in vergelijking met een controlegroep. Na 3 tot 6 maanden was er nog een vermindering op bepaalde agitatie-eindpunten, maar niet op alle.

In een RCT bij 306 dementerenden zonder ernstige agitatie zag men een verbetering tijdens de 8 weken *person-centred care training* (gestandaardiseerde effectgrootte -0,32; 95%-BI -0,48 tot -0,16) en 20 weken later (-0,3 95%-BI -0,5 tot -0,2).

In een RCT van 191 dementerenden met ernstige agitatie werd *dementia care mapping* geëvalueerd. De onderzoekers brachten het gedrag en beïnvloedende factoren van de dementerenden in kaart, legden de resultaten uit aan het verzorgend personeel en ondersteunden de implementatie van voorgestelde veranderingen. Ernstige agitatie verminderde tijdens de interventie en 4 maanden nadien in vergelijking met gebruikelijke zorg (gestandaardiseerde effectgrootte op korte termijn -1,4; 95%-BI -1,5 tot -1,3, na 20 weken -1,5; 95%-BI -1,6 tot -1,3).

In 2 RCT's met in totaal 237 dementerenden bleken opleidingsprogramma's voor verzorgend personeel zonder verdere supervisie niet werkzaam om agitatie te verbeteren in vergelijking met gebruikelijke zorg.

Vijf RCT's (in totaal 510 dementerenden) bestudeerden *groepsactiviteiten* in een woonzorgsetting. Zolang de activiteiten werden georganiseerd zag men een daling van de gemiddelde agitatie-niveaus en een vermindering van de symptomen van agitatie in vergelijking met een controlegroep. 1 van deze RCT's mat de impact 1 week en 4 weken na het stoppen van de interventie en vond geen effect meer.

3 RCT's (in totaal 206 dementerenden) bestudeerden *muziektherapie* volgens een bepaald protocol. Muziektherapie in vergelijking met usual care verbeterde agitatie in 1 RCT (gestandaardiseerde effectgrootte -0,6; 95%-BI -0,9 tot -0,4) en was randsignificant beter in een tweede RCT. 1 maand na de therapie bleek in 1 RCT het effect nog aanwezig. De derde RCT vergeleek muziektherapie met een leesgroep en stelde een significante verbetering van de agitatie vast met muziektherapie (gestandaardiseerde effectgrootte -0,9; 95%-BI -1,2 tot -0,6).

Verschillende vormen van *sensorische interventie* werden vergeleken met gebruikelijke zorg of een placebo-interventie.

Acupressuursessies gedurende 4 weken verbeterde de agitatie in vergelijking met fysieke aanwezigheid in 1 RCT bij 133 dementerenden met matige agitatie.

Snoezeltherapie gedurende 18 maanden vermindert agressie bij 125 dementerenden in 1 RCT.

In 3 RCT's die therapeutische aanraking bestudeerden bij in totaal 175 dementerenden met matige agitatie kon geen werkzaam effect vastgesteld worden in vergelijking met een placebo-aanraking of gebruikelijke zorg.

Aromatherapie werd bestudeerd in 2 RCT's met in totaal 166 deelnemers. In een geblindeerde studie zag men geen onmiddellijk of langetermijneffect in vergelijking met placebotherapie, in de andere, niet-geblindeerde studie zag men wel een verbetering van de agitatie in vergelijking met placebotherapie.

3 RCT's in verzorgingsinstellingen bestudeerden het effect van *lichttherapie* op agitatie bij in totaal 210 dementerenden. In 2 van de 3 RCT's zag men een negatief effect met een verergering van (bepaalde vormen van) agitatie.

Het *opleiden van verzorgers* in de thuissituatie in *gedragsmanagement of cognitieve gedragstherapie* werd bestudeerd in 4 RCT's bij in totaal 294 dementerenden met matige tot ernstige agitatieproblemen. In vergelijking met een controlegroep was er geen effect op agitatie bij de dementerende.

Er waren onvoldoende gegevens om het effect van *oefentherapie* te beoordelen. Er werd slechts 1 RCT van voldoende grootte gevonden, die geen invloed van oefentherapie op agitatie kon vaststellen.

Een nieuwe *Cochrane Review* besluit dat **psychologische behandelingen** de symptomen van depressie bij demente patiënten kunnen verminderen. De winst is echter klein en mogelijk niet klinisch relevant. De impact op angstklachten is minder eenduidig. De resultaten dienen met omzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien de geïncludeerde studies methodologische beperkingen vertoonden en de toegepaste behandelingen heterogeen waren.^{12, 13}

- a. Deze Cochrane Review vond 6 RCT's die verschillende vormen van psychotherapie (cognitieve gedragstherapie, counseling, interpersoonlijke therapie) bestudeerden voor de reductie van angst en depressie bij personen met dementie. In 2 studies was de psychotherapie deel van een multimodale aanpak. De kwaliteit van de geïncludeerde studies was wisselend.

In een meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 439 deelnemers leidde psychologische behandeling tot een daling van depressieve symptomen in vergelijking met standaardzorg of een placebo-interventie (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -0,22; 95%-BI -0,43 tot -0,03).

Angstsymptomen gemeten door de clinicus (Rating of Anxiety in Dementia – RAID) waren statistisch significant gedaald in de interventiegroep tegenover de controlegroep (2 RCT's met in totaal 65 deelnemers; gemiddeld verschil MD= -4,57; 95%-BI -7,81 tot -1,3). Daarentegen was er geen statistisch significant effect op zelfgerapporteerde angst (2 RCT's met in totaal 65 deelnemers, SMD= 0,05; 95%-BI -0,44 tot 0,54) en angst geobserveerd door de mantelzorger (1 RCT met 26 deelnemers MD -2,4; 95%-BI -4,96 tot 0,16).

De impact op levenskwaliteit, ADL, algemene psychiatrische symptomen en cognitie is onduidelijk door gebrek aan voldoende gegevens.

Medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

De Franse Hoge Gezondheidsraad (Haute Autorité de Santé – Commission de la transparence) heeft geoordeeld dat het gebruik van **risperidon** in de behandeling van gedragsproblemen bij dementie in Frankrijk niet terugbetaald zal worden, omwille van een nadelige risico-batenverhouding. De beslissing berust op de beperkte werkzaamheid bij agressief gedrag, de ongewenste effecten, het feit dat antipsychotica afgeraden worden bij de ziekte van Alzheimer, de moeilijkheid om de behandelingsduur kort te houden en het belang van niet-medicamenteuze maatregelen. Het gebruik van risperidon bij gedragsproblemen bij demente patiënten is volgens de HAS enkel te verantwoorden in geval van ernstige psychotische klachten die niet onder controle te brengen zijn met niet-medicamenteuze maatregelen of in een urgente situatie. In deze specifieke indicatie is deze aanpak echter weinig bestudeerd. Risperidon is het enige antipsychoticum dat de kortdurende behandeling van agressie bij de ziekte van Alzheimer als specifieke indicatie heeft¹⁴.

Ongewenste effecten

Bij het voorschrijven van **cholinesterase-inhibitoren** moet men zich bewust zijn van het feit dat gewichtsverlies hiermee frequenter voorkomt dan met andere geneesmiddelen. De 'number needed to harm' (NNH) om 5 kg te verliezen bedroeg 21 in een retrospectief cohortonderzoek^{15, 16}.

Een verhoogd risico van overlijden bij gebruik van **antipsychotica** bij oudere dementerenden werd reeds eerder gerapporteerd. In een nieuwe retrospectieve observationele studie^{a, 17} waren er binnen de 180 dagen na het opstarten van haloperidol 3,8% meer overlijdens dan wanneer niet gestart wordt met medicatie. Dit komt overeen met een *number needed to harm* (NNH) van 26.

Met risperidon bedroeg, in vergelijking met het niet starten van een geneesmiddel, de risicoverhoging van overlijden binnen de 180 dagen 3,7% (NNH 27), met olanzapine was dit 2,5% (NNH 40) en met quetiapine 2,0% (NNH 50), Quetiapine lijkt dus mogelijk geassocieerd met een lager risico dan andere atypische antipsychotica, maar is waarschijnlijk minder werkzaam bij agitatie en psychose¹⁸.

In verband met de atypische antipsychotica blijkt een hogere dosis geassocieerd aan een hoger mortaliteitsrisico.

Hoewel in de analyses werd gecorrigeerd voor een groot aantal versturende factoren (*confounders*, onder meer co-morbiditeit en delirium op het moment van starten van het antipsychoticum), kan men uit een observationele studie niet besluiten tot een oorzakelijk verband, noch over een grotere veiligheid van bepaalde producten^{17, 18}. Studies die de producten rechtstreeks vergelijken zijn noodzakelijk.

- a. Dit retrospectieve cohortonderzoek werd uitgevoerd op de databank van de *Veterans Health Administration* in de Verenigde Staten van 1998 tot 2009.

Van de 46.008 veteranen met dementie ≥ 65 jaar, die gestart waren met een antipsychoticum, antidepressivum (niet tricyclisch of MAO-inhibitor) of valproaat konden 45.393 gematcht worden met gelijkende patiënten die geen medicatie gestart waren.

De berekeningen werden gecorrigeerd voor demografische factoren, psychiatrische comorbiditeit en lichamelijke comorbiditeit.

In vergelijking met de gematchte controlegroep, steeg het risico van overlijden binnen de 180 dagen met 3,8% (95%-BI 1,0% tot 6,6%) bij de personen die haloperidol gestart waren. Dit correspondeert met een *number needed to harm* NNH van 26 (95%-BI 15 tot 99). Bij de haloperidolgebruikers in de studie was er sprake van meer comorbiditeit, institutionalisering en delirium, dan bij de niet-gebruikers. Hiervoor werd gecorrigeerd in de analyses.

Het risico van overlijden met risperidon nam toe met 3,7% (95%-BI 2,2% tot 5,3%), NNH 27 (95%-BI 19 tot 46). Met olanzapine was de risicoverhoging 2,5% (95%-BI 0,3% tot 4,7%) met een NNH van 40 (95%-BI 21 tot 213) en met quetiapine was dit 2,0% (95%-BI 0,7% tot 3,3%) met een NNH van 50 (95%-BI 30 tot 150).

Wanneer men de gemiddelde dagdosis van de atypische antipsychotica indeelt volgens haloperidol-equivalente dosis (laag $<1,5$, medium 1,5 tot 3,0, hoog ≥ 3) stelt men vast dat de atypische antipsychotica als groep (olanzapine, quetiapine, risperidon) een dosis-responsrelatie vertonen: de mortaliteit was 3,5% groter (95%-BI 0,5% tot 6,5%) met hoge dosis dan met lage dosis.

In secundaire analyses werd het gebruik van atypische antipsychotica onderling vergeleken, gecorrigeerd voor dosis. Deze onrechtstreekse vergelijkingen suggereren een mogelijk lager risico van overlijden bij quetiapinegebruikers in vergelijking met risperidongebruikers. De vergelijkingen tussen het gebruik van quetiapine en olanzapine waren niet eenduidig.

In geen van bovenstaande analyses waren gegevens beschikbaar over de ernst van de dementie en de ernst van eventuele gedragsproblemen of psychiatrische symptomen. Ook andere prognostisch belangrijke factoren kunnen verschillen tussen de groepen. Er kan dus geenszins worden besloten tot een causaal verband. Ook is het helemaal niet duidelijk of een bepaald antipsychoticum veiliger zou zijn dan de andere.

Het starten van antidepressiva was geassocieerd met een verhoging van de mortaliteit met 0,6% (95%-BI 0,3% tot 0,9%), NNH = 166 (95%-BI 107 tot 362).

Het starten van valproaat was niet geassocieerd met een statistisch significante verhoging van de mortaliteit, maar het betrouwbaarheidsinterval was breed (4,1%; 95%-BI -1,0% tot 9,2%)¹⁷.

Een groot Deens case-controle onderzoek vond een associatie tussen het recent opstarten van **antipsychotica** en een verhoogd risico van hartstilstand buiten het ziekenhuis (OR 1,53)^{a, 19}. Dit verhoogde risico zag men bij de groep van de klassieke antipsychotica (OR 1,66), maar niet bij de groep van de atypische antipsychotica. Op niveau van het individuele geneesmiddel waren twee klassieke antipsychotica, haloperidol (OR 2,43) en levomepromazine (OR 2,05) geassocieerd met plotse hartdood, evenals het atypische antipsychoticum quetiapine (OR 3,64). Deze associaties bleven overeind in sensitiviteitsonderzoek (waarbij de invloed van gebruiksduur, kanker, middelenmisbruik, suicide... werd onderzocht). Het aantal overlijdens was te laag om een eventuele invloed van de dosis te kunnen aantonen. Er zijn geen gegevens over de oorzaak van de hartstilstand (vb. aritmie eventueel via verlenging van het QT interval), noch over de reden van het antipsychoticagebruik. Het is dus niet duidelijk of deze correlatie ook aanwezig is bij dementerenden met agitatie die eerder lage doses gebruiken^{19, 20}.

- a. Het Deense Cardiac Arrest Register identificeerde van 2001 tot 2010 2205 patiënten die antipsychotica namen op het moment van hun hartstilstand buiten het ziekenhuis (*out-of-hospital cardiac arrest: OHCA*). Het betrof de klassieke antipsychotica flupentixol, haloperidol, zuclopenthixol, levomepromazine, prochlorperazine, perphenazine, en chlorprothixen en de atypische neuroleptica olanzapine, quetiapine, risperidon en clozapine. De mediane leeftijd van de deelnemers was 66 jaar. 47% van de deelnemers had een diagnose van een psychiatrische ziekte. Via case-time control analyses werd de associatie berekend tussen het recent opstarten van antipsychotica (binnen de 30 dagen vóór het event) en OHCA, in vergelijking met het niet gebruiken van antipsychotica. Het gebruik van een antipsychoticum was geassocieerd met OHCA (Odds Ratio OR 1,53; 95%-BI 1,23 tot 1,89). Het gebruik van klassieke antipsychotica gegroepeerd was geassocieerd met OHCA (OR 1,66; 95%-BI 1,27 tot 2,17). De associatie tussen atypische antipsychotica gegroepeerd en OHCA was niet statistisch significant (OR 1,29; 95%-BI 0,90 tot 1,85). Bij analyse van de individuele geneesmiddelen, vond men een statistisch significante correlatie tussen OHCA en haloperidol (OR 2,43; 95%-BI 1,20 tot 4,93) en levomepromazine (OR 2,05; 95%-BI 1,18 tot 3,56) en ook quetiapinegebruik was geassocieerd met een verhoogd risico van OHCA (OR 3,64; 95%-BI 1,59 tot 8,30). Wanneer men enkel de deelnemers bekijkt zonder ziekenhuisopname in de 60 dagen vóór het overlijden, was er nog steeds een positieve correlatie tussen OHCA en quetiapine, maar niet met levomepromazine (OR 1,43; 95%-BI 0,75 tot 2,75) en haloperidol (OR 1,92; 95%-BI 0,69 tot 5,39). Deze studie had onvoldoende power om een dosis-respons relatie te evalueren, dementerenden met agitatie gebruiken eerder lage doses¹⁹.

Een grote Canadese cohortstudie stelde vast dat het opstarten van een **atypisch antipsychoticum** bij ouderen gepaard ging met een hoger risico van vallen en fractures, waaronder heupfracturen, zowel bij thuiswonend als bij ouderen in residentiële zorg^{a, 21}. Een causaal verband kan niet aangetoond worden aangezien het een observationele studie betreft²².

- a. In deze observationele studie werden bij 195.554 patiënten van 65 jaar of ouder het medicatiegebruik en de hospitalisatiegegevens geanalyseerd (gemiddelde leeftijd 81 jaar, 24% in residentiële zorg, 54% met dementie). Het gebruik van een atypisch antipsychoticum (quetiapine, risperidon, olanzapine) was binnen 90 dagen vanaf de opstart geassocieerd met een significant verhoogd risico van vallen (4,4% versus 2,9%; OR= 1,54; 95%-BI 1,47 tot 1,61) in vergelijking met geen gebruik. Het risico van fractures in het algemeen was verhoogd (7% versus 5,5%, OR= 1,29; 95%-BI 1,24 tot 1,34) evenals het risico van heupfractuur (1,5% versus 0,9%, OR= 1,67; 95%-BI 1,53 tot 1,81). Er was geen verschil tussen de atypische antipsychotica onderling, noch werd er een dosis-effect waargenomen. Eveneens zag men geen verschil naargelang de woonsituatie (thuiswonend versus residentiële zorg).

Referenties

1. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5205.
2. Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ* 2014;349:g5312, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5312.
3. Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med* 2015;20:75, Apr. Comment on: Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, DOI: 10.1136/ebmed-2014-110117.
4. Kmietowicz Z. Benzodiazepines may be linked to Alzheimer's disease, study finds. *BMJ* 2014;349:g5555. DOI: 10.1136/bmj.g5555.
5. Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, et al. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008345. DOI: 10.1002/14651858.CD008345.pub2.
6. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD006489, Apr 15. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub4.
7. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD001191, Apr 10. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.
8. Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan MT, et al. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009524. DOI: 10.1002/14651858.CD009524.pub2.
9. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436-42, Dec. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
10. Passmore MJ. Management of dementia-related agitation: between the devil and the deep blue sea. *Evid Based Ment Health* 2015;18:29, Feb. Comment on: Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess* 2014;18:1-226, DOI: 10.1136/eb-2014-101931.
11. Lim LS. Review: In patients with dementia who live in care homes, some nondrug interventions reduce agitation. *ACP Journal Club* 2015;162:3. Comment on: Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436-42, Dec. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
12. Van Daele T. Psychologische behandelingen voor depressie en angst bij dementie zijn mogelijk effectief. *Minerva* 2014, 15/10/2014. Comment on: Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1.
13. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009125. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2.
14. Rédaction Prescrire. Rispéridone orale : SMR "insuffisant" dans une démence de type Alzheimer. *La Revue Prescrire* 2014;34:898, Décembre.
15. Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, et al. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1512-8, Aug. DOI: 10.1111/jgs.13511.
16. Brett AS. How much weight loss is associated with cholinesterase inhibitors? *NEJM J Watch* 2015, September 1. Comment on: Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, et al. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1512-8, Aug. DOI: 10.1111/jgs.13511.
17. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015, Mar 18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
18. Dubovsky S. Mortality risks of specific antipsychotics in dementia. *J Watch* 2015;April 2. Comment on: Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015, Mar 18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.

19. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7, Oct. DOI: 10.1038/clpt.2014.139.
20. Dubovsky S. Antipsychotic drugs and cardiac arrest in outpatients. *NEJM Journal Watch* 2014, September 16. Comment on: Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7, Oct. DOI: 10.1038/clpt.2014.139.
21. Fraser LA, Liu K, Naylor KL, et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: A population-based Cohort study. *JAMA Intern Med* 2015, Jan 12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6930.
22. Schwenk TL. Atypical antipsychotic use is associated with risk for falls and fractures in elders. *NEJM Journal Watch* 2015, January 22. Comment on: Fraser LA, Liu K, Naylor KL, et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: A population-based Cohort study. *JAMA Intern Med* 2015, Jan 12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6930.

Dementie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Epidemiologische gegevens

Interacties met cholinesterase-inhibitoren

Een eerdere update van de Transparantiefiche meldde reeds dat heel wat ongewenste effecten met anti-Alzheimermiddelen het gevolg zijn van geneesmiddeleninteracties. Een analyse van de gegevens van de Franse sociale zekerheid heeft aangetoond dat bij patiënten behandeld met een cholinesterase-inhibitor voor de ziekte van Alzheimer, een groot aantal ook behandeld wordt met een geneesmiddel dat een gekende interactie heeft met cholinesterase-inhibitoren, zoals bradycardiserende geneesmiddelen (bij 44%), antipsychotica (33%) of anticholinergica (8%)¹.

Behandelingsduur cholinesterase-inhibitoren en memantine

Een analyse van gegevens van de Franse sociale zekerheid heeft aangetoond dat bij 3 op 4 patiënten die met cholinesterase-inhibitoren of met memantine werden behandeld, de behandelingsduur 6 maanden overschreed². De auteurs waarschuwen dat deze patiënten "aan onverantwoorde risico's worden blootgesteld", aangezien de werkzaamheid van deze geneesmiddelen onvoldoende is aangetoond voor een toedieningsduur van langer dan 6 maanden, en omdat er voor galantamine en donepezil een significant verhoogde mortaliteit is gerapporteerd in vergelijking met placebo. Anderzijds bleek uit de recente Domino-studie (die eerder in de Transparantiefiche werd besproken) dat voortzetting van donepezil gedurende 1 jaar de verslechtering van het cognitief functioneren op een statistisch significante en klinisch relevante (volgens de definitie in de studie van minstens 1,5 punten verbetering op de MMSE-schaal) manier vertraagde. Mortaliteit en ernstige bijwerkingen waren in deze studie vergelijkbaar met placebo. Of de behandeling met cholinesterase-inhibitoren na 6 maanden moet voortgezet worden, lijkt nog niet eenduidig beantwoord.

Niet-medicamenteuze behandeling van dementie

Uit eerder onderzoek is herhaaldelijk gebleken dat het aanbieden van coping strategieën aan mantelzorgers de draagkracht vergroot en het aantal depressies vermindert. Dit wordt nogmaals bevestigd in een pragmatische studie bij 260 mantelzorgers in de UK³.

Resultaten van eerdere studies suggereerden dat fysieke oefenprogramma's het cognitief en dagelijks functioneren bij patiënten met dementie verbeterden. Een update van een *Cochrane Review* ging het effect na van fysieke oefentherapie op de primaire eindpunten cognitie, algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), probleemgedrag, depressie en mortaliteit⁴. Oefentherapie lijkt de cognitieve en ADL-functies inderdaad te verbeteren. Voor beide eindpunten was echter sprake van grote heterogeniteit tussen de studies, waardoor de resultaten voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Oefentherapie had geen invloed op probleemgedrag of depressie. Het effect op mortaliteit kon niet beoordeeld worden. Er werden geen ongewenste effecten geobserveerd.

- a. Deze systematische review includeerde 16 RCT's met in totaal 937 patiënten met verschillende soorten dementie. Hierbij werden 12 nieuwe RCT's aan de vorige versie toegevoegd. Een meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 329 patiënten suggereerde dat oefenprogramma's een significant effect hebben op cognitieve functie in vergelijking met placebo. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg 0,55 (95%-BI 0,02 tot 1,09). Er was echter een grote heterogeniteit tussen de studies. Door één RCT die enkel patiënten met matige tot ernstige dementie includeerden uit de meta-analyse te verwijderen, verminderde de heterogeniteit en was het effect niet meer statistisch significant. Een meta-analyse van 6 RCT's bij in totaal 289 patiënten stelde een significant effect van oefentherapie vast op de ADL-functie (SMD= 0,68; 95%-BI 0,08 tot 1,27). Ook in deze meta-analyse was de heterogeniteit groot). Oefenprogramma's verbeterden gedragsproblemen of depressie niet. Er waren onvoldoende gegevens om het effect op levenskwaliteit en mortaliteit te beoordelen. Een secundair eindpunt was het effect van oefentherapie bij de demente persoon op de belasting van zijn verzorger. 1 RCT met 40 patiënten stelde een statistisch significante verbetering vast (MD= -15,30; 95%-BI -24,73 tot -5,87) volgens de *Zarit Burden Interview Scale*, range 0-88, waarbij een hogere score een zwaardere belasting betekent.

Over de plaats van aromatherapie bij dementie, kon een recente *Cochrane Review* geen verduidelijking geven. De twee gerandomiseerde studies waarbij bruikbare gegevens werden gepubliceerd, rapporteerden tegenstrijdige resultaten⁵.

De plaats van lichttherapie in het verbeteren van cognitie, dagelijks functioneren, slaap, probleemgedrag en psychiatrische symptomen geassocieerd aan dementie, werd in een *Cochrane Review* samengevat⁶. Mogelijk verbetert lichttherapie de ADL-functies, maar er was onvoldoende evidentie om het gebruik ervan aan te bevelen.

- a. In 1 RCT bleek lichttherapie het verslechteren van het dagelijks functioneren (volgens de NI-ADL schaal, range 0-58, waarbij een hogere score een slechter functioneren betekent) te verminderen na 6 weken (87 patiënten) en na 2 jaar (26 patiënten). Het gemiddeld verschil met placebo bedroeg na 6 weken -5 (95%-BI -9,9 tot -0,1) en na 2 jaar -16 (95%-BI -26,2 tot -5,8). Er was echter geen statistisch significant verschil met placebo na 1 jaar (55 patiënten).

Medicamenteuze behandeling van dementie

In vorige updates van de Transparantiefiche werd reeds een *Cochrane Review* besproken over het effect van medicatie bij **parkinson- en bij Lewy-body-dementie**. Een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies maakte geen onderscheid tussen deze beide indicaties, omdat ze volgens de auteurs aanzienlijke symptoomoverlap vertonen en dus mogelijk deel uitmaken van hetzelfde spectrum^{7, 8}. Zowel met cholinesterase-inhibitoren als met memantine wordt een statistisch significante verbetering bereikt volgens het globaal oordeel van de behandelende arts. Cholinesterase-inhibitoren verbeteren eveneens het cognitief functioneren⁹. De klinische relevantie van de bereikte winst is echter onduidelijk en het is niet geweten of het effect langer dan zes maanden aanhoudt. Uitval wegens ongewenste effecten kwam niet significant vaker voor met het actieve product dan met placebo. Er is aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies en bias in uitkomstrapportering kan niet uitgesloten worden. Meer studies met een langere opvolgingstermijn zijn nodig.

- a. De meta-analyse includeerde 10 placebogecontroleerde RCT's bij in totaal 1.735 patiënten (5 met donepezil, 2 met rivastigmine en 3 met memantine) met parkinsondementie of Lewy-body-dementie. Vijf studies waren nieuw sedert de eerder besproken *Cochrane Review*. De behandelingsduur varieerde van 10 tot 24 weken en de patiënten hadden milde tot matige dementie. Primaire eindpunten waren verbetering volgens het globaal oordeel van de arts (CGI-schaal) en cognitief functioneren (MMSE). Het gemiddeld verschil met placebo op de CGI-schaal bedroeg -0,65 (95%-BI -1,028 tot -0,01) voor donepezil 5 mg, -0,60 (95%-BI -1,00 tot -0,20) voor donepezil 10 mg, -0,50 (95%-BI -0,77 tot -0,23) voor rivastigmine 12 mg en -0,40 (95%-BI -0,77 tot -0,03) voor memantine 20 mg. Het gemiddeld verschil met placebo op de MMSE bedroeg 2,57 (95%-BI 0,90 tot 4,23) voor donepezil 5 mg, 1,31 (95%-BI 0,09 tot 2,53) voor donepezil 10 mg, 1,04 (95%-BI 0,43 tot 1,65) voor rivastigmine 12 mg en 0,45 (95%-BI -2,76 tot 3,66) voor memantine 20 mg (niet statistisch significant). Uitval wegens ongewenste effecten kwam niet significant vaker voor met het werkzame bestanddeel dan met placebo (donepezil 5 mg RR=1,08 (95%-BI 0,40 tot 2,90), donepezil 10 mg RR=1,49 (95%-BI 0,93 tot 2,39), rivastigmine 12 mg 1,69 (95%-BI 0,84 tot 3,41), memantine 20 mg RR=0,96 (95%-BI 0,55 tot 1,70)). Patiënten die rivastigmine namen, vertoonden wel meer risico van ongewenste effecten in vergelijking met de placebogroep (RR=1,19; 95%-BI 1,04 tot 1,36).

De werkzaamheid van **vitamine E** en **memantine** bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer die reeds behandeld worden met een cholinesterase-inhibitor, werd nog niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek. Een nieuwe studie (opvolgingsduur gemiddeld 2,3 jaar, 42% uitval) vindt statistisch significant minder achteruitgang op de ADL-schaal met vitamine E in monotherapie (2x 1.000 IE per dag) dan met placebo, maar niet met memantine in monotherapie of met de associatie vitamine E + memantine^{a, 9-11}. De jaarlijkse achteruitgang in ADL bedroeg 6,08 punten met vitamine E versus 7,47 punten met placebo. Het gemiddeld verschil van 3,15 punten op de ADL-schaal over de totale opvolgingsperiode weerspiegelt 6 maanden vertraging in de achteruitgang van het dagelijkse functioneren, wat volgens de auteurs klinisch relevant is. Op geen enkel secundair eindpunt wordt een voordeel van vitamine E gevonden. De onderzochte dagelijkse dosis vitamine E (2.000 IU) is aan de hoge kant en de therapietrouw bescheiden, met inname van de studiemedicatie op gemiddeld twee van de drie dagen. Hoewel er in deze studie geen toename is van het bloedingsrisico of van de mortaliteit, blijven er vraagtekens over de veiligheid van vitamine E op lange termijn. Ook het gebrek aan effect in de groep die de associatie vitamine E + memantine krijgt, vraagt meer onderzoek.

- a. De RCT includeerde 613 Amerikaanse veteranen met milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE-score tussen 12 en 26/30) en vergeleek dagelijkse toediening van memantine (20mg/d), vitamine E (2.000 IE/d), of de associatie met placebo over een periode van gemiddeld 2,3 jaar. Het primaire eindpunt was de score op een ADL-schaal (range 0-78); secundaire eindpunten waren cognitief functioneren volgens de ADAS-cog en de MMSE, gedragsproblemen volgens de NPI, tijdsinvestering door de verzorger, en score op de 'Dependence Scale'. De deelnemers werden gemiddeld iets langer dan 2 jaar opgevolgd. De score op de ADL daalde sterker in de groep die vitamine E kreeg (gem. verschil met placebo 3,15; 95%-BI 0,92 tot 5,39), maar niet in de memantinegroep (gem. verschil 1,98; 95%-BI -0,24 tot 4,20) en de combinatiegroep (gem. verschil 1,76; 95%-BI -0,48 tot 4,00). Er traden niet meer ongewenste effecten op met vitamine E dan met placebo, maar memantine gaf wel meer kans op infectie dan placebo. Het risico van mortaliteit verschilde niet significant met placebo (vitamine E HR= 0,78 (95%-BI 0,55 tot 1,10); memantine HR= 1,21 (95%-BI 0,86 tot 1,72)).

De 'humanized monoclonale antibodies' tegen β -amyloid wekken grote verwachtingen voor behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Klinische studies met **bapineuzumab** en **solanezumab** gaven in placebogecontroleerd onderzoek echter teleurstellende resultaten^{a, 12, 13}.

- a. Bapineuzumab werd onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer, één studie bij 1.121 dragers van het apolipoproteïne E (APOE) ϵ 4 allel en de andere studie bij 1.331 niet-dragers. Het product werd om de 13 weken toegediend via intraveneuze infusie (dosis 0,5 tot 1 mg/kg) gedurende in totaal 78 weken. Primaire uitkomsten waren de score op de ADAS-cog (range 0-70, hoe hoger de score hoe meer cognitief disfunctioneren) en op de *Disability Assessment for Dementia* (score 0-100, hoe lager de score hoe meer disfunctioneren). Respectievelijk 1.090 dragers en 1.114 niet-dragers werden opgenomen in de analyse. Er was geen verschil met placebo voor de primaire uitkomsten na 78 weken. Er werden amyloid-gerelateerde abnormaliteiten vastgesteld op de PET-scan, met meer oedeem bij een hogere dosis bapineuzumab. Solanezumab werd onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's bij respectievelijk 1.012 en 1.040 patiënten met mild tot matige ziekte van Alzheimer. Het product werd intraveneus toegediend in een dosis van 400 mg om de 4 weken, gedurende in totaal 18 maanden. Primaire uitkomsten waren de score op de ADAS-cog (range 0-70, hoe hoger de score hoe meer cognitief disfunctioneren) en de score op een ADL schaal (range 0-78, hoe lager de score hoe slechter het functioneren). Geen van beide studies kon een verschil aantonen voor de primaire uitkomsten. De incidentie van amyloid-gerelateerde abnormaliteiten bedroeg 0,9% met solanezumab en 0,4% met placebo voor oedeem ($p=0,27$) en voor bloeding respectievelijk 4,9% en 5,6% ($p=0,49$).

Varia

In een *Cochrane Review* werd de plaats van clioquinol (PBT1) en PBT2, beide **metal protein attenuating compounds (MPACs)**, in Alzheimer-dementie nagegaan¹⁴. MPACs zouden in vitro en in muismodellen het oplossen en de klaring van beta-amyloid bevorderen. Er werd geen verbetering in cognitie (volgens ADAS-Cog) gezien met clioquinol. Wel ontwikkelde één patiënt verminderde gezichtsscherpte en kleurenzicht. Mogelijk was dit ongewenste effect toe te schrijven aan de medicatie. Bij een andere patiënt werd een syncope door verminderde cardiale functie gerapporteerd. PBT2 leek in een gerandomiseerde studie van 12 weken een goed veiligheidsprofiel te hebben, maar er was geen verbetering in vergelijking met placebo van de cognitie (volgens MMSE en ADAS-Cog) en een samengestelde score van een neuropsychologische testbatterij (NTB).

Niet-medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Een recente *Cochrane Review* bevestigt de boodschap in de Transparantiefiche dat **psychosociale interventies** in woonzorgcentra tot een daling in het antipsychoticagebruik kunnen leiden. De recentste studie werd reeds besproken in de Transparantiefiche. In deze studie maar ook in de andere studies werd een daling in het antipsychoticagebruik zonder toename van de gedragsproblemen vastgesteld. In één studie was er wel vaker verslechtering van de depressieve symptomen in de interventiegroep. De positieve resultaten moeten bevestigd worden in toekomstig onderzoek dat voldoet aan de huidige methodologische

standaarden en vertaling naar de lokale context van woonzorgcentra mogelijk maakt^{a, 15}.

- a. De *Cochrane review* vond vier cluster RCT's (69 rusthuizen met 4.337 residenten, opvolgingsduur 5 tot 13 maanden) die een psychosociale interventie vergeleken met een controlegroep. Alle studies onderzochten een complexe interventie en er was steeds een educatief luik voorzien (in de vorm van opleiding of multidisciplinair teamoverleg). De controlegroep kreeg meestal gangbare zorg en in één studie driemaandelijke medicatie reviews. Interventies zoals bewegingstherapie, snoezelen en lichttherapie, kwamen niet in aanmerking tenzij ze gecombineerd werden met een psychosociale component. Ook educatieve interventies die geen persoonlijke dialoog voorzagen (folders, video, enz...) kwamen niet in aanmerking. Het primaire eindpunt was de evolutie in het gebruik van antipsychotica. Een meta-analyse was volgens de auteurs niet mogelijk vanwege te veel heterogeniteit. In de recentste studie, die van goede kwaliteit was, bedroeg het absoluut verschil in aantal antipsychoticagebruikers tussen interventie- en controlegroep 19% (95%-BI 1 tot 38; $p=0,045$) na twaalf maanden. In de oudere studies van matige kwaliteit werd eveneens een statistisch significante daling van het antipsychoticagebruik gevonden. Deze daling ging over het algemeen niet gepaard met een toename in het gebruik van andere psychofarmaca, uitgezonderd een hoger gebruik van anxiolytica in één studie. Er werd ook geen toename van de gedragsproblemen geassocieerd aan dementie vastgesteld (gerapporteerd in 3 studies). In 1 studie trad wel vaker een verslechtering van de depressieve symptomen op in de interventiegroep dan in de controlegroep (56% van de bewoners versus 27% in de controlegroep RR 2,0; 95%-BI 1,1 tot 3,9).

Medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Tot op heden ontbraken goed opgezette studies van voldoende omvang om de plaats te bepalen van antidepressiva in de behandeling van agitatie bij dementie. Een recente dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onderzocht het effect van het SSRI **citalopram** bij 186 geagiteerde ouderen met de ziekte van Alzheimer^{a, 16}. De dagelijks toegediende dosis bedroeg 30 mg, meer dan de tegenwoordig aanbevolen maximumdosis van 20 mg bij ouderen. Volgens het oordeel van de arts was bij 40% van de ouderen de agitatie matig tot sterk verbeterd na 9 weken behandeling met citalopram, versus bij 26% met placebo. Citalopram gaf echter ook wat meer cognitieve achteruitgang en verlenging van het QT-interval dan placebo. Vergeleken met placebo trad met citalopram vaker anorexie, diarree, en koorts op, maar minder vaak slapeloosheid en gewichtsverlies. De bruikbaarheid van citalopram als een behandelingsoptie bij agitatie in dementie blijft hierdoor een vraagteken. Het zou nuttig zijn om de werkzaamheid en ongewenste effecten bij een dosis van 20 mg na te gaan^{17, 18}.

Een nieuwe *Cochrane review* over medicamenteuze behandeling van **slaapstoornissen** bij ouderen met de ziekte van Alzheimer vindt geen gerandomiseerde studies over benzodiazepines^{b, 19}. Toediening van melatonine (2 studies bij 184 patiënten, duur 8 à 10 weken) of ramelteon (een melatonine receptoragonist die niet beschikbaar is in België, 1 studie bij 74 patiënten, duur 8 weken) leidde niet tot een langere slaapduur. Toediening van trazodon 50 mg/d (1 studie bij 30 patiënten) gaf na twee weken 43 minuten slaapwinst. Slaapstoornissen

bij patiënten met de ziekte van Alzheimer blijken dus nauwelijks bestudeerd en de gevonden resultaten zeer bescheiden.

Het nut van memantine in de behandeling van agitatie in dementie is tot nu toe onduidelijk. Een nieuwe gerandomiseerde studie kon geen meerwaarde aantonen van het toevoegen van memantine aan cholinesterase-inhibitoren voor het verminderen van agitatie en agressie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer^c.²⁰.

- a. De RCT randomiseerde 186 ouderen met de ziekte van Alzheimer en agitatie over een groep die een psychosociale interventie kreeg (ter beschikking stellen van educatief materiaal, 24uurs-permanentie voor crisismanagement, en 20 à 30 minuten counseling bij elk opvolgbezoek) in combinatie met citalopram (dosis getitreerd tot maximum 30mg/d) en een groep die dezelfde interventie kreeg in combinatie met placebo. Ouderen met een majeure depressie of psychose kwamen niet in aanmerking. Citalopram was werkzaam dan placebo volgens de primaire eindpunten *Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale* (NBRSA, range 0-18) en de *modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change* (mADC-CGIC, range 1-7). Het verschil op de NBRSA na 9 weken bedroeg -0,93 punten (95%-BI -1,80 tot -0,06); het is niet duidelijk of een winst van 1 punt op een schaal van 18 klinisch relevant is. 40% van de citalopram-groep versus 26% van de placebogroep was verbeterd volgens de mADC-CGIC (OR= 2,13; 95%-BI 1,23 tot 3,69). Er was eveneens winst op de secundaire eindpunten *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI, range 14-70, verschil -2,38, 95%-BI -4,13 tot -0,63), de *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, range 0-144, verschil -6,03, 95%-BI -10,75 tot -1,32) en 'distress' bij de mantelzorger (range 0-60, verschil -2,70; 95%-BI -4,94 tot -0,47). Op de NPI agitatie subschaal en de ADLs werd geen significante winst gevonden. Het cognitief functioneren volgens de MMSE ging meer achteruit met citalopram dan met placebo (verschil -1,05 punten, 95%-BI -1,97 tot -0,13). Ongewenste effecten die statistisch significant vaker optraden met citalopram waren anorexie (44% vs. 30%), diarree (28% vs. 14%) en koorts (10% vs. 2%). Met placebo was er vaker sprake van insomnia (45% vs. 31%) en een gewichtsverlies van minstens 5% (10% vs. 1%). Bij 48 ouderen was een ECG-monitoring beschikbaar (24 in elke groep), waaruit een grotere toename van het QT-interval bleek met citalopram versus placebo (verschil 18,1 ms; 95%-BI 6,1 tot 30,1, p=0,004). Drie citalopramgebruikers versus 1 placebogebruiker vertoonden QT-verlenging (>450ms voor mannen en >475ms voor vrouwen).
- b. De *Cochrane Review* vond vier studies bij in totaal 288 ouderen met de ziekte van Alzheimer. De twee studies over melatonine (kortwerkend of *slow release*, n=184) en de studie over trazodon (n=30) includeerden ouderen met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer. De studie over ramelteon (n=74) onderzocht ouderen met mild tot matige ziekte van Alzheimer. De slaapgerelateerde eindpunten werden gemeten met actigrafie.
Met melatonine was de slaapduur 's nachts niet significant toegenomen in vergelijking met placebo (11 minuten winst, 95%-BI -16 tot 38) en was de ratio slaap overdag versus 's nachts niet verschillend (verschil -0,13, 95%-BI -0,29 tot 0,03). Ook voor andere eindpunten (telkens vermeld in 1 studie) was er geen verschil tussen melatonine en placebo. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gemeld.
Dagelijkse toediening van trazodon 50 mg voor het slapengaan gedurende twee weken verhoogde de slaapduur met 43 minuten (95%-BI 1 tot 84) en de slaapefficiëntie met 9% (95%-BI 2 tot 15). Het verschil in inslaapduur (20 minuten; 95%-BI -60 tot 20) of in het aantal keren wakker worden 's nachts (-3,7; 95%-BI -8 tot 1) was niet statistisch significant. Er was evenmin een effect op de slaapduur overdag (verschil van 5 minuten, 95%-BI -28 tot 38) of het aantal dutjes, op het

cognitief functioneren of op de algemene dagelijkse levensverrichtingen. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gemeld.

Dagelijkse toediening van ramelteon 8 mg voor het slapengaan gedurende 8 weken werd onderzocht in een fase-2 studie met 74 ouderen. Er was geen effect op de totale slaapduur na 1 week (primaire eindpunt) of aan het einde van de behandeling. Er waren geen ernstige ongewenste effecten.

- c. In deze RCT werden 369 patiënten gerekruteerd met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, een score op de *Neuropsychiatric inventory* (NPI, maximumscore 144, een hogere score betekent meer gedragsproblemen) van minstens 13, en een score op agitatie/agressie van de NPI van minstens 1. De meeste van deze patiënten kregen reeds een cholinesterase-inhibitor voorgeschreven. Gedurende 24 weken werd memantine (getitreerd tot 20 mg per dag) of placebo toegediend. De primaire eindpunten waren globale scores van de NPI en de *Severe impairment Battery* (SIB, 0-100, hogere score betekent beter cognitief functioneren). Memantine gaf geen statistisch significant verschil in vergelijking met placebo.

Ongewenste effecten

Quetiapine

Het was reeds gekend dat quetiapine kon gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen, zoals obstipatie, ileus en darmobstructie. Een regionaal Frans bijwerkingencentrum maakte melding van acht patiënten met ischemische colitis en intestinale necrose die werden toegeschreven aan het gebruik van quetiapine²¹. Bij het analyseren van deze cases, en ook van de gegevens van andere gelijkaardige meldingen, bleek dat het combineren van quetiapine aan een ander antipsychoticum of een ander anticholinerg middel het risico op ischemische colitis zou kunnen vergroten.

Atypische antipsychotica en acuut nierfalen

Een grote observationele studie stelde vast dat in een oudere populatie het opstarten van een atypisch antipsychoticum gepaard ging met een hoger risico van opname wegens acuut nierfalen in vergelijking met geen gebruik. Aangezien het om een observationeel onderzoek gaat dat geen causaal verband kan aantonen, moeten de data voorzichtig worden geïnterpreteerd. Anderzijds zijn antipsychotica al vaak geassocieerd met ernstige bijwerkingen en werd een verhoogde mortaliteit wel al in gerandomiseerde studies aangetoond. De beperkte baten van opstart van een antipsychoticum bij dementie moeten dus steeds zeer zorgvuldig afgewogen worden tegen de risico's^{a,22}.

Psychofarmaca

Een observationele studie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer vond een statistisch significante correlatie tussen het blijvend gebruik van psychofarmaca (antidepressiva, antipsychotica (typische en atypische) en benzodiazepines) en een snellere verslechtering van cognitieve functie. Voor sommige medicatieklassen werd ook een snellere verslechtering op functioneel en/of neuropsychologisch vlak geobserveerd. Bij geen enkele medicatieklasse werd een correlatie met verbetering van de neuropsychologische symptomen gezien. Aangezien het om een observationele studie gaat, kan er geen oorzakelijk verband aangetoond worden: wordt psychotrope medicatie vaker voorgeschreven aan patiënten met kenmerken die een snellere achteruitgang van de ziekte van Alzheimer voorspellen, of

veroorzaken psychofarmaca een snellere achteruitgang van de ziekte? Ook waren er enkele methodologische beperkingen in deze studie^{b,23}.

- a. In deze Canadese retrospectieve cohortstudie werden bij 195.554 patiënten van 65 jaar of ouder het medicatiegebruik en de hospitalisatiegegevens geanalyseerd. Het gebruik van een atypisch antipsychoticum (quetiapine, risperidone of olanzapine) was binnen 90 dagen vanaf de opstart geassocieerd met een significant verhoogd risico van opname wegens acuut nierfalen (RR= 1,73; 95%-BI 1,55 tot 1,92) in vergelijking met geen gebruik. Er was geen verschil tussen de atypische antipsychotica onderling, noch werd er een dosis-effect waargenomen. Het gebruik van atypische antipsychotica was ook geassocieerd met een verhoogd risico van hypotensie (RR= 1,91; 95%-BI 1,60 tot 2,28), acute urineretentie (RR= 1,98; 95%-BI 1,63 tot 2,40), pneumonie (RR= 1,50; 95%-BI 1,39 tot 1,62), acuut myocardinfarct (RR= 1,36; 95%-BI 1,20 tot 1,53) en ventriculaire aritmie (RR= 1,47; 95%-BI 1,18 tot 1,82), allen mogelijke oorzaken van acuut nierfalen. Een verhoogd risico van mortaliteit (RR= 2,39; 2,28 tot 2,50) werd opnieuw bevestigd.
- b. Deze prospectieve cohortstudie uit de Verenigde Staten includeerde 230 patiënten met een nieuw gediagnosticeerde ziekte van Alzheimer. Zij werden gedurende gemiddeld 3,7 jaar gevolgd. Primaire eindpunten waren cognitieve functie (volgens MMSE), functionele status (volgens *Clinical Dementia Rating* (CDR-Sum)) en neuropsychiatrische functie (volgens NPI-Total). Er werd voor alle klassen van psychofarmaca (antidepressiva, SSRI's, antipsychotica (typische en atypische) en benzodiazepines) een *persistence index* (PI) berekend. Dit is de verhouding tussen de innameduur van de psychofarmaca tijdens de observatieperiode en de totale observatieduur. Een hogere PI was bij alle klassen van psychofarmaca geassocieerd met een significant snellere verslechtering van de MMSE. Voor antidepressiva, SSRI's, benzodiazepines en typische antipsychotica was een hogere PI geassocieerd met een snellere verslechtering van de CDR-Sum. Voor SSRI's, antipsychotica en typische antipsychotica was een hogere PI geassocieerd met een snellere verslechtering van NPI-Total. In deze studie waren er enkele methodologische beperkingen. De deelnemers werden geselecteerd uit een populatie met een opmerkelijk lange levensduur, er was een ongelijke grootte van de medicatiegroepen en gebruik van meerdere psychofarmaca bij de meeste patiënten, er waren individuele verschillen in observatieduur en beperkte gegevens (gemiddeld 2 meetmomenten per persoon). Ook was de indicatie voor opstart van de psychofarmaca en de medicatiestatus bij aanvang ongekend.

Referenties

1. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestérasiques en France. *Prescrire* 2014;34:114.
2. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : des patients trop exposés aux anticholinestérasiques et à la mémantine en France. *Prescrire* 2014;34:23.
3. Livingston G, Barber J, Rapaport P, et al. Clinical effectiveness of a manual based coping strategy programme (START, STRAtegies for RelaTives) in promoting the mental health of carers of family members with dementia: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6276, October. DOI: 10.1136/bmj.f6276.
4. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013;12:CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub3.
5. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003150. DOI: 10.1002/14651858.CD003150.pub2.
6. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.

7. Silver J. Which treatment for Parkinson-related cognitive disorders? J Watch 2014, June 6. Comment on: Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
8. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
9. Corbett A, Ballard C. The value of vitamin E as a treatment for Alzheimer's disease remains unproven despite functional improvement, due to a lack of established effect on cognition or other outcomes from RCTs. Evid Based Med 2014;19:140. Comment on: Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834, DOI: 10.1136/eb-2014-101741.
10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834.
11. Evans DA, Morris MC, Rajan KB. Vitamin E, Memantine, and Alzheimer Disease. JAMA 2014;311:29-30.
12. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. NEJM 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1304839?query=TOC.
13. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. NEJM 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889?query=TOC.
14. Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub5.
15. Richter T, Meyer G, Möhler R, et al. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD008634. DOI: 10.1002/14651858.CD008634.pub2.
16. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
17. Small GW. Treating Dementia and Agitation. JAMA Network 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.94.
18. Young K. Citalopram Associated with Reduced Agitation in Alzheimer's, But at What Cost? Journal Watch 2014, February 19. Comment on: Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
19. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD009178, Mar 21. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
20. Redactie Minerva. Ziekte van Alzheimer: memantine effectief voor agitatie en agressie? Minerva online 2014, 14-04-2014. Comment on: Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM; 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 2013;25:919-27.
21. Bijl D. Quetiapine en ischemische colitis. Geneesmiddelenbulletin 2014;48, Augustus 15. Comment on: Anoniem. Quétiapine: colites ischémiques. Rev Prescrire 2013; 33: 833.
22. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
23. Lauterbach EC. Use of psychotropic medication in Alzheimer's disease is associated with more rapid cognitive and functional decline. EBM 2013, October. Comment on:

Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., et al. (2012), The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 27: 1248–1257. doi: 10.1002/gps.3769, DOI: 10.1136/eb-2013-101225.

Dementie

Zoekdatum tot 1 september 2013

Nieuwe gegevens over niet-medicamenteuze behandeling van dementie

Het preventieve effect van fysieke inspanning op de functionele achteruitgang van de demente patiënt werd bevestigd in een gerandomiseerde studie bij meer dan 200 patiënten die 1 jaar werden opgevolgd¹. Oefenprogramma's die thuis werden gevolgd (1 u 2x /week) gaven het minst achteruitgang in het motorisch en cognitief functioneren^a. Het effect van fysieke activiteit in combinatie met mentale activiteit op de cognitieve functies werd nagegaan in een beperkte gerandomiseerde studie bij inactieve patiënten met de ziekte van Alzheimer². Alle groepen verbeterden, ongeacht het type activiteit of de intensiteit ervan. Ook minder intensieve interventies kunnen dus wellicht voordeel bieden^b.

- a. Patiënten werden gerandomiseerd over 3 groepen (n=210). De eerste groep volgde een programma voor lichaamsbeweging thuis (1u 2x/week onder begeleiding van een fysiotherapeut); de tweede groep volgde het oefenprogramma in groepjes van 10 patiënten in een dagcentrum (1u 2x/week); de derde groep kreeg gangbare zorg met schriftelijk en mondeling advies over bewegen en voeding. Het functioneren van de patiënt werd na een jaar geëvalueerd aan de hand van de *Functional Independence Measure* (FIM, range 18 tot 126; hoe hoger de score, hoe beter het functioneren). Veranderingen in FIM op 1jaar waren als volgt: -7,1 (95%-BI -3,7 tot -10,5) voor de patiënten geïnccludeerd in het oefenprogramma thuis, -10,3 (95%-BI -6,7 tot -13,9) voor patiënten geïnccludeerd in het oefenprogramma in een dagcentrum en -14,4 (95%-BI -10,9 tot -18,0) voor de controlegroep. Na 1 jaar was het verschil tussen de groep patiënten die thuis werden behandeld en de controlegroep significant ($p=0,004$); het verschil tussen de groep patiënten die in een dagcentrum werden behandeld en de controlegroep was niet significant ($p=0,12$).
- b. Intensieve mentale en fysieke activiteit (intensieve computer en aerobics) gedurende 12 weken werd vergeleken met controle mentale en fysieke activiteit (educationele DVD's en stretching) in een RCT (n=126) De globale cognitieve veranderingen, beoordeeld a.d.h.v. neuropsychologische testen waren significant verbeterd (0,16 SD, $p<0,001$) zonder evenwel verschillen tussen de groepen onderling.

Een gerandomiseerde studie (n=600) kon geen meerwaarde aantonen voor de acute opname van verwarde patiënten (leeftijd 65 jaar en ouder) in zorgeenheden gespecialiseerd in dementie en delirium ten opzichte van opname in standaard zorgeenheden³. Het eindpunt was het aantal dagen dat de patiënt in de drie maanden vanaf opname kon doorbrengen in zijn thuisomgeving. Wel scoorden de gespecialiseerde eenheden beter in termen van patiëntervaring en tevredenheid van de mantelzorgers. De studie vond plaats in Groot-Brittannië, zodat de bevindingen niet zonder meer geëxtrapoleerd kunnen worden naar België^a.

- a. In de gespecialiseerde zorgeenheden was er nauwe samenwerking met medische en psychiatrische zorgverstrekkers, was het personeel specifiek getraind in delirium en dementie, waren de zorg en de omgeving aangepast aan dementerende patiënten, werd aan deliriumpreventie gedaan en werden mantelzorgers proactief betrokken bij de zorg. De patiënten werden 90 dagen opgevolgd. Primaire uitkomst was het aantal dagen dat ze thuis konden doorbrengen. De mediaan in gespecialiseerde zorgeenheden bedroeg 51 vs 45 dagen in standaard zorgeenheden (95% -BI -12 tot 24, $p=0,3$). Secundaire eindpunten toonden wel een meerwaarde aan voor gespecialiseerde eenheden: het gemoed van de patiënt was vaker positief, emotionele en psychologische behoeften werden beter tegemoet gekomen door de zorgverstrekkers (mediaan aantal positieve interacties per 6 uur observatie: 4 vs 1, $p<0,001$), het aantal mantelzorgers dat over het algemeen tevreden was over de zorg steeg (91% t.o.v. 83%, BI 95% 2 tot 15%, $p=0,004$).

Nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling van dementie

De werkzaamheid en ongewenste effecten van **rivastigmine** bij patiënten met *vascular cognitive impairment*, waaronder vasculaire dementie, zijn besproken in een Cochrane review^{a,4}. In één van de twee studies bij patiënten met vasculaire dementie werd na 26 weken een kleine winst gevonden op de cognitieve functies (1 punt op de ADAS-cog score van maximaal 70 punten) maar de patiënten waren globaal niet verbeterd en er was geen winst op het dagelijks functioneren en de neuropsychiatrische symptomen. Patiënten die rivastigmine namen, hadden vaker last van ongewenste effecten, voornamelijk misselijkheid en braken.

- a. De Cochrane review includeerde 2 placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met vasculaire dementie. De gegevens werden niet gepoold vanwege verschillen in de onderzochte populatie en in de dosering van rivastigmine:
- Een kleine studie onderzocht toediening van rivastigmine (6mg/d) gedurende 26 weken bij 40 patiënten met subcorticale vasculaire dementie (gemiddelde MMSE-score van 13). Op geen enkel eindpunt (cognitieve functies, neuropsychiatrische symptomen, dagelijks functioneren, globaal functioneren, uitval wegens ongewenste effecten) werd een statistisch significant verschil met placebo gevonden.
 - Een grote studie onderzocht toediening van rivastigmine (gemiddeld 9,4 mg/d) gedurende 24 weken bij 710 patiënten met subcorticale of corticale vasculaire dementie (gemiddelde MMSE-score van 19). Er werd een statistisch significante winst gevonden op het cognitief functioneren volgens de ADAS-cog (gemiddeld verschil -1,10 (95%- BI -2,15 tot -0,05) op een score van maximaal 70 punten), maar niet volgens het globaal oordeel van de behandelende arts, het dagelijks functioneren of neuropsychiatrische symptomen. Er was meer studie-uitval vanwege ongewenste effecten in de groep die rivastigmine nam dan in de placebogroep (13,4% versus 5,5%, OR=2,66; 95% BI 1,53 tot 4,62, $p= 0,0005$). Ongewenste effecten die vaker optraden met rivastigmine dan met placebo waren nausea (OR= 9,15; 95%- BI 5,02 tot 16,7), braken (OR=11,87, 95%- BI 5,64 tot 24,98), diarree (OR= 2,19; 95% -BI 1,17 tot 4,11) en anorexie (OR=3,11; 95%- BI 1,23 tot 7,89).

Een update van een Cochrane review bevestigt het gebrek aan evidentie voor de werkzaamheid van **vitamine E** in de behandeling van de ziekte van Alzheimer of milde cognitieve disfunctie⁵.

Semagacestat, een γ -secretase-inhibitor, werd in een fase III- studie onderzocht als potentieel geneesmiddel bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer (milde tot matige vorm)⁶. De γ -secretase-inhibitor werkt in op *amyloid precursor protein* (APP) en leidt tot de vorming van de typische bèta-amyloïde eiwitplaques in de ziekte van Alzheimer. De studie werd voortijdig stopgezet omwille van klinische verslechtering (geen effect op de cognitieve status en meer achteruitgang van het functioneel vermogen) en het optreden van meer ongewenste effecten, waaronder gewichtsverlies, huidkanker en infecties^a.

- a. Gedurende 76 weken werden 1537 patiënten opgevolgd die semagacestat 100mg, semagacestat 140mg, of placebo toegediend kregen. Primaire eindpunten waren veranderingen in cognitief functioneren (op ADAS-cog schaal) en veranderingen in dagelijks functioneren (op ADCS-ADL schaal). De drie groepen vertoonden gelijkaardige achteruitgang in cognitief functioneren. Het dagelijks functioneren verslechterde eveneens in de drie groepen (gemiddelde verandering op week 76, -9 punten bij placebo, -10,5 punten bij 100mg semagacestat, -12,6 punten voor de groep op 140mg semagacestat; respectievelijk $p=0,14$ en $p<0,001$ voor de vergelijking met placebo). Ongewenste effecten kwamen vaker voor in de twee groepen op semagacestat dan in de placebogroep ($p<0,001$ voor elke dosering t.o.v. placebo).

Een Cochrane review onderzocht de plaats van **cerebrolysine** (een mengsel van peptiden en aminozuren) bij de behandeling van vasculaire dementie⁷. Cerebrolysine had een positief effect op het cognitief functioneren en op globaal functioneren en dit zonder toename van ongewenste effecten. Verder onderzoek is nodig, gezien het beperkte aantal geïncludeerde RCT's, de wisselende behandelingsduur en meestal kortetermijnopvolging^a.

- a. De Cochrane review includeerde 6 RCT's ($n= 597$). Cerebrolysine verbeterde het cognitief functioneren volgens de MMSE-schaal (WMD 1,10; 95%- BI 0,37 tot 1,82) of volgens de ADAS-cog+-schaal (WMD -4,01; 95%- BI -5,36 tot -2,66). Meer patiënten verbeterden globaal (volgens CIBIC+ of CGI) (RR 2,71; 95% -BI 1,83 tot 4,00). Voor het dagelijks functioneren (volgens ADL of SCAG) zijn de gegevens tegenstrijdig. Enkel niet-ernstige ongewenste effecten werden gemeld, en zonder verschillen tussen de groepen (RR 0,97; 95%- BI 0,49 tot 1,94).

Nieuwe gegevens over niet-medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Een meta-analyse van 23 studies van matige kwaliteit toonde een positief effect aan van niet-farmacologische interventies via mantelzorgers (vaardigheidstraining en opleiding, steun, activiteitenplanning, zelfzorgtechnieken ...) op volgende

eindpunten: frequentie of ernst van psychische symptomen en gedragssymptomen van dementie, reacties van de mantelzorger op deze symptomen en stress bij de mantelzorger veroorzaakt door deze symptomen^{a,8,9}. Het langetermijneffect van niet-farmacologische interventies moet verder worden onderzocht: amper 6 van de 23 studies liepen over 12 maanden of meer.

- a. De effectgrootte voor de reductie in gedragssymptomen en psychische symptomen bij de patiënt door niet-farmacologische interventies bedroeg 0,34 (95%- BI 0,20 tot 0,48; $p < 0,01$). Voor de reacties van de mantelzorgers op deze symptomen was de effectgrootte 0,15 (95%- BI= 0,04 tot 0,26; $p = 0,006$).

Nieuwe gegevens over de medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Uit een RCT bleek dat het stoppen van een behandeling met **risperidon** bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en psychose of agitatie, die goed gereageerd hadden op risperidon, sneller en vaker tot herval van de gedragsproblemen leidde dan wanneer de behandeling werd voortgezet¹⁰. Voortzetten van de behandeling bij patiënten die goed reageerden moet zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van ongewenste effecten; regelmatige herevaluatie is nodig^a.

Een Cochrane review bracht 9 studies (waaronder de studie hierboven besproken) samen over het (abrupt of geleidelijk) stoppen van een behandeling met **antipsychotica** bij patiënten met dementie en gedragsproblemen¹¹. Primaire eindpunten waren het succesvol staken van de behandeling met het antipsychoticum (d.w.z. dat de patiënt de studie tot het einde kon doorlopen zonder antipsychoticum) en het optreden van gedragsproblemen. De auteurs concludeerden dat bij heel wat patiënten met dementie en gedragsproblemen, de behandeling met antipsychotica kon gestopt worden zonder negatieve effecten op hun gedrag. Bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling met het antipsychoticum ernstige gedragsproblemen vertonen, wordt de behandeling wellicht beter niet gestaakt. De auteurs merkten op dat verschillen in mortaliteit door ongewenste effecten van langdurige antipsychotherapie mogelijk pas duidelijk worden op langere dan de bestudeerde termijn^b.

- a. In de RCT werden patiënten met de ziekte van Alzheimer en symptomen van psychose of agitatie in een eerste fase (fase A) 16 weken lang behandeld met risperidon ($n = 180$). Responders in fase A werden vervolgens in fase B, in drie groepen verdeeld: de eerste groep kreeg 32 weken placebo, de tweede groep 16 weken risperidon gevolgd door 16 weken placebo en de derde groep 32 weken risperidon. Het primaire eindpunt was de tijd tot herval. Daarbij werd herval gedefinieerd als een verslechtering in score op de NPI van minstens 30% of met ten minste 5 punten na de eerste fase en een score van 6 (veel erger) of 7 (zeer veel erger) op de CGI-C schaal. Het risico van herval na de eerste 16 weken van fase B was bijna verdubbeld in de placebogroep (60% voor placebogroep t.o.v. 33% voor beide risperidongroepen; $p = 0,004$; respectievelijk 6,5 en 3,0 hervallers per 100 patiëntweken follow-up). In de laatste 16 weken van fase B had

de groep met risperidon gevolgd door placebo 48% hervallers, t.o.v. 15% in de groep waar risperidon werd doorgegeven ($p=0,02$; respectievelijk 4,3 en 1,1 hervallers per 100 patiëntweken follow-up). Het optreden van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen de drie groepen. Dit kan wellicht verklaard worden door de lage dosis risperidon en het beperkte aantal patiënten op risperidon aan het einde van de studie.

- b. In acht van de negen studies opgenomen in de Cochrane *review* was de *studie-uitval* in de groep waar de behandeling met antipsychotica werd gestopt, niet significant verschillend van de groep die de behandeling voortzette. In één van deze acht studies was de *tijd tot herval* wel significant verkort ($\text{Chi}^2=4,1$, $p=0,04$).

Een meta-analyse kon slechts op twee studies worden uitgevoerd die de NPI-score nagingen. Er was geen verschil tussen stoppen en voortzetten van de behandeling na 3 maanden (MD -1,49, 95%-BI -5,39 tot 2,40). Subgroepanalyses wezen echter uit dat de ernst van de toestand van de patiënt bij aanvang van de studie (NPI-score 14 of minder t.o.v. >14) een significante invloed heeft op de achteruitgang van het gedrag na het stoppen van het antipsychoticum ($p=0,009$).

In de meeste studies werden ongewenste effecten niet systematisch gerapporteerd. Er was slechts één langetermijnstudie en die wees op een (statistisch niet-significante) verhoogde mortaliteit bij patiënten die langdurig worden behandeld met antipsychotica. Dat noopt tot voorzichtigheid: verschillen in mortaliteit worden wellicht pas duidelijk na 24 tot 36 maanden. Verdere data zijn nodig.

Nieuwe gegevens over preventie van dementie

In een Cochrane *review* werd de plaats van **cholinesterase-inhibitoren** in de preventie van dementie bij volwassenen met milde cognitieve stoornis samengevat¹². Na 2 jaar werd een zeer beperkte winst vastgesteld maar noch na 1 jaar, noch na 3 jaar vond men een effect. Er traden significant meer ongewenste effecten op in de groep die cholinesterase-inhibitoren nam. De auteurs besloten dat cholinesterase-inhibitoren geen plaats hebben in de aanpak van milde cognitieve stoornissen^a.

- a. Van de negen RCT's ($n=5.149$) geïnccludeerd in de Cochrane *review*, bespraken er drie de progressie naar dementie: ze gaven aanleiding tot een meta-analyse. Cholinesterase-inhibitoren verminderden het risico van dementie na 2 jaar ($\text{RR}=0,67$; 95%-BI 0,55 tot 0,83), maar deze gegevens komen uit twee parallel lopende studies opgenomen in één artikel. Voor het andere primaire eindpunt, ongewenste effecten, werd een verschil aangetoond in het nadeel van de cholinesterase-inhibitoren ($\text{RR}=1,09$, 95%-BI 1,02 tot 1,16). Voor de secundaire eindpunten "mortaliteit" en "scores op cognitieve tests" was geen verschil aantoonbaar. Er was geen verminderd risico op dementie na 1 jaar ($\text{RR}=0,69$; 95%- BI 0,47 tot 1,00), noch na 3 jaar ($\text{RR}=0,84$; 95%- BI 0,70 tot 1,02).

Het effect van laaggedoseerd **acetylsalicylzuur** (75 à 160mg per dag) ter preventie van cognitieve achteruitgang kon in eerdere studies niet aangetoond worden. In een nieuwe, prospectieve cohortstudie werd acetylsalicylzuur bij *oudere vrouwen met hoog cardiovasculair risico* wel werkzaam bevonden, zowel op het vlak van cognitie als dementie (primaire eindpunten)^{a,13}.

- a. Cognitie werd gemeten met de MMSE, dementie met de DSM-III-R criteria. Van de 681 opgevolgde vrouwen (gemiddelde leeftijd 75 j) hadden 601 vrouwen (95,4%) een hoog cardiovasculair risico (gedefinieerd als 10% of meer volgens de *Framingham heart score*, welke aanduidt wat het risico op een cardiovasculair event is op 10 jaar), gebruikten 129 vrouwen reeds acetylsalicylzuur bij aanvang van de studie en bleven 489 vrouwen over na het beëindigen van de follow-up (na 5 jaar). Bij vrouwen die acetylsalicylzuur namen, was de achteruitgang op de MMSE- schaal geringer dan bij vrouwen die geen acetylsalicylzuur namen. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, apolipoproteïne E status, NSAID-gebruik en cardiovasculair risico.

In een prospectieve Japanse cohortstudie (n=1081; follow-up van 17j) werd nagegaan wat de invloed is van **kalium, calcium en magnesium** afkomstig uit de voeding op het risico dementie te ontwikkelen¹⁴. In de groep met de grootste kaliumgebruikers werd een lager risico van dementie gevonden. De resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden: het beschermend effect zou ook kunnen te wijten zijn aan andere factoren of andere nutriënten^a. Mineraalsuppletie moet hoe dan ook voorzichtig gebeuren, gezien het risico op hartaritmie.

- a. Voor kalium was het risico van dementie (alle vormen) in het hoogste consumptiekwartiel (de 25% grootste gebruikers) lager dan in het laagste kwartiel (HR 0,52, 95%- BI 0,30 tot 0,91). Voor calcium was het verschil in risico van dementie (alle vormen) tussen het hoogste en het laagste kwartiel randsignificant (HR 0,64, 95%- BI 0,41 tot 1,00), Voor magnesium was het risico op dementie (alle vormen) in het hoogste consumptiekwartiel niet verschillend van het risico in het laagste kwartiel na correctie voor *confounders* (HR 0,66, 95%-BI 0,40 tot 1,01).

Een langetermijn placebogecontroleerde RCT gedurende 5 jaar bevestigde de bevindingen van eerdere studies: er kan voor **Ginkgo biloba** geen preventief effect aangetoond worden op het ontstaan van Alzheimer^{a,15}. Voorlopig is gebruik van Ginkgo biloba in de preventie van Alzheimer af te raden¹⁶.

- a. 2854 patiënten (minstens 70j oud) met milde of geen geheugenproblemen (>25 op MMSE) werden gerandomiseerd over Ginkgo biloba extract (120mg/d) en placebo en gemiddeld 5 jaar opgevolgd. In de actieve arm werden 1,2 gevallen van ziekte van Alzheimer per 100 patiëntjaren gediagnosticeerd t.o.v. 1,4 gevallen in de placebo-arm (HR 0,84; 95%-BI 0,60 tot 1,18; p=0,306).

Nieuwe gegevens over ongewenste effecten

Er werden bij EMA 70 meldingen ontvangen van maligne antipsychoticasyndroom met cholinesterase-inhibitor donepezil¹⁷.

Referenties

1. Pitkälä K, Pöysti M, Laakkonen M et al; Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX): a Randomized Controlled Trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:894-901
2. Barnes D, Santos-Modesitt W, Poelke G et al. The Mental Activity an eXercise (MAX) Trial: a Randomized Controlled Trial to Enhance Cognitive Function in Older Adults. *JAMA Intern Med* 2013;173:797-804
3. Goldberg S, Bradshaw L, Kearny F et al; Care in Specialist Medical and Mental Health Unit Compared with Standard Care for Older People with Cognitive Impairment Admitted to General Hospital: Randomised Controlled Trial (NIHR TEAM trial). *BMJ* 2013;347:f4132
4. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD004744. DOI: 10.1002/14651858.CD004744.pub3
5. Farina n, Mgekn I, Clark A et al; Vitamine E for Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, issue 11. Art. No.: CD002854. DOI: 10.1002/14651858. CD002854.pub3
6. Doody R, Raman R, Farlow M et al; A Phase 3 trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2013;369:341-50
7. Chen N, Yang M, Guo J et al; Cerebrolysin for Vascular Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.:CD008900. DOI: 10.1002/14651858. CD008900. pub2
8. Paolino N, O'Malley P; Review: Nonpharmacologic caregiver interventions improve dementia symptoms and caregiver reactions. *ACP Journal Club* 2013; 158:4. Comment on: Brodaty H, Arasaratnam C; Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53
9. Brodaty H, Arasaratnam C; Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53
10. Devanand D, Mintzer J, Schultz S et al; Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507
11. Declercq T, Petrovic M, Azermi M et al; Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioral and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858. CD007726.pub2
12. Russ T, Morling J; Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009132. DOI: 10.1002/14651858. CD009132.pub2
13. Brillman J; Low-dose Aspirin and Dementia in Older Women. *J Watch Neurology*. December 11, 2012. Comment on: Kern S, Skoog I, Östling S et al; Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women. *BMJ open* 2012. Oct 3; 2:e001288

14. Cherbuin N.; Higher dietary intakes of potassium, calcium and magnesium are associated with a reduced risk of developing vascular dementia. EBMH. May 13.2013. Comment on: Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T et al; Self-reported dietary intake of potassium, calcium and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama study. J Am Geriatr Soc 2012;60:1515-20
15. Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al; Long-term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:851-9
16. Matthews B; Ginkgo Biloba: Not Useful for Alzheimer Prevention. J Watch Neurology. September 18, 2012. Comment on: Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al; Long-term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:851-9
17. Anonymous. Malignes Neuroleptisches Syndrom Unter Donezepil (Aricept). Arznei-telegram 2013;44:3

Aanpak van dementie

Zoekdatum tot 1 september 2012

Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze behandeling van dementie?

Een Cochrane-review over cognitieve stimulatie bij patiënten met diverse vormen van dementie vond een klein, statistisch significant effect op de cognitie aan het einde van de behandeling, dat één tot drie maanden later nog steeds aanwezig was. De cognitieve stimulatie resulteerde in meer levenskwaliteit bij de patiënt en in een betere communicatie met het verzorgend personeel, maar had geen effect op stemming, dagelijks functioneren en gedrag^a.

Een gerandomiseerde studie kon na een jaar geen meerwaarde aantonen van een geïndividualiseerde psychosociale interventie (counseling, educatie en ondersteuning) in combinatie met algemene informatie en ondersteuning in vergelijking met enkel algemene informatie en ondersteuning, op de cognitie en levenskwaliteit van patiënten met de ziekte van Alzheimer of op de levenskwaliteit en depressieve symptomen van de mantelzorger. Er werd wel een statistisch significante maar kleine verbetering vastgesteld in de depressieve symptomen van de patiënt^b.

- a. De meta-analyse includeerde 15 RCT's bij patiënten met milde tot matig ernstige dementie. De behandelingsduur varieerde van 4 weken tot 24 maanden en de mediane duur van 1 sessie bedroeg 45 minuten, aan een frequentie van 1 tot 5 keer per week. De technieken voor cognitieve stimulatie varieerden naargelang de studie (realiteitsoriëntatie, aandachtstraining, oefeningen voor het geheugen, objecten benoemen, woordassociaties, enz...) Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg 0,41 (95% BI 0,25 tot 0,57; 14 studies, n=658) voor cognitief functioneren, 0,38 (95% BI 0,11 tot 0,65; 4 studies, n=219) voor levenskwaliteit en welbevinden, en 0,44 (95% BI 0,17 tot 0,71; 4 studies, n= 223) voor de communicatie en sociale interactie^{1,2}.
- b. De studie includeerde 330 thuiswonende patiënten met milde ziekte van Alzheimer. De DAISY interventie bestond uit individuele counseling (maximaal 7 sessies) en educatie (5 lessen) in combinatie met algemene informatie en ondersteuning. Alle deelnemers werden na 6 en na 12 maanden opgevolgd voor de onderzochte uitkomsten. Op deze opvolgingsmomenten kregen beide groepen algemene informatie en ondersteuning. Primaire uitkomsten voor de patiënt waren veranderingen na 12 maanden voor de MMSE-score, score op de Cornell-depressieschaal, en levenskwaliteit volgens de mantelzorger. Ook de depressie en levenskwaliteit van de mantelzorger werden nagegaan. De enige significante verbetering na 12 maanden (maar niet beantwoordend aan de door de auteurs vereiste p-waarde) was op de depressieschaal volgens het oordeel van de patiënt (verschil met controlegroep -0,81, 95% BI -1,46 tot -0,16, p=0,0146. Bovendien lag de eindscore in beide groepen gemiddeld onder de cut-off van 8 voor een klinische depressie (resp. 5,05 en 5,77)³.

Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze behandeling van dementie?

Cholinesterase-inhibitoren

Er is onduidelijkheid over de beste strategie bij thuiswonende patiënten met de *ziekte van Alzheimer* die progressie vertonen naar matige tot ernstige dementie onder behandeling met cholinesterase-inhibitoren: moet men de cholinesterase-inhibitor gewoon stopzetten, vervangen door memantine of memantine aan de behandeling toevoegen? De Domino-studie tracht hierop antwoord te geven^{a,4-9}. Uit de studie bleek dat voortzetting van donepezil gedurende 1 jaar de verslechtering van het cognitief functioneren kon vertragen in vergelijking met overschakeling op placebo. Het verschil was klinisch relevant volgens de vooropgestelde criteria van de studie (minstens 1,5 punten verbetering op de MMSE-schaal bij patiënten met een beginscore tussen 5 en 13). Ook de winst in de algemene dagelijkse levensverrichtingen was statistisch significant maar niet klinisch relevant. De vastgestelde verbetering vertaalde zich niet in een toename van de levenskwaliteit voor de patiënt of zijn verzorger. Of voortzetting van donepezil institutionalisering kon uitstellen werd niet vermeld in het artikel (hoewel dit een secundaire eindpunt was in het studieprotocol). Er was veel uitval in de Domino-studie, waardoor de bevindingen met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden.

Een Cochrane review kon een statistisch significant effect aantonen van cholinesterase-inhibitoren bij patiënten met *parkinsondementie* op de uitkomsten cognitief functioneren, gedragsstoornissen, algemene dagelijkse levensverrichtingen, en volgens het algemeen oordeel van de behandelende arts. Er waren ook minder overlijdens in de medicatiegroep dan in de placebogroep. De medicatie gaf wel meer uitval vanwege ongewenste effecten^{b,10}.

Over het effect van cholinesterase-inhibitoren bij patiënten met *Lewy bodies dementie* (waarbij de symptomen veel overlap vertonen met de symptomen van parkinsondementie) zijn er maar weinig studies en de bevindingen zijn niet eenduidig^{c,10-12}. Meer onderzoek is wenselijk.

Memantine

In de Domino studie (zie hoger) gaf vervanging van donepezil door memantine bij patiënten met de *ziekte van Alzheimer*, een statistisch significant beter resultaat op het cognitief functioneren en de algemene dagelijkse levensverrichtingen dan vervanging door placebo, maar de winst was niet klinisch relevant. Toevoegen van memantine aan donepezil leverde op geen enkele onderzochte uitkomst een voordeel op^{a,4-9}.

- a. De Domino-studie was een placebogecontroleerde RCT bij 295 thuiswonende patiënten met matig ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE score 5-13), die gemiddeld twee tot drie jaar donepezil hadden gebruikt. De vier onderzochte behandelingen waren: staken van donepezil en vervangen door memantine 20 mg/d; staken van donepezil en vervangen door placebo, continueren van donepezil en toevoegen van memantine 20 mg/d; continueren van donepezil en toevoegen van placebo. De primaire uitkomstmaten waren verandering in het cognitief functioneren volgens de MMSE (verschil van 1,5 punten werd beschouwd als klinisch relevant bij deze patiënten, die een beginscore hadden tussen 5 en 13) en algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL, waarden 0 tot 60, verschil van 3,5 punten beschouwd als klinisch

relevant). Secundaire uitkomsten waren gedrag en levenskwaliteit. Na 1 jaar ging het continueren van donepezil gepaard met significant minder achteruitgang in het cognitief functioneren dan het staken (MMSE 1,9 punten verschil tussen beide groepen; 95% BI 1,3 tot 2,5). Er was ook minder achteruitgang voor de ADL met donepezil dan met placebo, maar het verschil van 3 punten tussen beide groepen (95% BI 1,8 tot 4,3) was niet klinisch relevant. De score op de DEMQOL, die de levenskwaliteit van de patiënt naging (waarden van 31 tot 134, hogere score is beter) lag 2,4 punten lager met donepezil dan met placebo maar het verschil was niet significant (99% BI -6,4 tot 1,6). De GHQ-12 werd gebruikt om de levenskwaliteit van de verzorger te beoordelen (waarden 0-12, hogere score is slechter). De score lag 0,7 punten lager met donepezil dan met placebo maar ook dit verschil was niet significant (99% BI -1,7 tot 0,3).

Vervanging van donepezil door memantine was statistisch significant beter dan alleen placebo geven voor de uitkomst cognitief functioneren (verschil 1,2 punten; 95% BI 0,6 tot 1,8) en algemene dagelijkse levensverrichtingen (verschil 1,5 punten; 95% BI 0,3 tot 2,8). Beide verschillen lagen onder de drempel van klinische relevantie.

Combinatietherapie was niet beter dan het voortzetten van donepezil, noch op het vlak van cognitief functioneren (MMSE score 0,8 punten hoger met memantine dan met placebo, 95% BI -0,1 tot 1,6), noch voor de algemene dagelijkse levensverrichtingen (0,5 punten lager met memantine dan met placebo, 95% BI -2,2 tot 1,2). Ook voor de secundaire uitkomsten werden er geen verschillen gevonden.

In alle groepen was er veel uitval (46%), vooral in de groep die enkel placebo kreeg. Mortaliteit en ernstige bijwerkingen waren vergelijkbaar in de vier groepen ($p=0,77$)⁴⁻⁹.

- b. De meta-analyse includeerde 4 studies bij patiënten met parkinsondementie en 1 studie bij patiënten met de ziekte van Parkinson en cognitieve disfunctie. De studieduur varieerde van 10 tot 24 weken. Het resultaat was significant beter met de cholinesterase-inhibitor dan met placebo voor het algemeen oordeel van de behandelaar (gem. verschil -0,38, 95% BI -0,56 tot -0,24, 3 studies, $n=556$); het cognitief functioneren volgens de ADAS-cog (WMD -2,72; 95% BI -3,61 tot -1,83), en gedragsstoornissen (SMD -0,20; 95% BI -0,36 tot -0,04). Uitval wegens ongewenste effecten trad op bij 28% van de patiënten die een cholinesterase-inhibitor kreeg versus 16% in de controlegroep (OR=1,94; 95% BI 1,33 tot 2,84). In de behandelde groep waren 4 van de 465 patiënten overleden vs. 9 van de 279 in de placebogroep (OR= 0,28; 95% BI 0,09 tot 0,84)¹⁰.
- c. De studie in de Cochrane review randomiseerde 120 patiënten met Lewy-body-dementie over een behandeling met rivastigmine of placebo gedurende 20 weken. Primaire uitkomsten waren gedrag volgens een vragenlijst (NPI) en de prestatie op cognitieve testen, secundaire uitkomsten waren o.a. de verandering volgens het algemeen oordeel van de behandelaar en de MMSE. Voor geen enkele uitkomst was het verschil significant volgens de intention-to-treat analyse¹⁰.

In een later gepubliceerde studie werd donepezil 3, 5 of 10 mg vergeleken met placebo gedurende 12 weken bij 140 patiënten met Lewy-body-dementie. Onderzochte uitkomsten waren cognitief functioneren volgens de MMSE, gedragsstoornissen, de last voor de verzorger (ZBI, range 0-88) en het globaal functioneren (CIBIC-plus). Het percentage responders (minstens 3 punten verbetering op de MMSE) volgens een LOCF analyse was significant hoger in de donepezil-groepen: 43% met 3 mg, 66% met 5 mg, 44% met 10 mg versus 12% met placebo. Ook volgens de CIBIC-plus waren meer patiënten significant verbeterd in de actieve medicatiegroepen (resp. 69%, 71%, en 64%) dan in de placebogroep (33%). Gedragsstoornissen volgens de NPI-schaal waren significant verminderd met donepezil 5 mg en 10 mg, maar niet met donepezil 3mg, in vergelijking met placebo. Enkel met een dosis van 10 mg per dag verminderde de last voor de verzorger volgens de ZBI schaal (gem. verschil met placebo -9,2 (95% BI -15,3 tot -3,0). Donepezil gaf niet statistisch significant vaker ongewenste effecten dan placebo (in alle studiegroepen had de meerderheid van de patiënten één of meerdere ongewenste effecten). Parkinson-symptomen traden vaker op met donepezil in een dosis van 3 of 5 mg maar niet bij 10 mg/d, en het verschil met placebo was niet statistisch significant^{11,12}.

Naftidrofuryl is in België beschikbaar voor arteriële vaatstoornissen. Een Cochrane review over het effect van naftidrofuryl bij dementie (ziekte van Alzheimer, vasculair, gemengd, seniel, niet gespecificeerd) vond negen kleine en hoofdzakelijk oude studies van lage kwaliteit, met veel uitval en een hoog risico van selectieve uitkomstrapportering. Er werd een statistisch significant effect gevonden op het functioneren, de stemming en cognitie in de enkele studies die informatie gaven over deze uitkomsten. Het effect op de globale klinische toestand van de patiënt was niet overtuigend¹³. Gezien de lage kwaliteit van de studies kunnen echter weinig conclusies getrokken worden.

In theorie kan *Ginkgo biloba* een farmacodynamische interactie aangaan met plaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen en anticoagulantia. Dit kan echter niet onderbouwd worden met gegevens uit gecontroleerde onderzoeken¹⁴.

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

Antipsychotica

Een systematische review van de 'Agency of Healthcare Research and Quality' vindt beperkt bewijs voor een effect van antipsychotica op de gedragsstoornissen bij dementie. Inname van aripiprazol, olanzapine, of risperidon geeft een (rand)significant maar klein effect; voor quetiapine is het effect niet statistisch significant. Er worden geen verschillen gevonden tussen antipsychotica onderling op het vlak van werkzaamheid. De vergelijking tussen 'atypische' en klassieke antipsychotica op het vlak van veiligheid is uitsluitend gebaseerd op cohortstudies. In de meeste van deze studies wordt een hoger risico van overlijden vastgesteld met de (hooggedoseerde) klassieke middelen^{a,15-17}. Dit wordt bevestigd in recenter uitgevoerd observationeel onderzoek, waarin een hoger risico op overlijden gevonden werd na gebruik van haloperidol dan na gebruik van risperidon^{18,19}.

Een grootschalige retrospectieve studie in Canada vond een verhoogd risico van myocardinfarct bij ouderen met dementie die reeds behandeld werden met een cholinesterase-inhibitor en daarbij een antipsychoticum toegediend kregen. Het risico was tweemaal zo hoog als bij ouderen met dementie die geen antipsychoticum namen, maar verminderde in de volgende maanden van behandeling^{a,20,21}. Met dergelijk epidemiologisch onderzoek kan geen causaal verband aangetoond worden. In afwachting van meer duidelijkheid blijft voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van gelijk welk antipsychoticum. De baten dienen steeds afgewogen te worden tegen de potentiële risico's.

- a. De meta-analyse van de AHRQ includeerde 18 placebogecontroleerde studies bij patiënten met dementie en vond met alle producten kleine effect sizes voor de uitkomst gedragsstoornissen: aripiprazol 0,20 (95% BI 0,04 tot 0,35, statistisch significant), olanzapine 0,12 (95% BI 0 tot 0,25, randsignificant), risperidon 0,19 (95% BI 0 tot 0,38, randsignificant), quetiapine 0,11 (95% BI -0,02 tot 0,24, niet significant). In vergelijking met placebo werd een significant verhoogd cardiovasculair risico vastgesteld met olanzapine (5 studies, n=778, OR=2,30; 95% BI 1,08 tot 5,61) en risperidon (6 studies, n=1.757, OR=2,10; 95% BI 1,38 tot 3,22) maar niet voor

aripiprazol (1 studie, n=366, OR=1,20; 95% BI 0,58 tot 2,55) en quetiapine (3 studies, n=355, OR=1,10; 95% BI 0,53 tot 2,30)¹⁵⁻¹⁷.

Er waren vijf RCT's in de meta-analyse van de AHRQ die een 'atypisch' antipsychoticum vergeleken met haloperidol, met inconsistente resultaten op het vlak van werkzaamheid. Een onderlinge vergelijking van de ongewenste effecten werd enkel gemaakt voor de zes beschikbare cohortstudies: 4 studies vonden een significant verhoogd risico van overlijden met de klassieke antipsychotica (onderzochte producten niet gespecificeerd); 2 studies vonden geen verschil¹⁵⁻¹⁷.

De retrospectieve studie includeerde meer dan 37.000 Canadese patiënten van 66 jaar en ouder die behandeld werden met een cholinesterase-inhibitor voor dementie. Bijna 30% van de patiënten kreeg een antipsychoticum in de studieperiode (2001-2009). Het relatief risico van een myocardinfarct bij gebruik van antipsychotica in vergelijking met een groep niet-gebruikers bedroeg 2,00 (95% BI 1,01 tot 3,98) in de eerste 30 dagen, 1,49 (95% BI 0,90 tot 2,45) in de eerste 60 dagen, 1,27 (95% BI 0,83 tot 1,94) in de eerste 90 dagen, en 1,21 (95% BI 0,95 tot 1,53) in de eerste 365 dagen^{20,21}.

Antidepressiva

Een nieuwe meta-analyse van RCT's bij patiënten met dementie en depressie vindt geen significant effect van antidepressiva op de depressieve symptomen na 6 tot 12 weken. De hoofdzakelijk kleine en erg heterogene studies laten geen definitieve conclusie toe over hun werkzaamheid in deze populatie^{a,22,23}.

SSRI's worden vaak voorgeschreven bij rusthuisbewoners met dementie en neuropsychiatrische symptomen, zonder duidelijke diagnose van depressie. In een gerandomiseerde afbouwstudie vertoont 54% van de bewoners bij wie het SSRI stopgezet wordt, een beduidende toename in de depressieve symptomen in vergelijking met 29% van de bewoners die de medicatie verder neemt. Dit betekent dat bij nagenoeg de helft van de bewoners de afbouw zonder problemen verloopt. De auteurs concluderen dat het zinvol is om op regelmatige tijdstippen de inname van SSRI's te herevalueren en een poging te ondernemen om af te bouwen, mits een goede opvolging van de symptomen^{b,24,25}.

- a. De meta-analyse includeerde zeven RCT's met in totaal 330 deelnemers met dementie (ziekte van Alzheimer in 6 studies) en depressie (in 3 studies uitsluitend patiënten met majeure depressie). De onderzochte antidepressiva waren imipramine, clomipramine, sertraline, fluoxetine en venlafaxine. De odds ratio in zes studies die de uitkomst verbetering of respons rapporteerden, bedroeg 2,12 (95% BI 0,95 tot 4,7; p=0,07) en in vier studies die de uitkomst remissie rapporteerden 1,97 (95% BI 0,85 tot 4,55; p=0,11). Uitval omwille van ongewenste effecten was beperkt en niet hoger in de medicatiegroep dan in de placebogroep (9% vs. 6%; OR=1,52; 95% BI 0,67 tot 3,46)^{22,23}.
- b. 128 rusthuisbewoners met dementie (ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie of een mengvorm) die een SSRI namen maar geen gedocumenteerde depressieve stoornis in de voorgeschiedenis hadden, werden gerandomiseerd over afbouw (1 week) of continuering van de behandeling en 25 weken opgevolgd. Primaire uitkomsten waren de score op een depressievragenlijst (Cornell scale of depression in dementia, range 0-38) en de 'Neuropsychiatric Inventory' die gedragsstoornissen meet. De afgebouwde groep had aan het einde van de studie significant meer depressieve symptomen dan de groep die verder SSRI nam (gem. verschil -2,89; 95% BI -4,76 tot -1,02). De neuropsychiatrische symptomen vertoonden een niet-significante trend tot verslechtering in de afgebouwde groep (gem. verschil vs. SSR - 5,96; 95% BI -12,35 tot 0,44). Een scoreverslechtering van minstens 30% op de depressievragenlijst werd vastgesteld bij 54% van de bewoners in de placebogroep vs. 29% van de bewoners die

verder een SSRI namen. Er was vrij veel uitval, voornamelijk in de groep die afbouwde (44% vs. 21% in de SSRI groep). Het percentage patiënten dat uitviel omwille van een toename in neuropsychiatrische symptomen, lag significant hoger in de groep die afbouwde dan in de groep die verder SSRI nam (20% vs. 6%, $p=0,019$)^{24,25}.

NSAID's, aspirine en steroïden

Vanuit experimentele data is er interesse voor een inflammatoire component bij dementie; vandaar een mogelijk effect van anti-inflammatoire middelen gepostuleerd wordt. In een Cochrane-review werd geen effect gevonden van NSAID's, aspirine of steroïden op het cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer^{a,26}.

- a. Met aspirine werden drie open label studies geïnccludeerd, waarvan de AD2000 studie reeds besproken werd in de update van de Transparantiefiche. Geen van deze studies vond een significante winst op het cognitief functioneren. Een meta-analyse was niet mogelijk vanwege grote heterogeniteit.

Met NSAID's werden er tien placebogecontroleerde studies geïnccludeerd die 11 interventies onderzochten (6 klassieke NSAID en 5 COXIB, $n=1.745$, studieduur 6 weken tot 12 maanden). Uit de meta-analyse bleek geen winst in het cognitief functioneren volgens de ADAS-cog (gem. verschil -1,41; 95% BI -3,13 tot 0,32). Gastro-intestinale ongewenste effecten traden bij meer patiënten op die een NSAID kregen dan bij placebo (RR=1,94; 95% BI 1,36 tot 2,77). De mortaliteit lag hoger met NSAID's dan met placebo maar het verschil was niet significant (RR=1,67; 95% BI 0,85 tot 3,31)²⁶.

Eén studie onderzocht prednisolon ($n=138$) en vond geen verschil in het cognitief functioneren na 12 maanden behandeling²⁶.

Anti-epileptica

Een studie met valproaat bevestigt de negatieve bevindingen van een Cochrane-review die besproken werd in de update van de Transparantiefiche (2009). Valproaat heeft geen preventief effect op de agitatie bij patiënten met dementie²⁷.

Is er nieuwe evidentie over behandelingen ter preventie van dementie?

In een update van de Cochrane-review over het effect van *omega-3 vetzuren* ter preventie van cognitieve achteruitgang en van dementie werden drie gerandomiseerde studies van goede methodologische kwaliteit geïnccludeerd. Bij personen zonder dementie was geen sprake van cognitieve verbetering volgens de MMSE-score of de score op cognitieve tests na toediening van omega-3 vetzuren (duur 6 tot 40 maanden). Geen enkele studie onderzocht het effect op de incidentie van dementie²⁸.

Een prospectieve cohortstudie bij thuiswonende ouderen vond een preventief effect van fysieke activiteit op de ziekte van Alzheimer, na controle voor verschillen in de

sociodemografische en gezondheidstoestand van de deelnemers. Er was geen informatie over medicatiegebruik^{a,29,30}.

- a. De studie analyseerde de gegevens van 716 ouderen (gemiddelde leeftijd 82 jaar, 76% vrouwen), van wie 10% de ziekte van Alzheimer kreeg in de opvolgingsperiode van gemiddeld 3,5 jaar. De gegevens over fysieke activiteit werden verzameld op basis van actigrafie. De hazard ratio voor het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer (na correctie voor leeftijd, geslacht, opleiding, chronische gezondheidstoestand, zelfgerapporteerde deelname aan fysieke, sociale en cognitieve activiteiten, en genetische factoren) bij hoge versus lage fysieke activiteit bedroeg 0,51 (95% BI 0,29 tot 0,91)^{29,30}.

Referenties

1. Anonymous. Mental exercise boosts cognitive function in dementia. *Drug Ther Bull* 2012;50:39-40.
2. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
3. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinde, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ* 2012;345:e4693.
4. Howard R, McShane R, Psych FRC, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
5. Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease? *N Engl J Med* 2012;366:957.
6. Kerst AJFA. Continueren of staken van donepezil bij de ziekte van Alzheimer? *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46:94-5.
7. Silver J. Treatment of Alzheimer disease: stop, add, or switch? *J Watch Psychiatry* March 7, 2012. Comment on: Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
8. Brett. Managing drug therapies as Alzheimer disease progresses. *J Watch General Medicine* March 20, 2012. Comment on: Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
9. Bethke K. Donepezil und Memantin bei Alzheimer-Demenz: Domino-Studie. *Arznei-telegramm* 2012;43:54.
10. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD006504. DOI: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.

11. Silver J. An effective treatment for dementia with Lewy bodies. *J Watch Psychiatry* March 5, 2012. Comment on: Mori E, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
12. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
13. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Nafidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4
14. Anonymous. Interacties met kruidengeneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;37:37-41.
15. Azermai M, Bourgeois J. Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties. *Minerva* 2012;11:75-6. Comment on: Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.
16. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.
17. Maglione M, Ruelaz Maher A, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
18. Yager J. Antipsychotics vary in mortality risk in dementia patients. *J Watch Psychiatry* February 2006, 2012. Comment on: Kales HC et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71-9.
19. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
20. Matthews BR. Antipsychotics and myocardial infarction in dementia patients. *J Watch Neurology* May 1, 2012. Comment on: Pariente A, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
21. Pariente A, Fourier-Réglat A, Ducruet T, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
22. Chevalier P. Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie? *Minerva Online bespreking* 2011-10-28. Comment on: Nelson JC, Devanand DP. A

systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85.

23. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85.

24. Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1566.

25. Silver J. Antidepressants in dementia: to stop or not? *J Watch Psychiatry* April 13, 2012. Comment on: Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1566.

26. Jaturapatporn D, Isaac MGEKN, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006378. DOI:10.1002/14651858.CD006378.pub2.

27. Silver J. Divalproex might shrink the brain. *J Watch Psychiatry* October 24, 2011. Comment on: Fleisher AS et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:1263.

28. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub3.

29. Matthews BR. Physical activity in elders and Alzheimer risk. *J Watch Neurology* May 1, 2012. Comment on: Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012; 78: 1323-9.

30. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012; 78: 1323-9.

Geneesmiddelen bij dementie

(Zoekdatum tot 1 september 2011)

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van dementie?

B-vitaminen

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bevestigde dat een behandeling met supplementen van B-vitaminen (vitamine B12, B6 en foliumzuur) gedurende 2 jaar geen significant effect had op de cognitieve uitkomsten bij mannelijke hypertensieve 75-plussers¹. Hoewel in observatonele studies een verhoogde homocysteïnespiegel in verband gebracht wordt met cognitieve achteruitgang, heeft nog geen enkele gerandomiseerde studie met de homocysteïneverlagende vitaminen (B12, B6 en/of foliumzuur) enig effect op cognitieve uitkomsten kunnen aantonen.

Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze behandeling van dementie?

Algemeen

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg publiceerde een uitgebreid literatuuroverzicht van niet-medicamenteuze interventies bij dementie². Zij komen tot de conclusie dat er slechts voor vier niet-medicamenteuze interventies voldoende ondersteuning is uit de wetenschappelijke literatuur: psycho-educatieve en/of psychosociale interventies voor mantelzorgers, opleiding van personeel in de verzorgingsinstellingen, programma's ter bevordering van lichaamsbeweging en cognitieve stimulering of training van de patiënt^a. Voor het revalideren van de ADL-functies geven verschillende studies tegenstrijdige resultaten. Voor 16 andere interventies zijn er slechts gegevens van zeer slechte kwaliteit beschikbaar (o.a. voor oriëntering in de realiteit, acupunctuur, lichttherapie, reminiscentietherapie, snoezelen, aromatherapie, gesimuleerde aanwezigheid, muziektherapie, massage, voedingsinterventies,...)^b. Voor 6 interventies (o. a. gedragstherapie voor de patiënt) werden geen studies teruggevonden^c.

- a. Psycho-educatieve en psychosociale interventies voor mantelzorgers werden onderzocht in tientallen RCT's; er werd een positief effect vastgesteld op levenskwaliteit, psychisch welbevinden en draagkracht van de mantelzorger. Het opleiden van personeel in de verzorgingsinstellingen werd onderzocht in 4 reviews; de opleidingen varieerden qua intensiteit en inhoud. Er werd een positief effect van opleiding van het personeel vastgesteld op diverse uitkomsten zoals communicatie met de patiënt; het effect op ADL en gedrag van de patiënt was niet eenduidig. In 3 systematische reviews werd een positief effect gevonden van programma's met lichaamsbeweging op psychisch en lichamelijk welbevinden, cognitie en stemming van de patiënt. Cognitieve stimulering of training van de patiënt werd onderzocht in 2 recente reviews van goede kwaliteit; er werd een matig effect gevonden op cognitieve functie, ADL-functioneren en gedrag².
- b. Voor 16 andere interventies zijn de beschikbare gegevens van zwakke tot zeer zwakke kwaliteit. Een positief effect werd gevonden van interventies van oriëntering in de realiteit. Weinig of geen effect werd vastgesteld voor acupunctuur, lichttherapie en communicatie/interactie. Massage en voeding werden telkens slechts in 1 RCT onderzocht. Voor volgende interventies waren de studiegegevens tegenstrijdig: reminiscentietherapie, validatietherapie, snoezelen, aromatherapie, therapie gebaseerd op gesimuleerde aanwezigheid, muziektherapie, therapie gebaseerd op stimuleren van activiteiten, gespecialiseerde zorgeenheden, aanpassing van de omgeving aan de patiënt en respite care².

- c. Voor volgende interventies kon het literatuuronderzoek geen enkele RCT identificeren: individuele gedragstherapie met de patiënt, Montessori methode, self-maintenance therapy, geïndividualiseerde instructie, geïntegreerde belevingsgerichte ondersteuning en milieutherapie².

Ondersteuning van de mantelzorger

In de studie-opzet had het REACH II-programma een gunstig effect op het welbevinden van de mantelzorgers³. Implementatie van dit programma is in Amerika haalbaar gebleken en had ook in een real life-setting dezelfde gunstige effecten op het welbevinden en de levenskwaliteit van de mantelzorger⁴.

Ergotherapie

In een gerandomiseerd onderzoek bleek een programma van 10 ergotherapie sessies aan huis niet meer werkzaam dan 1 sessie voor wat betreft ADL-uitkomsten bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie^a. In beide groepen bleef het dagelijks functioneren van de patiënten stabiel tijdens de studie. Gezien de afwezigheid van een niet-behandelde groep geeft deze studie geen uitsluitel over de werkzaamheid van ergotherapie in deze indicatie.

- a. Deze studie bij 141 nog thuisverblijvende patiënten met licht tot matig ernstige ziekte van Alzheimer werd een programma van ergotherapie sessies tweemaal per week gedurende 5 weken vergeleken met een eenmalige sessie. Na 26 weken was er geen verschil in dagelijks functioneren tussen beide groepen (gemeten met de Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia-schaal). Gedurende deze 26 weken was het dagelijkse functioneren van de deelnemers in beide groepen stabiel gebleven⁵.

Omega-3 vetzuren

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij personen met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer bleek supplementatie met docosahexa-eenzuur (DHA) de cognitieve en functionele deterioratie van deze patiënten niet te beïnvloeden^a. Dit is de eerste studie met omega-3 vetzuren bij patiënten die reeds dementie hebben. In hun commentaar schrijven de auteurs dat een interventie met omega-3 vetzuren eerder in het verloop van de aandoening mogelijk effectiever zou kunnen zijn, al is er ook voor een preventief effect van omega-3 vetzuren onvoldoende evidentie (zie verder).

- a. 402 patiënten met lichte tot matig ernstige alzheimerdementie werden gerandomiseerd naar DHA (2 g/d) of placebo. Na 18 maanden waren er geen significante verschillen tussen beide groepen voor wat betreft cognitieve en functionele achteruitgang⁶.

Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze behandeling van dementie?

Algemeen

NICE publiceerde recent een update van zijn beoordeling van de werkzaamheid en kosteneffectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren en memantine voor de behandeling van Alzheimer⁷. Op basis hiervan stelden de auteurs hun standpunt over deze middelen bij en stellen ze dat cholinesterase-inhibitoren nu aanbevolen worden voor de behandeling van lichte en matig ernstige dementie en dat memantine een optie kan zijn voor patiënten met matig ernstige dementie die geen cholinesterase-inhibitoren verdragen en voor patiënten met ernstige dementie. Het literatuuronderzoek naar de werkzaamheid van de cholinesterase-inhibitoren en memantine bracht verschillende nieuwe studies aan het licht die gepubliceerd werden na het verschijnen van de vorige beoordeling in 2004. Al deze studies

gebruikten intermediaire eindpunten als schalen voor cognitie, ADL, algemene toestand en gedrag en bevestigen op deze eindpunten een beperkte, maar statistisch significante winst. Het effect van deze middelen op hardere eindpunten als levenskwaliteit, tijd tot opname in een instelling of mortaliteit blijft niet onderzocht. Het gewijzigde standpunt is dan ook het gevolg van een nieuwe kosten-effectiviteitsanalyse, die voor het inschatten van het effect van deze middelen op tijd tot opname in een instelling en mortaliteit uitgaat van schattingen door experts en gegevens uit observationele studies. Met alle middelen wordt een beperkte QALY-winst berekend (in de grootte orde van 0,01 tot 0,1 gewonnen QALY's) met een aanvaardbare meerkost per gewonnen QALY⁷.

Gezien de ongewijzigde evidentie voor de beperkte werkzaamheid van de cholinesterase-inhibitoren en memantine, de afwezigheid van voldoende betrouwbare gegevens over het effect van deze middelen op tijd tot opname in een instelling en mortaliteit en de frequente ongewenste effecten van deze middelen, bestaat er nog steeds grote twijfel over de meerwaarde van deze middelen.

Memantine

In een kleine, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, door de fabrikant gesponsorde studie werd de werkzaamheid van memantine bij patiënten met Lewy-bodies-dementie of Parkinson-dementie onderzocht. Na 24 weken was er enkel bij de patiënten met Lewy-bodies-dementie een beperkt, maar significant verschil voor wat betreft "indruk van verbetering volgens de onderzoeker" en gedrag^a. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker. Op eindpunten voor cognitie, ADL-activiteiten en belasting van de mantelzorg werden geen significante verschillen gezien. Deze kleine studie levert onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid van memantine in deze indicaties.

- a. In deze multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werden 199 patiënten met lichte tot matig ernstige dementie (Lewy-bodies-dementie of Parkinson-dementie) geïnccludeerd. Gedurende 24 weken werden de patiënten behandeld met 20 mg memantine 1 maal daags of placebo. Op een schaal van 1 (veel verbeterd) – 7 (veel verslechterd) (met 4: geen wijziging in de toestand) die de indruk van verbetering door de onderzoeker (CGIC) weergaf, scoorde memantine bij patiënten met Lewy-bodies-dementie (n = 75) na 24 weken gemiddeld 3,2, vergeleken met 3,8 in de placebogroep. Dit verschil van 0,6 punten bleek statistisch significant (95%BI: -1,2 tot -0,1; p = 0,023). Ook op de Neuropsychiatric Inventory (NPI), een schaal van 0-144 (waarbij hogere waarden op ernstigere gedragsproblemen wijzen) werd er na 24 weken een significant verschil van 5,9 punten gezien in het voordeel van memantine bij personen met Lewy-Bodies-dementie (95%BI: -11,6 tot -1,2; p = 0,041). De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Bij personen met Parkinson-dementie (n = 120) waren deze verschillen niet significant. Op eindpunten voor cognitie, ADL-functioneren en belasting van de mantelzorg konden geen significante verschillen aangetoond worden tussen beide groepen⁸.

Statines

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer toonde een behandeling met statines gedurende anderhalf jaar geen gunstig effect op cognitie of andere dementie-eindpunten (gedrag, ADL-scores, globale toestand) vergeleken met placebo^a. Statines hebben geen enkele plaats in de behandeling van dementie.

- a. De eerste studie (n = 640) vergeleek atorvastatine 80 mg met placebo bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie die reeds behandeld werden met donepezil 10 mg en

kon na 72 weken behandeling geen significante verschillen aantonen tussen beide groepen voor wat betreft cognitie en indruk van verbetering volgens de onderzoeker⁹. De tweede studie (n = 406) met simvastatine 40 mg vs placebo bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie toonde na 18 maanden behandeling geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft cognitie, ADL-activiteiten, gedrag en afhankelijkheid van derden¹⁰.

Melatonine

Een update van een Cochrane-review kon geen voordeel aantonen van melatonine t.o.v. placebo voor de behandeling van dementie, noch op cognitieve, noch op functionele eindpunten^a.

- a. Deze Cochrane-review identificeerde 5 kleine kortlopende placebo-gecontroleerde studies met melatonine bij patiënten met dementie. In 4 van deze studies waren de primaire uitkomstmaten slaapkwaliteit (2 van deze studies includeerden specifiek personen met aangetoonde slaapstoornissen); dementie-uitkomstmaten waren slechts secundaire uitkomstmaten. De gebruikte doseringen en galenische vormen waren net als de gebruikte uitkomstmaten zeer heterogeen. Meta-analyse van studies met vergelijkbare doseringen en vergelijkbare studieduur toonde geen significant verschil tussen melatonine 2,5-3 mg gedurende 4-7 weken t.o.v. placebo op MMSE en ADAS-Cog¹¹.

Huperzine A

Voor het eerst werd de werkzaamheid van het Chinese geneesmiddel huperzine A bij personen met lichte tot matig ernstige dementie buiten China onderzocht. In een dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase II-studie bleek, na een behandelingsduur van 16 weken, de laagste onderzochte dosis (200 µg 2 maal daags) niet werkzaam; de hogere dosis (400 µg 2 maal daags) bleek wel gepaard te gaan met een beperkt, maar significant gunstig effect op cognitie. Voor andere uitkomstmaten werden geen significante verschillen gezien tussen huperzine A (beide doses) en placebo. Er was geen significant verschil in het optreden van ongewenste effecten^a.

- a. 210 patiënten met lichte tot matig ernstige dementie werden in deze dubbelblinde fase II-studie gerandomiseerd in 3 groepen (Huperzine A 200 µg 2 maal daags, Huperzine A 400 µg 2 maal daags of placebo). Na 16 weken behandeling kon enkel in de groep die de hoogste dosering kreeg, een beperkt maar significant verschil t.o.v. placebo aangetoond worden voor wat betreft cognitie: met huperzine A 400 µg werd een verbetering van 1,1 punten op de MMSE geobserveerd, vergeleken met een vermindering van 0,4 punten in de placebogroep (p = 0,007); de resultaten op de ADAS-Cog waren net niet significant. De klinische relevantie van dit beperkt verschil kan betwijfeld worden. Met de lagere dosering werd geen significant effect op cognitie aangetoond. Er werden geen verschillen aangetoond tussen beide interventiegroepen en de placebogroep voor wat betreft gedrag, ADL-activiteiten en indruk van verbetering volgens de onderzoeker en voor wat betreft het optreden van ongewenste effecten¹².

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

Pijnstilling

In een Noorse cluster-gerandomiseerde studie werd het effect van systematische pijnbestrijding op gedragsproblemen nagegaan bij patiënten met matig ernstige tot ernstige dementie. Pijnbehandeling volgens een vast protocol werd vergeleken met gangbare zorg. Het merendeel van de patiënten werd behandeld met paracetamol (eerste stap van het protocol). Vergeleken met de groep die gangbare zorg kreeg, was er na 8 weken een significante daling van agitatie in de interventiegroep^a. Er werd geen effect vastgesteld op het vlak van cognitie en ADL-

activiteiten. De auteurs stellen dat de vastgestelde daling in de interventiegroep gelijkaardig is aan deze in studies met risperidon en dat implementatie van een systematische pijnbestrijding bij personen met gedragsproblemen ten gevolge van dementie mogelijk het (onnodig) gebruik van psychotrope geneesmiddelen in deze populatie kan verminderen. In ieder geval wijzen de resultaten van deze studie erop dat opsporen en behandelen van pijn belangrijk is in de aanpak van gedragsproblemen bij personen van dementie.

- a. Deze studie includeerde 352 patiënten met matig ernstige tot ernstige dementie en klinisch relevante gedragsstoornissen (gedefinieerd als een Cohen-Mansfield Agitation Inventory-score van 39 of meer; gemiddelde van de geïncludeerde patiënten: 56,4) uit 60 rusthuizen. Randomisatie gebeurde op niveau van de rusthuizen: in 33 rusthuizen (n = 175) werd pijnbehandeling volgens een systematisch protocol geïmplementeerd; in 27 rusthuizen (n = 177) werd gewoonlijke zorg toegediend. Afhankelijk van hun huidige behandeling, kregen de patiënten in de interventiegroep, volgens een uitgewerkt protocol, volgende geneesmiddelen toegediend: paracetamol (max. 3 g/dag; stap 1), morfine (max. 20 mg/dag; stap 2), buprenorfinepleister (max. 10 µg/u; stap 3) of pregabaline (max 300 mg/dag; stap 4). 68% van de deelnemers werd behandeld met paracetamol, 2% met morfine, 23% met buprenorfine en 7% met pregabaline. Na 8 weken behandeling aan een vaste dosis, was de CMAI-score in beide groepen gedaald, en er was een significant verschil tussen beide groepen van 7 punten in het voordeel van de interventiegroep (95%BI: -3,7 tot -10,3; p < 0,001). De auteurs stellen dat deze daling van 17% (indirect) vergelijkbaar is met de daling die werd gezien in de 3 studies met risperidon vs placebo in deze indicatie. Er werden eveneens significante reducties gezien t.o.v. gewoonlijke zorg op scores voor agressiviteit en pijn. Er was geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft cognitie en ADL-activiteiten. De auteurs menen dat hun resultaten niet substantieel beïnvloed zijn door een eventueel sedatief effect van de gebruikte opioïden, aangezien slechts een kwart van de patiënten hiermee behandeld werd, er nauwelijks patiënten ongewenste effecten ten gevolge van opioïden (sufheid, nausea) rapporteerden en er geen effect (dus ook geen nadelig) van de behandeling op cognitie en ADL-activiteiten werd geobserveerd¹³.

Antidepressiva

Een Cochrane-review over het gebruik van antidepressiva voor agitatie en psychose bij patiënten met dementie includeerde 9 relatief kleine en zeer heterogene studies (zowel voor wat betreft geteste middelen, studieduur als uitkomsten). Er was nauwelijks meta-analyse mogelijk. Enkele individuele studies tonen op sommige, maar niet alle eindpunten significant gunstige effecten voor SSRI's versus placebo. In vergelijkende studies met antipsychotica worden geen significante verschillen op gedragseindpunten gezien^a. De resultaten van deze review scheppen geen duidelijkheid over de eventuele plaats van antidepressiva in deze indicatie; hiervoor zijn grotere goed opgezette studies noodzakelijk.

- a. Deze review includeerde 9 studies (n = 692) van wisselende grootte en studieduur. Gezien het gebruik van verschillende scoringschalen voor gedragsproblemen was poolen van de resultaten zelden mogelijk. 5 studies vergeleken SSRI's met placebo: 1 ervan (n = 244, duur: 12 weken) toonde een gunstig resultaat voor sertraline t.o.v. placebo op slechts 1 van de 3 gebruikte schalen; een tweede kleinere en korterlopende studie (n = 85, duur: 17 dagen) bevestigde dit voor citalopram; de overige studies toonden geen significante verschillen tussen respectievelijk citalopram, fluvoxamine en fluoxetine en placebo. Vergelijkende studies konden geen verschil aantonen tussen SSRI's en trazodon enerzijds en typische of atypische psychotica (in de meeste gevallen haloperidol of risperidon) anderzijds¹⁴.

Melatonine

In 2 kleine kortlopende studies leek melatonine volgens bepaalde uitkomstmaten een beperkt maar significant gunstig effect te hebben op gedragsproblemen bij

dementie. Op andere uitkomstmaten en in andere studies waren deze verschillen echter niet significant^a. Gezien de beperkingen van de individuele studies is het niet mogelijk hier een conclusie uit te trekken. Langer lopende, grotere studies zijn nodig.

a. Deze Cochrane Review identificeerde 5 kleine kortlopende placebo-gecontroleerde studies met melatonine bij patiënten met dementie. In 4 van deze studies waren de primaire uitkomstmaten slaapkwaliteit (2 van deze studies includeerden specifiek personen met aangetoonde slaapstoornissen); dementie-uitkomstmaten waren slechts secundaire uitkomstmaten. De gebruikte doseringen en galenische vormen waren net als de gebruikte uitkomstmaten zeer heterogeen. 2 studies toonden beperkte maar statistisch significante verschillen in het voordeel melatonine op 2 schalen, de NPI en de ADAS-Non-cog; een derde studie toont echter geen voordeel van melatonine op de NPI en de CMAI. De auteurs poolen enkel de eerste twee studies en komen zo tot een significant voordeel voor melatonine voor de behandeling van gedragsproblemen bij personen met dementie (WMD -3,48; 95%BI: -4,89 tot -2,07). Gezien de beperkingen van de individuele studies en de meta-analyse is het niet mogelijk hier een conclusie uit te trekken¹¹.

Referenties

1. Ford AH, Flicker L, Alfonso H et al. Vitamins B12, B6 and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540-7.
2. Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2011. KCE-rapport 160A. http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_160a_dementie.pdf.
3. Belle S, 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.
4. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R et al. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system – REACH VA. *Arch Intern Med* 2011;171:353-9.
5. Voigt-Radloff S, Graff M, Leonhart R et al. A multicentre RCT on community occupational therapy in Alzheimer's disease: 10 sessions are not better than one consultation. *BMJ Open* 2011. Doi:10.1136/bmjopen-2011-000096. <http://bmjopen.bmj.com>.
6. Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer Disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217. March 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA217/Guidance/pdf/English>.
8. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-77.
9. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2010;74:956-64.
10. Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
11. Jansen SL, Forbes D, Duncan V et al. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No. CD003802. DOI: 10.1002/14651858.CD003802.pub3.

12. Rafii MS, Walsh S, Little JT et al. A phase II-trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1389-94.
13. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 2011;343:d4065.
14. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008191. DOI: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.

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 aandoening¹. 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 functioneren². 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)³.

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^a. 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^a. 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^{2,3} en in de *Annals of Internal Medicine*^{2,4}, 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 $\epsilon 4$ -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 $\epsilon 4$ -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 NSAIDs (rofecoxib en in mindere mate naproxen (gegevens uit vervoegd 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-vitamines (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 studie⁵ 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^a.

De tot op heden grootste en langst lopende gerandomiseerde studie met voedings-supplementen van omega-3 vetzuren kon geen preventief effect aantonen op de incidentie van de ziekte van Alzheimer⁶. In beide groepen werd er na een follow-up van 2 jaar nauwelijks cognitieve achteruitgang vastgesteld⁶.

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 weerstand⁷. In een prospectieve cohortstudie bleken personen die matig of veel fysiek actief waren een lagere kans te hebben van cognitieve tekorten⁸. Geen van beide studies rapporteert echter dementiegerelateerde 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)⁵. 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 significant⁶. 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)⁹. Nu werden van deze studie ook de gedetailleerde gegevens over cognitieve achteruitgang gepubliceerd¹⁰. Na een gemiddelde follow-up van 6,1 jaar werd er op geen enkel cognitief eindpunt een significant verschil tussen beide groepen vastgesteld^a.

- 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)⁹. Ook in de resultaten van een uitgebreide batterij cognitieve tests werden er geen significante verschillen gezien tussen beide groepen¹⁰.

▪ *Sartanen*

Een grote observationele studie gedurende 4 jaar bij mannelijke 65-plussers claimt een gunstig effect van sartanen op de incidentie en progressie van Alzheimer¹¹. 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^a. Ook combinatietherapie van sartanen met een ACE-inhibitor scoorde significant beter dan monotherapie met één van beide producten^a.

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 worden¹².

- 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 Alzheimer-diagnose 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 resultaten¹¹.

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-review¹³ 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^a, bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie^b als bij patiënten met milde tot matige vasculaire dementie^c 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^{a-c}. Er is anderzijds ook sprake van publicatiebias¹⁴ 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^f.

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^d, terwijl dit niet het geval is bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie^e (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 alleen¹⁵. Deze laatste zouden dan weer de tijd tot institutionalisering significant verlengen t.o.v. geen behandeling^g. Op het eindpunt mortaliteit worden daarentegen geen verschillen tussen deze 3 groepen aangetoond^g. 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 stellen¹⁶.

- 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)¹³.
- 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)¹³.
- 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/stemming¹³.
- 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)¹³.

- 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/stemming¹³.
- f. De auteurs van de Cochrane-review wijzen reeds op het bestaan van één afgewerkte studies, waarvan de gegevens niet beschikbaar werden gesteld¹³. Arznei-telegramm wijst niet veel later op het bestaan van 3 niet-gepubliceerde studies met memantine-monotherapie bij matig tot ernstige alzheimerdementie¹⁴. 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 onderzoeksfirma¹⁴. 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)¹⁴.
- 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 geïncludeerd. 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 worden geen significante verschillen gevonden¹⁵. 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, hypolipemiërende middelen, acetylsalicylzuur, hormonale therapie). Tal van factoren kunnen dus de resultaten beïnvloed hebben. Een commentator suggereert dat deze verschillen mogelijks 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 is¹⁶. 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-review¹⁷ toonde aan dat er onvoldoende evidentie is voor statines in de behandeling van dementie^a.

- 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 dementie¹⁷.

Andere

In een eerdere update van de Transparantiefiche bespraken we de gunstige resultaten van een kleine studie met het oude antihistaminicum *dimebon*¹⁸. Deze

resultaten werden met enige scepsis onthaald. De fabrikant laat nu op zijn internetsite¹⁹ weten dat 2 grotere fase III-studies deze gunstige resultaten niet konden bevestigen^a. 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 dementie²⁰.

Ook *tarenflurbil*^{21,22}, een selectief amyloïd- β -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^b.

- 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^{19,20}.
- 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 *tarenflurbil* ten opzichte van placebo^{21,22}.

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 antipsychotica²³. 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^{24,25}. 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 worden²⁵. De frequentste oorzaken van overdosering waren het vergeten verwijderen van de oude pleister en aanbrengen van meerdere pleisters tegelijkertijd.

Antipsychotica

In een case-control onderzoek²⁶ 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^a. 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 zien²⁷. Eveneens in observationeel onderzoek²⁸ wordt een dosisafhankelijk verband

waargenomen tussen antipsychotica-gebruik (klassiek en atypisch) bij 65-plussers en de incidentie van "community acquired pneumonia" (CAP)^b. 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 beïnvloeden 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)²⁶.
- 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)²⁸.

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. Daviglus 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 Consensus 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 290-2007-10066-1.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/alzcoogtp.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 Geneeskd* 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 Geneeskd* 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.
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

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^a. 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 studie¹.

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^a.

- 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^{2,3}.

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^a. 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^b. Er zijn geen significante verschillen tussen beide toedieningsvormen mbt. ernstige ongewenste effecten en totale mortaliteit^{a,b}.

- 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 op⁴.

- 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 op⁴.

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^a. 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 effecten⁵.

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^a.

- 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)⁶.

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 middel⁷.

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 functioneren⁸. In een bijkomende RCT met patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer, zonder hyperhomocysteïnemie, werd evenmin een effect gevonden van hooggedoseerde vitamine B-supplementen (foliumzuur plus vitamine B6 en B12) op de ADAS-cog⁹.

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^a. 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 indicatie¹².

- 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; $p = 0,007$)^{10,11}.

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 indicatie¹³.

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^a. 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^{16,17}.

- 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)¹⁵. 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^{14,15}.

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^a.

- 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 score¹⁸.

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 stoornissen¹⁹.

Varia

Uit een zeer kleine studie blijkt geen effect van het cannabinoïd **dronabinol** op de gedragsproblemen bij dementie²⁰. 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^a.

- 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^{21,22}.

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 deterioratie²³.

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^a. 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^b.

- 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 vlak²⁴.
- 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^{25,26}.

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)²⁷.

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^a. Sommige commentatoren wijzen er echter op dat neurologische afwijkingen de symptomen van Alzheimer-dementie vaak een hele tijd voorafgaan^{29,30}.

- 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)²⁸.

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^a.

- 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 verhoogd³¹.

Referenties

1. Carrière I, Fourier-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, Eysen 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 beelden¹. Anticholinergica kunnen door hun centrale effecten cognitieve deterioratie en delier in de hand werken en de cognitieve problemen van Alzheimerpatiënten verslechteren².

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 dementie³.

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)⁴.

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

Cholinesterase-inhibitoren en memantine

Een uitgebreide meta-analyse⁵ en de hierop gebaseerde klinische richtlijn van the American College of Physicians en the American Academy of Family Physicians⁶ 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 aselectief antihistaminicum, niet gecommercialiseerd 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^a. 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-groep⁷.

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 uitgeprobeerd 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 Alzheimer⁸. 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^a. 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 studiepopulatie 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 placebogroep⁹.

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 antipsychotica¹⁰⁻¹³. 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^a.

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 psychose^b.

- a. In deze Canadese retrospectieve cohortestudie 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 worden¹⁴.
- 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 psychose 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 psychose en een negatief effect van olanzapine op de BPRS voor de factor depressie). Op het vlak van cognitie, algemeen functioneren, zorgbehoeften en levenskwaliteit waren er geen significante verschillen tussen placebo en de antipsychotica¹⁵.

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^a.

- 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) geïnccludeerd. Ongeveer 1 op 7 van de aanvankelijk geselecteerde patiënten werd niet geïnccludeerd 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 positief effect op cognitief functioneren werd bevestigd (gemiddeld verschil in wijziging van MMSE tov baseline bedroeg 1,55 punten (95% BI 0,23 tot 2,88; $p=0,02$)¹⁶.

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^a. 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 geïnccludeerd ($n=165$) 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-uitval¹⁷.

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^a. 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 morbiditeit¹⁸.

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^a.

- 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 rivastigminegroep¹⁹.

Aspirine

Een subgroepanalyse in een langetermijnstudie met acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie stelde geen winst vast ten opzichte van placebo voor wat betreft cognitieve achteruitgang^a. 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 therapietrouw²⁰.

Statines

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

- a. In de SALSA-studie (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 controlegroep²¹.

Geslachtshormonen

Een Nederlandse studie bij oudere mannen met een laag-normale testosteronconcentratie vond geen gunstig effect van testosteronsupplementatie op het cognitief functioneren^a. 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^b.

- 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 groepen²².
- 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 placebo²³.

Voedingssupplementen

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

- a. De deelnemers van de eerste Physician's Health Study (langlopende trial ter evaluatie van het effect van aspirine en β -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 gerecrueteerde deelnemers werden gerandomiseerd naar β -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 studiepopulatie (n=5956) zag men met β -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 gerecrueteerde groep met gemiddeld 1 jaar β -caroteen gebruik (n=1904) zag men geen significante verschillen. Bij de oorspronkelijke deelnemers, met een gemiddeld β -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 β -caroteen wel veilig is²⁴.
- 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 visoliepreparaten²⁵.

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 interactie². 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. Commentary 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.
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, 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
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

dianogisis 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, Hogervorst 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.: CD 003122. 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

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 hersenfunctie¹.

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 risicofactoren². Ook hoofdletsels en cardiovasculaire risicofactoren verhogen wellicht het risico¹.

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 diabetes¹.

Dementie met Lewy bodies wordt gekenmerkt door sterk wisselende aandacht, parkinsonverschijnselen en visuele hallucinaties^{1,3}. Ook een uitgesproken overgevoeligheid voor neuroleptica wordt vermeld⁴.

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 heeft¹. In een Belgische retrospectieve studie in de huisartspraktijk bij 2.234 thuiswonende 65-plussers, is een prevalentie van 11% gevonden⁵. Men schat dat de *ziekte van Alzheimer* tussen de 35% en de 50% van alle dementiesyndromen uitmaakt¹. Voor *vasculaire dementie* (inclusief de mengvorm) worden dezelfde percentages vermeld¹. Het aandeel van *dementie met Lewy bodies* zou tot 20% van alle dementiesyndromen bedragen¹.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

De *ziekte van Alzheimer* wordt gewoonlijk gekenmerkt door een sluipend begin en een langzame achteruitgang¹. 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 multiple 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 jaar¹. Voor patiënten met *vasculaire dementie* bestaan geen betrouwbare gegevens over de levensverwachting¹.

Aangezien er geen geneesmiddelen zijn die leiden tot genezing of substantiële afremming van de ziekte², beperkt de doelstelling van de behandeling zich tot¹ 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^{1,3,6}.

- 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 belangrijk¹. 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">Actieve ondersteuningSpecifieke therapieën<ul style="list-style-type: none">oriëntering in de realiteitcognitieve stimulatietherapiereminiscentietherapievalidatietherapiesnoezelenmuziektherapiecognitieve rehabilitatieoefentherapiebezigheidstherapie	<ul style="list-style-type: none">cholinesterase-inhibitorenmemantineGinkgo bilobavaria

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^a.

- 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)⁷.

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 verdwenen⁸.

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 patiënten⁹. 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 mantelzorger in de behandelde groep versus meer opnames wegens gedragsproblemen in de controlegroep), waardoor de resultaten mogelijk vertekend zijn¹⁰.

In nog een andere studie bestond het ondersteunend programma bij 408 patiënten met dementie en hun mantelzorger(s) 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 uitstellen⁹⁸.

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 onderzoeken⁹⁹.

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)¹.

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)¹¹. 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^{1,12}.

Voor muziektherapie is enkel een effect aangetoond in methodologisch zwakke studies¹.

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^a. Meer studies zijn nodig, onder meer vanwege de kostprijs van dergelijke therapieën en de onduidelijkheid van het effect op de opname in een instelling¹⁰⁰.

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 verminderde¹⁰¹.

Twaalf weken bezigheidstherapie gaf in een RCT bij 135 thuiswonende patiënten met milde tot matige dementie minder achteruitgang in het dagelijkse functioneren dan gewone zorg¹⁰². 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 worden¹⁰⁰.

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*^{1,13}.
- Weinig studies zijn uitgevoerd in de eerste lijn¹.
- 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 duurt¹⁴.
- De gegevens over het effect op langere termijn en de gevolgen van het stopzetten van de behandeling zijn beperkt¹³.
- 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 onduidelijk¹³. 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^{15,3}: 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'¹⁵. 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^a.
- 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)¹. 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^{13,16,17}.
- 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 beperkt¹⁸. 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^b.
- 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 starten²⁶. De vagale effecten van cholinesterase-inhibitoren zijn mogelijk een groter probleem bij vasculaire dementie dan bij de ziekte van Alzheimer¹⁹.
- 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 dementie¹⁰³.

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 jaar¹⁸.

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 effect²⁰. 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^e. 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 significant²¹. Studieresultaten m.b.t. de evolutie van het functioneren suggereren dat de verbetering hoofdzakelijk optreedt in

de eerste maanden van behandeling^b. Het effect op institutionalisering is gerapporteerd in een andere meta-analyse^c. Hieruit blijkt dat behandeling met donepezil de institutionalisering niet uitstelt. In deze meta-analyse is ook de enige studie geïnccludeerd 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^{22,23}. 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* includeerde²⁴. 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 placebo²⁵. 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) opgenomen²¹. 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 placebogroep²⁶. 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 Alzheimer²⁷. 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 geïnccludeerd. 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)^{22,23,28}.*

Over het effect van donepezil bij patiënten met cognitieve achteruitgang als gevolg van *vasculaire dementie* is eveneens een Cochrane review verschenen²⁹. 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^a.

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 geïnccludeerd. 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 dag²⁹.*

Over de gevolgen van het stopzetten van de behandeling zijn gegevens gekend uit twee studies, waarin patiënten die eerst donepezil genomen hadden, overschakelden op placebo²⁵. 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^{21,29}. Na 12 weken behandeling met donepezil wordt de behandeling vaker stopgezet omwille van ongewenste effecten dan met placebo, maar de uitvalspercentages zijn laag (<10%)²¹.

Rivastigmine

De werkzaamheid en ongewenste effecten van rivastigmine bij patiënten met *lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer* zijn besproken in een Cochrane Review⁹. 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 institutionalisering²⁸.

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^{3,31}. 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 onderzoeken¹⁴. 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 behandeling³⁰. 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^a.

- 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)³². 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 placebo³⁰. 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 placebo³⁰.

Galantamine

De werkzaamheid en ongewenste effecten van galantamine bij patiënten met *lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer* zijn besproken in een Cochrane Review⁸. 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 studies³³. Evenmin is informatie beschikbaar over het effect van galantamine op de levenskwaliteit of op de institutionalisering²⁸. 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 placebo³¹.

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. placebo¹⁰⁴.

- a. De review van de Cochrane collaboration includeerde acht studies (n=4748) bij patiënten met de ziekte van Alzheimer³³. 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%)³⁴. 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 arts³⁴.

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 blok³⁵. 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-inhibitoren⁹⁷. Tacrine is hepatotoxisch³⁷ en is niet meer beschikbaar in België.

De ontwikkeling van *metrifonaat* is stopgezet omwille van neuromusculaire effecten met levensbedreigende respiratoire problemen en overlijden als gevolg³⁸.

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 therapie¹. 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*³. 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 uitkomst¹⁰⁵. 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^b. Er is nood aan langer durend onderzoek en aan onderzoek naar het effect van memantine op de levenskwaliteit³⁹. 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 dementie³⁹. 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 beoordeling³⁹.

◆ GINKGO BILOBA

De werkzaamheid en ongewenste effecten van Ginkgo biloba bij patiënten met *cognitieve stoornissen* of *dementie* zijn onderzocht in een Cochrane review^a. 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-cog¹⁰⁶. 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 gebruik⁴⁰. In combinatie met anticoagulantia kunnen bloedingen optreden⁴¹. 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 afgeraden⁴².

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)⁴⁰. 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)⁴³. 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^{43,44}. 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 functies⁴⁵.

Piracetam (2,4 tot 9 g per dag) zou een gunstig effect hebben op de globale evolutie van patiënten met *dementie of cognitieve stoornis*⁴⁶. 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^{47,48}. De klinische relevantie van de geobserveerde effecten is in vraag te stellen^{47,48}.

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 functioneren⁴⁹. Gebruik op lange termijn (langer dan 24 weken) is niet onderzocht⁴⁹.

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*^{1,92}.

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^{1,50,51}.

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

Lecithine, *vitamine E*, *vitamine B1* en *clioquinol* zijn beperkt bestudeerd, voorlopig zonder bewezen effect^{1,53}.

Over de werkzaamheid van *nicotine* en *homeopathie* in de behandeling van dementie werden geen gerandomiseerde studies gevonden van voldoende kwaliteit^{1,54}.

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*⁵⁵.

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 doen⁵⁶.

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*⁵⁷, *linopirdine*¹³, *propentofylline*¹³ en *melatonine*⁵⁸. 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^a. 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 maanden¹⁶.

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^b.

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)^{1,60}. 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.

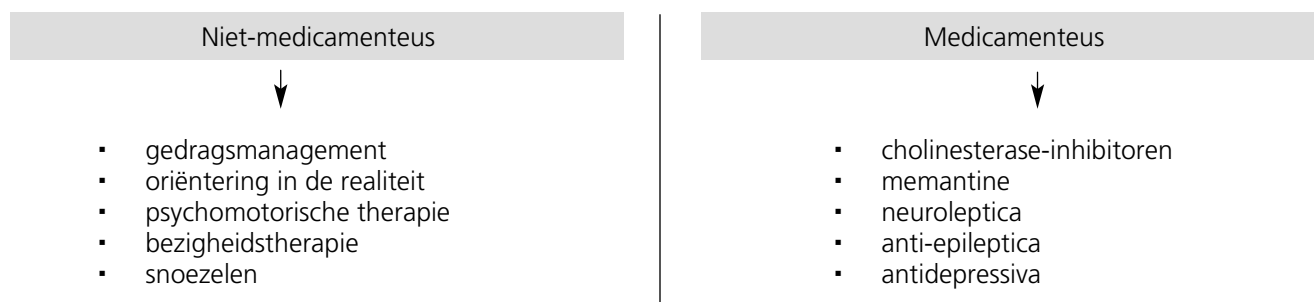
Een enkelblinde, gerandomiseerde studie die donepezil (max. 10 mg per dag) en galantamine (max. 24 mg per dag) vergeleek bij 182 patiënten met de ziekte van Alzheimer (MMSE-score tussen 9 en 18), vond geen verschil in cognitieve functie of ongewenste effecten na 52 weken behandeling¹.

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 rapportering⁶¹.

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 trekken¹⁰⁷.

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 geïnccludeerd. In twee studies met 211 patiënten kon gedragsmanagement de agressie of de agitatie niet verminderen¹. 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%)¹.

Training en ondersteuning van rusthuispersoneel kan het gebruik van neuroleptica doen dalen zonder toename van de gedragsproblemen^a. 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 effect¹⁰⁸.

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

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 optrad¹⁰⁹.

b. Er zijn twee systematische overzichten verschenen^{110,111}. 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 gestandaardiseerd¹.

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

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

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^a. 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 symptomen⁶³. De studies die enkel patiënten includeren met gedragsproblemen, geven tegenstrijdige resultaten^b.

- 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)¹⁶. 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^{21,33}.
- 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 tegenstrijdig⁶³.
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 agitatie⁶⁴.

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 worden³⁴.

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^a.

- 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' analyse³².

◆ 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 Alzheimer³⁹.

◆ NEUROLEPTICA

Over het effect van neuroleptica op gedragsstoornissen geven de studies tegenstrijdige resultaten^{a-d}. 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^{e,f}. Volgens cohortstudies zouden klassieke neuroleptica een hoger risico van mortaliteit geven dan atypische neuroleptica^{71,g}. Alleen gecontroleerd vergelijkend onderzoek kan uitmaken welk type neurolepticum het veiligst is⁷¹.

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 personeel⁹⁴.

- 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)^{1,65}.
- 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)⁶⁶.
- 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 effecten⁹⁵. 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 aripiprazol⁹⁵.
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 dag⁹⁴. De meta-analyse met olanzapine includeerde 4 RCT's waarin patiënten 6 tot 10 weken behandeld werden met 1 tot 15 mg olanzapine per dag⁹⁵.
- 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 placebo⁶⁷.
- 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)⁶⁸. 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; $p=0,02$)⁶⁹. 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)¹¹².
- 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)¹¹². 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)¹¹³.
Uit nog een andere studie bij ouderen blijkt anderzijds dat bij hoge doses atypische neuroleptica evenveel parkinsonisme voorkomt als bij typische neuroleptica⁷⁰.

◆ 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 symptomen³. Bovendien geeft carbamazepine een risico van hematologische toxiciteit en interacties met andere geneesmiddelen die vaak voorgeschreven worden bij ouderen⁶³.

- 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 effect⁶³.

◆ ANTIDEPRESSIVA

De studies tonen geen effect van antidepressiva op de agitatie bij patiënten met dementie³.

Over de werkzaamheid van antidepressiva in de behandeling van depressie bij patiënten met dementie zijn er zeer weinig studies verschenen en de resultaten zijn tegenstrijdig⁹.

- a. Een overzicht van de JAMA concludeert dat de antidepressiva trazodon, sertraline en fluoxetine geen invloed hebben op de agitatie⁶³. 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 werkzaam⁷². 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)⁷³.

◆ 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 verschil¹. Eén van deze studies vergeleek eveneens gedragsmanagement met beide geneesmiddelen en kon geen verschil in effect aantonen¹.

Een studie waarbij risperidon vergeleken werd met haloperidol bij geagiteerde patiënten met *ernstige dementie* vond na 13 weken geen verschil op vlak van gedragsstoornissen¹.

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 oestrogenreceptormodulatoren
- 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^a. 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^b.

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 jaar⁷⁴. 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)⁷⁵⁻⁷⁷.*

Statines

Hoewel epidemiologisch en niet-gerandomiseerd onderzoek suggereert dat cholesterolverlaging het ontstaan van de ziekte van Alzheimer kan uitstellen, werden hierover geen gerandomiseerde studies teruggevonden⁷⁸. 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^{79,80}.

Oestrogenen en selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's)

Epidemiologisch onderzoek suggereert dat hormoonsubstitutie het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer kan verminderen⁸¹⁻⁸³. 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 oestrogeen + progestageen onderzocht werd, is echter stopgezet omwille van cardiovasculaire problemen^{84,85}. Volgens de gepubliceerde gegevens zou gebruik van deze associatie het risico van dementie verhogen^a. Ook therapie met oestrogenen zonder geassocieerd progestageen blijkt geen winst op te leveren in de preventie van dementie^b.

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 behandeling⁹².

- a. *Het effect van de combinatie oestrogeen + progestageen werd vergeleken met placebo bij 4.532 vrouwen ouder dan 65 jaar^{86,87}. 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 oestrogeen 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 oestrogeen (0,625 mg/d) zonder geassocieerd progestageen vergeleken met placebo bij 2.947 vrouwen van 65 jaar of ouder⁸⁸. De hazard ratio voor de diagnose dementie bij gebruik van oestrogeen 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 oestrogeen 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 gebruik³⁶. 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 effecten⁸⁹.

Antihypertensiva

Een Cochrane review kon op basis van de beschikbare RCT's geen preventief effect van antihypertensiva ten aanzien van dementie aantonen⁹⁰. Er zijn echter voldoende andere redenen dan preventie van dementie om hypertensie te behandelen bij personen beneden de 85 jaar met beperkte co-morbiditeit⁹³.

Omega-3 vetzuren

Observationeel onderzoek suggereert dat omega-3 vetzuren een beschermend effect hebben tegen dementie. Voor een definitieve uitspraak is echter gerandomiseerd onderzoek nodig⁹¹.

Vitaminen

Het preventieve effect van vitaminen op het cognitieve functioneren is hoofdzakelijk onderzocht bij gezonde ouderen. Gerandomiseerd onderzoek werd teruggevonden voor foliumzuur^{a,b,e}, vitamine B6^{b,c}, vitamine B12^{b,d,e} en vitamine E^c. 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 dementie¹¹⁴⁻¹¹⁶.*
- 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 hadden¹¹⁷.

- 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 jaar¹¹⁸.
- 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^{108,119}.
- 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 placebo¹⁰⁸.

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
Cholinesterase-inhibitoren	<p>Voor alle producten <u>Frequent:</u> nausea, braken, diarree, asthenie, insomnia, hoofdpijn, duizeligheid, buikklachten, anorexie. <u>Zelden doch ernstig:</u> Atrioventriculair blok, ongevallen, svncope, bradycardie, maagulcus en gastro-intestinale bloedingen, epileptisch insult, urinewegobstructie.</p> <p>Voor donepezil <u>Frequent:</u> spierkrampen, pijn, hypothermie, huiduitslag, agitatie, agressief gedrag. <u>Zelden doch ernstig:</u> sinoauriculair blok, urinaire incontinentie, leverstoornissen, hallucinaties.</p> <p>Voor rivastigmine en galantamine <u>Frequent:</u> gewichtsverlies/anorexie, slaperigheid, beven, verwardheid, infecties bovenste luchtweg, urineweginfectie. <u>Zelden doch ernstig:</u> angina pectoris</p>	<p>Voor alle producten Voorzorgen bij hartritme-stoornissen, (verhoogd risico op) maag-darmulcera of urinewegobstructie, obstructieve longziekte.</p> <p>Voor donepezil Overgevoeligheid voor piperidinederivaten. Voorzorgen bij epilepsie.</p> <p>Voor rivastigmine Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten, ernstige leverstoornissen. Voorzorgen bij epilepsie, ernstige nierstoornissen.</p> <p>Voor galantamine Ernstige leverstoornissen, ernstige nierstoornissen. Voorzorgen bij gastro-intestinale obstructie.</p>	<p>Voor alle producten Niet-depolariserende spier-relaxantia, andere cholinomimetische geneesmiddelen, cholinerge agonisten of antagonist.</p> <p>Voor donepezil Carbamazepine, alcohol, β-blokkers, itraconazol, erythromycine, propafenon, lithium.</p> <p>Voor galantamine Paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, β-blokkers, digoxine.</p>
Memantine	<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.
Ginkgo biloba		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 démence¹

Produit / dose d'entretien maximale par jour ²	Nom déposé / conditionnement ³ / dosage	Prix public par jour ⁴ Ticket modérateur par jour pour les assurés ordinaires ⁴
INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES		
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	
MEMANTINE		
mémantine chlorhydrate 20 mg	Ebixa 56 compr. (séc.) à 10 mg	
	Ebixa 50 g gouttes à 10 mg/g	
GINKGO BILOBA		
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); prix juin 2008). Pour les conditionnements de remboursement: voir site web INAMI (www.inami.be) ou 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. Gecommuniceerd 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 J, 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, Juszczyk 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. Foliuimzuur 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 B₆, B₁₂, 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.