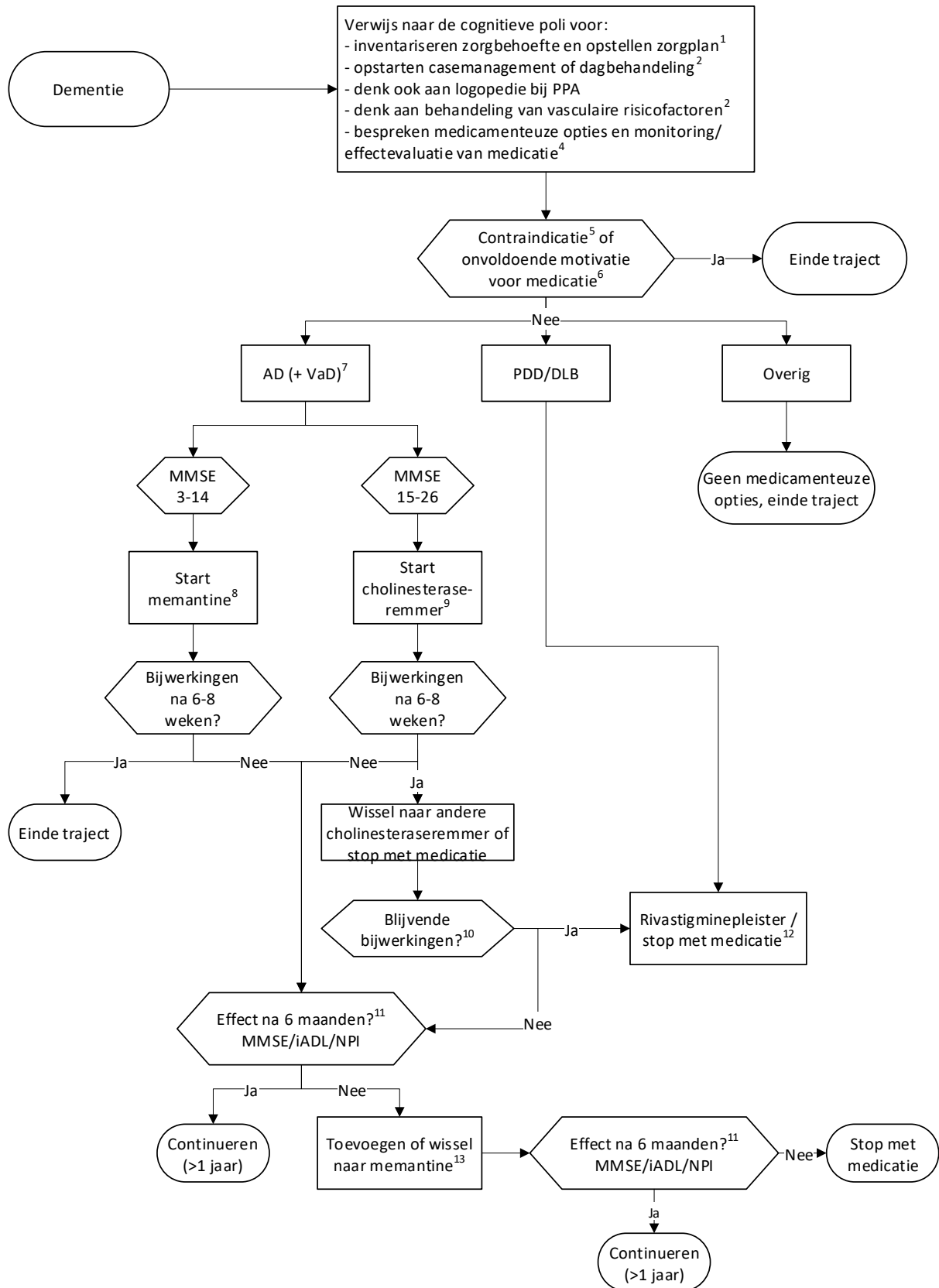


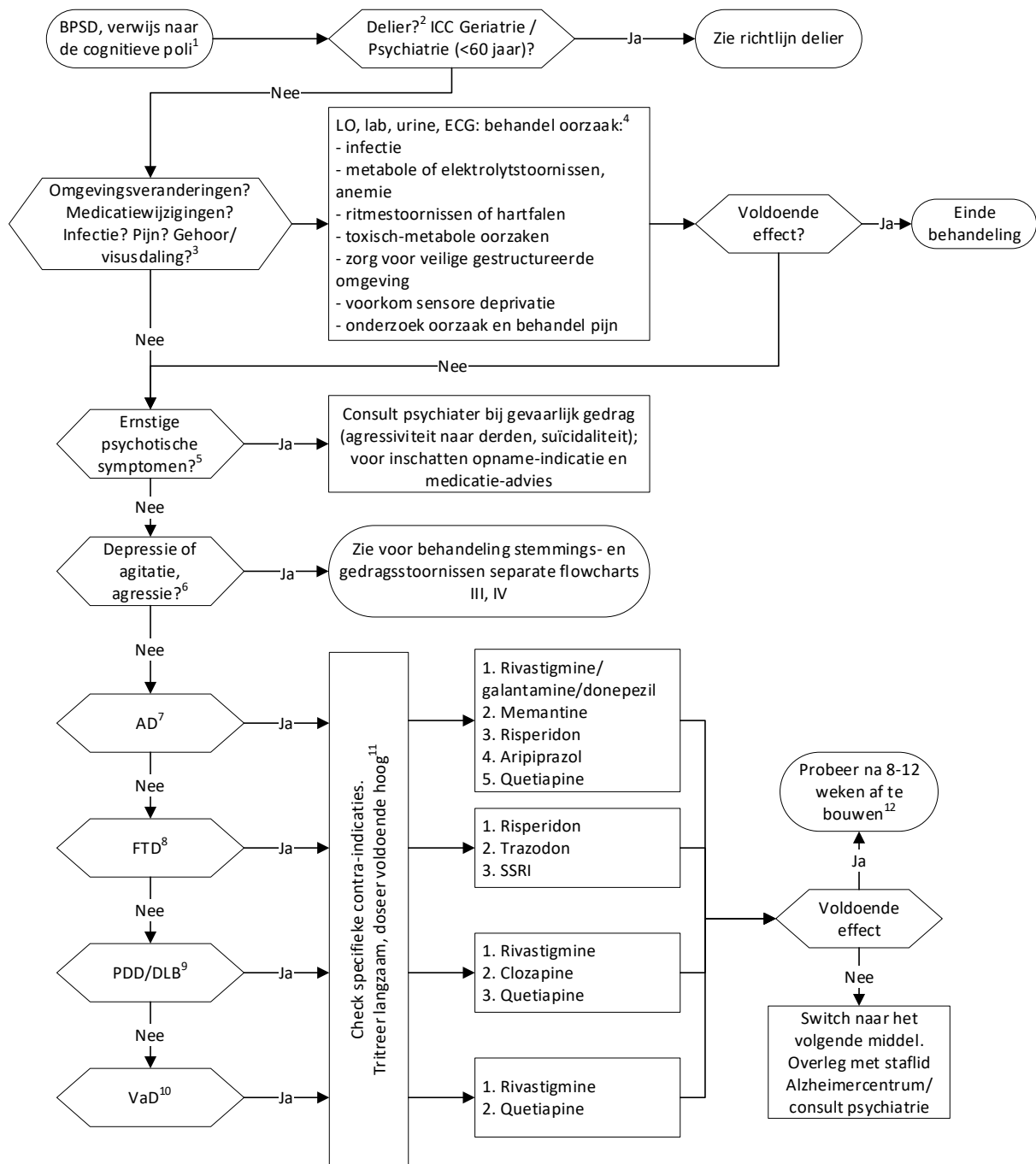
Flowchart I: cognitieve symptomen bij dementie



Toelichting flowchart I: cognitieve symptomen bij dementie

1. Indien tijdens diagnostiek nog niet gedaan: betrek de verpleegkundig consulente om de zorgbelasting en zorgbehoefte in kaart te brengen en een zorgplan op te stellen.
2. Bespreek casemanagement en dagbehandeling; deze zijn effectief ter ontlasting van de mantelzorger (bewijsniveau 2) en zorgen voor uitstel van verpleeghuisopname (bewijsniveau 2). Bij de primaire progressieve afasieën is logopedie geïndiceerd.
3. Behandeling van vasculaire risicofactoren heeft geen effect op het beloop van de cognitieve symptomen van dementie, met uitzondering van de behandeling van hypertensie bij VaD. Ascal en statines derhalve alleen starten bij patiënt met doorgemaakte TIA of herseninfarct. Verwijs zo nodig voor analyse naar de TIA-poli.
4. Is er voldoende ervaring met cholinesteraseremmers en memantine (bijwerkingen, effectevaluatie) en de mogelijkheid om patiënt te vervolgen (>6 maanden)?
5. Contra-indicaties: ernstige lever- en of nierfunctiestoornissen. Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten (rivastigmine). Voor starten cholinesteraseremmer: ECG maken (contra-indicaties: sick sinus, sinoatriaal blok, AV-blok). Voorzichtigheid bij epilepsie, COPD (cholinesteraseremmers), maagdarmulcera (cholinesteraseremmers), urinewegobstructie, extrapiramidale stoornissen. Cerebrovasculaire co-morbiditeit of hoge leeftijd (> 80 jaar) op zich zijn geen contra-indicatie.
6. Bespreek het verwachte effect van medicamenten en het risico op bijwerkingen:
Cholinesteraseremmers: ongeveer 1 op de 10 mensen gaat niet achteruit (ADAS-COG ≥ 4 , klinisch en op iADL). 30 minuten zorg minder voor mantelzorger aan (i)ADL-ondersteuning. Het risico op bijwerkingen is ongeveer 20-30% (maag/darmklachten).
Memantine: ongeveer 1 op de 5 gaat niet achteruit op cognitief gebied en klinische indruk (bewijsniveau 1). Bijwerkingen; bij 5-10% (duizeligheid, moeheid, hoofdpijn).
7. Voldoende zekerheid diagnose ziekte van Alzheimer; cerebrovasculaire comorbiditeit ('mixed' dementia) toegestaan.
8. Memantine (Ebixa®). Druppels of tablet 10 mg. Eerste week 1dd 5 mg, tweede week 2dd 5 mg, derde week 2dd 10-5 mg, vierde week 2dd 10 mg (effectieve dosis; bewijsniveau 1).
9. Vrije keuze bij AD: galantamine (Reminyl) retard capsules 8, 16, 24 mg. Start 1dd 8 mg, na 4 weken 1dd 16 mg. Effectieve dosis 16-24mg. Rivastigmine (Exelon) capsule 1.5, 3, 4.5, 6 mg. Start 1dd 1.5 mg (1 week), dan 2dd 1.5 mg (2 weken), dan per 2 weken 1.5 mg ophogen (effectieve dosis 6-12 mg). Donepezil (Navazil) tabletten 5 mg. Start 1dd 5 mg tenminste 1 maand, waarna zo nodig op te hogen tot 1dd 10 mg. Bij simvastatine gebruik voorkeur voor rivastigmine (interactie galantamine). Start bij DLB of PDD rivastigmine.
10. Zijn er blijvende, hinderlijke bijwerkingen (controle lichaamsgewicht, ECG, pols, bloeddruk)? Is er verslechtering van cognitie (vergelijk MMSE) en/of iADL/NPI, is er sprake van een slechte klinische conditie?
11. Enkele observationele studies (open-label) met cholinesteraseremmers vinden een blijvend gunstig effect bij langdurig gebruik (na 6-12 maanden; bewijsniveau 2).
12. Rivastigmine (Exelon) pleister. Wissel orale dosis rivastigmine 3-6 mg naar transdermaal 4.6 mg/24 uur, orale dosis exelon 9-12 mg naar transdermaal 9.5 mg/24 uur. Plakken op rug, bovenarm, borst (bewijsniveau 1).
13. Overweeg wissel naar memantine bij klinische achteruitgang. Er zijn enkele studies die een extra effect aantonen van gecombineerd gebruik van cholinesteraseremmers met memantine op cognitief functioneren en gedrag bij matig-ernstige AD (bewijsniveau 2). Bij DLB (maar niet bij PDD) heeft memantine effect op informatieverwerkingssnelheid en klinische indruk (bewijsniveau 2).

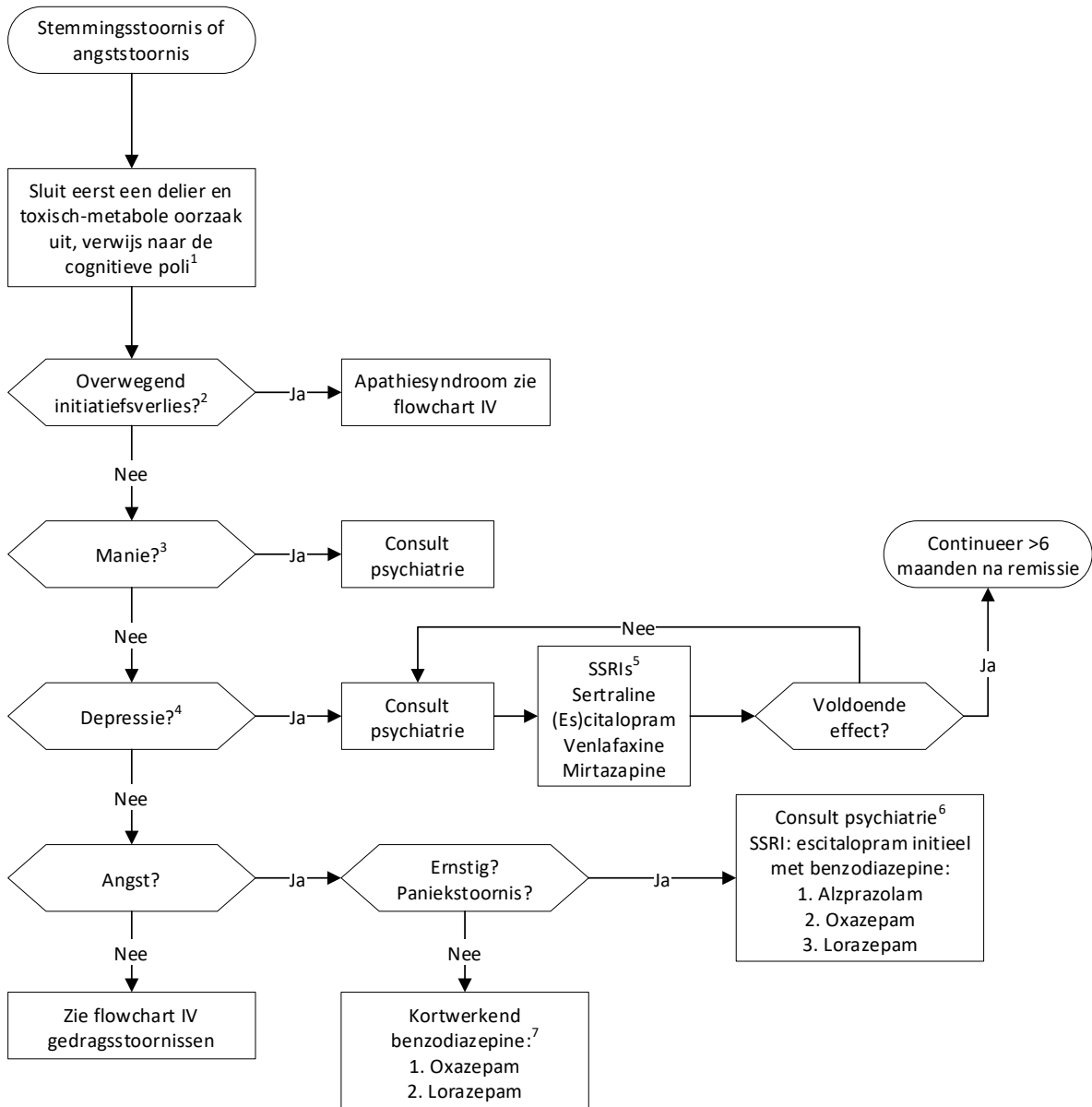
Flowchart II: psychotische symptomen bij dementie



Toelichting flowchart II: psychotische symptomen bij dementie

1. Verwijs vanwege de complexiteit voor de behandeling van BPSD (bij dementie, vermoeden van dementie of MCI) naar de cognitieve poli. Hier is laagdrempelig multidisciplinair overleg mogelijk met de geriatrie en psychiatrie en kunnen patiënten indien nodig gezamenlijk worden behandeld.
2. Sluit altijd eerst een delier uit. Verwijs laagdrempelig voor analyse naar de geriater (>60 jaar) of naar de psychiater (<60 jaar).
3. Ook indien een delier is uitgesloten, kan de gedragsverandering veroorzaakt worden door medicatiewijzigingen, intercurrente infecties, omgevingsveranderingen, pijn of sensore deprivatie.
4. Sluit onderliggende oorzaken uit of behandel deze. Denk hierbij ook aan toxische oorzaken; gebruik van onder andere anticholinergica, antipsychotica (haloperidol bij DLB), blaasrelaxantia, antihistaminica, opiaten en benzodiazepines.
5. Bij ernstige psychotische symptomen gepaard gaand met agressiviteit (naar derden) of suïcidaliteit is altijd overleg met een psychiater gewenst ter bepaling van een opname-indicatie of het type en dosering van het antipsychoticum.
6. Denk bij mildere psychotische symptomen ook aan een (psychotische) depressie, agitatie of agressie als onderliggende oorzaken.
7. Bij milde-matige AD zijn bij milde psychotische symptomen cholinesteraseremmers effectief (bewijsniveau 2), in een matig-ernstig stadium kan als eerste keuze memantine worden overwogen (bewijsniveau 1). Pas indien ineffectief wisselen naar atypische antipsychotica.
8. Bij FTD is er bewijs voor effectiviteit van trazodon en SSRIs in enkele kleine studies (met name bij agitatie en agressie). Risperidon lijkt klinisch effectiever, maar dit is niet in vergelijkende studies onderzocht (bewijsniveau 3).
9. Bij DLB is rivastigmine eerste keus (bewijsniveau 1), mogelijk is ook memantine effectief bij DLB en PDD (bewijsniveau 2). Gezien het bijwerkingenprofiel heeft clozapine de voorkeur boven quetiapine en andere atypische antipsychotica. Bij clozapine is de eerste 18 weken wel wekelijks controle van het bloedbeeld nodig in verband met het risico op agranulocytose. Haloperidol is bij DLB gecontraïndiceerd.
10. Bij VaD, zeker bij vermoeden van mixed dementia met AD moet in eerste instantie rivastigmine worden overwogen (bewijsniveau 2). Van de atypische antipsychotica verhoogt quetiapine het risico op vasculaire complicaties als (recidief) hart- en herseninfarcten, mortaliteit het minst (bewijsniveau 1).
11. Probeer altijd eerst niet-medicamenteuze interventies. Als er een indicatie voor behandeling is, check dan voor de patiënt specifieke contra-indicaties, start met een lage dosering, hoog langzaam op, doseer voldoende hoog. Overleg zo nodig met de psychiater als luxerende medicatie niet kan worden afgebouwd (zoals tramadol of prednison); een lage dosering haloperidol kan dan werkzaam zijn.
12. Probeer bij voldoende effect af te bouwen na 2-3 maanden; vaak is de luxerende factor verdwenen en ontstaat geen recidief. Bouw ook af bij secundaire verslechtering na initieel goed effect.

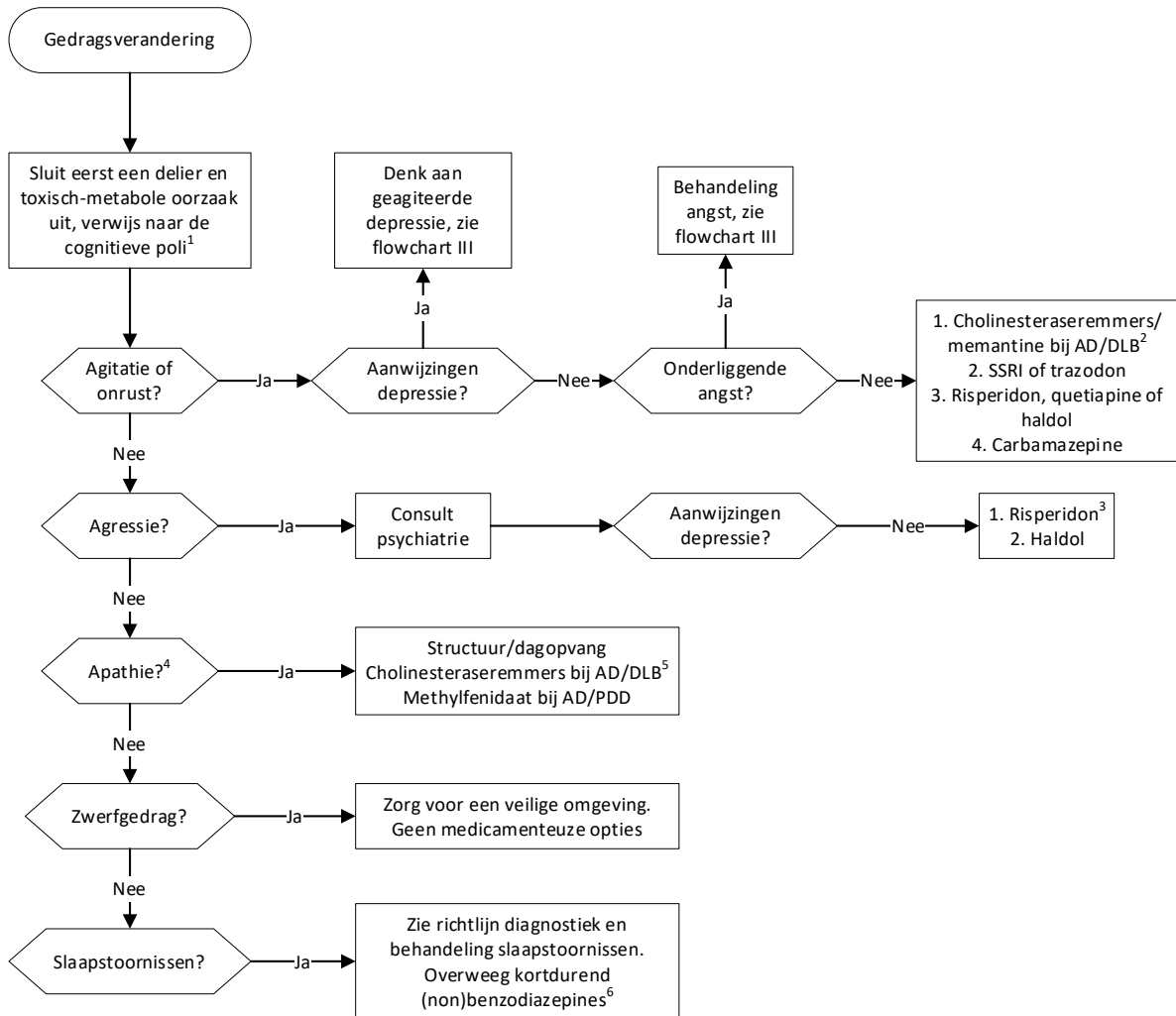
Flowchart III: stemmingsstoornissen bij dementie



Toelichting flowchart III: stemmingsstoornissen bij dementie

1. Sluit altijd eerst een delier of toxisch-metabole oorzaak uit. Verwijs vanwege de complexiteit van de behandeling van BPSD naar de cognitieve poli.
2. Denk aan een primair apathiesyndroom bij prominente inactiviteit en een neutraal affect (in plaats van negatief gekleurd affect zoals bij een depressie).
3. (hypo)Manie is een exclusie criterium voor een diagnose depressie. Een manie is een vrij weinig voorkomende uitingsvorm van BPSD; overleg voor verdere diagnostiek en behandeling met de psychiater.
4. Bij een depressie is er sprake van een negatief affect; met somberheid, desinteresse en initiatiefverlies. Differentiatie tussen depressie en dementie of depressie bij dementie is lastig, verwijs daarom voor diagnostiek en start behandeling naar de psychiater.
5. Behandel alleen een matig tot ernstige depressie medicamenteus. De behandeling bij dementie is niet bewezen effectief. Start vanwege het gunstiger bijwerkingenprofiel met een SSRI (onder andere anticholinerge bijwerkingen TCAs), check specifieke contra-indicaties. Hoog langzaam op, behandel voldoende lang, tenminste 6 maanden na volledige remissie van de klachten. Verwijs bij uitblijven van effect of toename van klachten onder behandeling zo nodig opnieuw naar de psychiater.
6. Overleg bij een ernstige angst- en/of paniekstoornis met een psychiater. Start een SSRI en voeg tegen toename van de angst (mogelijk ten gevolge van starten van een SSRI) en een sneller effect een benzodiazepine toe; alprazolam werkt sneller en heeft minder bijwerkingen dan oxazepam of lorazepam.
7. Kies voor een kortwerkend benzodiazepine als oxazepam of lorazepam.

Flowchart IV: gedragsstoornissen bij dementie



Toelichting flowchart IV: gedragsstoornissen bij dementie

1. Sluit altijd eerst een delier of toxisch-metabole oorzaak uit. Verwijs vanwege de complexiteit van de behandeling van BPSD naar de cognitieve poli.
2. Voor de behandeling van milde agitatie en agressie bij AD of DLB in eerste instantie een cholinesterasemmer kiezen (bewijsniveau 1), als tweede stap vanwege het bijwerkingenprofiel een SSRI of trazodon, daarna een atypisch antipsychoticum of (bij contra-indicaties of onvoldoende effect van antipsychotica) carbamazepine. Er is bij de behandeling van agitatie geen duidelijke voorkeur voor de volgorde antipsychotica of carbamazepine. Voor de werking van antipsychotica is meer bewijs, terwijl het bijwerkingenprofiel van carbamazepine <65 jaar gunstiger is.
3. Start een antipsychoticum indien de agitatie gepaard gaat met agressie mits bedreigend voor de omgeving; er is op geleide van het bijwerkingenprofiel een voorkeur voor risperidon. Bij ernstige en acute agitatie/agressie: start haloperidol.
4. Apathie: voornamelijk indifferent affect en inactief, zonder anhedonie of interesseverlies (welke wijzen naar depressie).
5. Behandeling apathie overwegend niet-medicamenteus; door aanbrenge activiteiten en structuur in dagplanning, bij voorkeur via dagbehandeling. Overweeg bij AD/DLB galantamine, donepezil of rivastigmine. Overweeg bij AD/PDD methylfenidaat.
6. Behandel maximaal 2-4 weken, voorkeur voor benzodiazepine-agonisten zopiclon, of zolpidem, eventueel kortwerkend benzodiazepine als oxazepam of temazepam.

Multidisciplinaire richtlijn behandeling dementie

Auteurs:

Afdeling farmaco-epidemiologie:	dr. G. Ziere
Afdeling klinische geriatrie:	dr. F.U.S. Mattace Raso, mw. dr. R.L. Van Bruchem-Visser
Afdeling neurologie:	prof.dr. J.C. van Swieten, dr. F.J. de Jong (coördinator richtlijn), mw. M. van Tol (verpleegkundig consulent), dr. R.A. Feis (herziening 2022)
Afdeling psychiatrie:	drs. R.J. Osse

Verwijs vanwege de complexiteit van de begeleiding en de behandeling bij dementie naar de cognitieve poli. Gebruik van een zorgstandaard dementie verhoogt het percentage patiënten en partners dat adequate zorg krijgt en verhoogt de kwaliteit van leven bij de patiënt en de mantelzorgers (bewijsniveau 2).¹ Voor deze richtlijn is de zorgstandaard dementie van Vilans en Alzheimer Nederland als leidraad gebruikt.² Hierin komen de zorgaspecten en medicamenteuze behandeling van zowel de cognitieve symptomen als de ‘behavioural and psychological symptoms of dementia’ (BPSD) zoals hallucinaties, agitatie en depressie aan bod. De behandeling van cognitieve symptomen en BPSD bij PDD is toegevoegd ter aanvulling op de lokale richtlijn ziekte van Parkinson.

1. Zorgaspecten

De fase van diagnostiek wordt afgesloten met een zorgplan, waarin ook de verpleegkundig consulent is betrokken. Vervolgens wordt locoregionaal doorverwezen naar een zorgconsulent (dit kan een praktijk ondersteuner van de huisarts zijn of een casemanager dementie), waarmee de indicatie voor aanvullende begeleiding en activiteiten als dagbehandeling moeten worden besproken. De zorgconsulent heeft een belangrijke rol in de selectie van een zoveel mogelijk aan de situatie van de patiënt en diens mantelzorgers toegespitst programma (denk hierbij aan specifieke dagbehandelingsprogramma’s voor FTD-patiënten, jongdementerenden of hoger opgeleiden).

1.1 Zorgconsulent

Er is bij dementie veelal sprake van zorgmijndend gedrag, zowel op niveau van de patiënt, diens mantelzorgers, alsook bij zorgverleners. Daarom moet aan elk cliëntsysteem hulp door een zorgverlener die dementie case management kan verrichten worden aangeboden.² De casemanager is het eerste aanspreekpunt en coördineert de zorg van de verschillende (in)formele zorgverleners vanaf de diagnose tot aan opname in het verpleeghuis, biedt waar nodig en mogelijk zelf hulp en stemt deze af in multidisciplinair overleg met de behandelend huisarts en medisch specialisten.

Het relatieve risico op een depressie bij mantelzorgers van een dementerende ligt viermaal hoger dan bij leeftijdsgenoten.³ Overbelasting bij de mantelzorgers vormt de voornaamste reden voor (crisis)opname in een verpleeghuis.⁴ Vooral BPSD bepalen de zorglast van de mantelzorgers en bepalen transitie naar het verpleeghuis. Psycho-educatie, waarbij de nadruk ligt op het herkennen van de symptomen van dementie of BPSD en hoe daar mee om te gaan leidt tot afname van het risico op angst, spanningen en depressie bij de mantelzorgers (bewijsniveau 1).⁵ Hulp in het accepteren van de diagnose en de omgang met dementie kan verder variëren van lotgenotencontact via patiëntenverenigingen, forums of Alzheimercafés, internetcursussen / e-learning modules tot aan cognitieve gedragstherapie.

Conclusie: begeleiding door een casemanager leidt tot afname van BPSD⁶ en crisisopnames en tot uitstel van verpleeghuisopname met enkele maanden, met name als de begeleiding in de eerste anderhalf jaar na het stellen van de diagnose wordt gestart (bewijsniveau 2).⁷

1.2 Activiteiten thuis of in dagbehandeling

Activiteiten omvatten onder andere creatieve en muziektherapie, cognitieve therapie, fysio- en ergotherapie en kunnen zowel individueel als in groepsverband, thuis of in dagbehandeling plaatsvinden. De samenstelling van het programma is per setting en van leeftijd, ernst en type dementie afhankelijk, waardoor het moeilijk is de verschillende programma's te vergelijken.

Er zijn tot nu toe weinig methodologisch goede studies verricht. Gestructureerde fysieke activiteit (onder andere wandelen) verbetert het fysiek functioneren en de cognitie (bewijsniveau 2),^{8,9} maar het effect op BPSD (met name depressie) is beperkt (bewijsniveau 2).^{8,10} Ergotherapie in de thuissituatie, waarmee de behouden vaardigheden bij de patiënt in kaart worden gebracht en de mantelzorger wordt geleerd deze te herkennen en benutten, zorgt voor een afname van BPSD en zorgbelasting (bewijsniveau 2).^{11,12} Het aanbieden van gestructureerde activiteiten als muziek- en creatieve therapie, in plaats van patiënten zelf hun activiteiten te laten bepalen, zorgt voor een afname van BPSD, met name van apathie (bewijsniveau 2).¹³ Van sensorische stimulatie met onder andere muziektherapie is in een meta-analyse van 9 studies met in totaal 751 patiënten aangetoond dat dit een afname geeft van de ernst van de BPSD (met name agitatie en depressie) (bewijsniveau 2).¹⁴ Cognitieve stimulatie door aanbieden van diverse activiteiten leidt tot een beter algemeen welbevinden en geringe verbetering in cognitief functioneren, maar heeft geen effect op BPSD en dagelijks functioneren (bewijsniveau 2).¹⁵

Conclusie: alleen het aanbieden van een behandeling die bestaat uit meerdere componenten stelt verpleeghuisopname uit, waarbij de combinatie van casemanagement en op specifieke BPSD symptomen gerichte behandeling het meest effectief is (bewijsniveau 2).¹⁶

1.3 Logopedie bij primair progressieve afasie

Het effect van logopedie op het beloop van afasie is in deze groep nauwelijks onderzocht. Na een jaar behandeling is het benoemen beter dan zonder logopedie (bewijsniveau 2).¹⁷

1.4 Rijbevoegdheid

Patiënten met een zeer lichte of lichte dementie (CDR 0.5 versus CDR 1) mogen sinds januari 2010 in Nederland onder voorwaarden auto blijven rijden. Breng patiënten hiervan op de hoogte. De patiënt moet zelf een melding doen bij het centraal bureau voor de rijvaardigheid (CBR) middels een ingevulde eigen verklaring (via gemeente, kosten: 20-25 euro). Een onafhankelijk specialist (geriater of neuroloog, soms psychiater), beoordeelt de rijgeschiktheid en adviseert het CBR. De kosten hiervan zijn voor eigen rekening. Vervolgens zal door een CBR-deskundige zo nodig een rijtest worden afgenomen om de praktische rijvaardigheid te beoordelen; eventueel volgt nog aanvullend neuropsychologisch onderzoek. Goedkeuring vindt plaats met beperking: alleen voor privégebruik van motor of auto (categorie A en B), niet voor beroepsmatig gebruik van auto, vrachtwagen of bus (categorie C en D), en met een duur variërend van 1 tot maximaal 3 jaar. Zolang het CBR geen uitspraak gedaan heeft over de rijvaardigheid, rijdt de patiënt op eigen verantwoording. Het kan zijn dat een verzekeraar schade bij een aanrijding niet uitkeert in die situatie. Herkeuring moet tijdig, tenminste 4 maanden, voor het verlopen van het rijbewijs worden aangevraagd. Zie voor aanvullende informatie bijvoorbeeld de folder 'autorijden en dementie' van Alzheimer Nederland: <https://www.alzheimercentrum.nl/dementie/praktische-informatie/autorijden/>.

1.5 Wilsbekwaamheid

Patiënten met dementie zijn vaak niet volledig wilsbekwaam en hebben hulp nodig bij besluitvorming, zowel met betrekking tot behandeling als deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Er is consensus dat als de patiënt niet ter zake wilsbekwaam is aanvullend proxy consent nodig is voor diagnostiek, behandeling of wetenschappelijk onderzoek.¹⁸

1.6 Culturele verschillen

In de tweede helft van de 20^{ste} eeuw is de immigratie in Nederland toegenomen, waarbij er vooral in de jaren 60 en 70 veel arbeidsmigranten zijn geëmigreerd naar Nederland uit onder andere Turkije en Marokko. De vergrijzing van eerste generatie migranten maakt dat dementie in deze groep toeneemt. Hoe goede zorg voor een persoon met dementie eruit moet zien kan variëren tussen mensen met verschillende culturen, tradities en gewoontes. Ook weet niet iedereen even goed een weg te vinden in het Nederlandse zorgsysteem. Het is belangrijk om hier aandacht voor te hebben in de zorg voor alle patiënten. Inlezen over dit onderwerp kan bijvoorbeeld via de website van Pharos: <https://www.pharos.nl/zorg-jij-voor-iemand-met-dementie/informatie-voor-professionals/>.¹⁹

2. Cognitieve symptomen

Voor de behandeling van cognitieve symptomen bij dementie zijn in Nederland cholinesteraseremmers (galantamine, donepezil en rivastigmine) en de NMDA-receptor antagonist memantine geregistreerd. De indicatie is afhankelijk van het subtype (AD, DLB, PDD) en de ernst van de dementie (zie flowchart 1). Er is voorsnog onvoldoende bewijs voor voedingssupplementen (zoals bijvoorbeeld Souvenaid) in de behandeling van cognitieve symptomen bij AD (bewijsniveau 2)^{20,21}. Statines hebben geen rol in de behandeling of de preventie van dementie (bewijsniveau 1)^{22,23}. Therapeutische opties voor de cognitieve symptomen bij FTD en pure VaD zijn er evenmin. Voor de volgende middelen is onvoldoende bewijs voor een effect op cognitieve stoornissen: lecithine,²⁴ vinpocetine,²⁵ selegiline,²⁶ TENS,²⁷ huperzine A,²⁸ ginkgo extract,²⁹ naftidrofuryl,³⁰ aspirine/NSAIDs/steroiden,³¹ cannabinoïden,³² latrepirdine,³³ cerebrollysine.³⁴

2.1 Algemeen; responscriteria en effectevaluatie

De medicamenteuze behandeling bij dementie moet worden verricht door klinici met voldoende ervaring met deze medicatie (contra-indicaties, bijwerkingen, effectevaluatie) en de mogelijkheid om patiënt te vervolgen gedurende minstens een half jaar. Verwijs hiervoor naar de cognitieve poli of geriatrie. Doel is stabilisatie van cognitief, globaal of iADL functioneren. Een eerste evaluatie naar bijwerkingen vindt plaats na 2-3 maanden. Effectevaluatie vindt plaats na 6 en 12 maanden op tenminste 2 domeinen (cognitie, dagelijks functioneren, of gedrag) en klinisch oordeel. Goede respons- of stopcriteria ontbreken.³⁵ Objectieve parameters als de MMSE, Amsterdam-iADL vragenlijst en neuropsychiatric inventory (NPI) gemeten op baseline en tijdens follow-up helpen hierbij onder- en overbehandeling te voorkomen.³⁶ Bij achteruitgang op alle domeinen is het advies de medicatie te staken. Andere stopcriteria zijn: ernstige bijwerkingen, gewichtsverlies, snelle cognitieve achteruitgang, ernstige comorbiditeit. Opname in het verpleeghuis is op zich geen reden tot staken; met name vanwege een effect op BPSD (zie onder). Staken leidt tot een snellere achteruitgang in cognitie, BPSD en functioneren, maar dit is niet specifiek onderzocht in patiënten die op alle domeinen achteruitgaan.^{37,38} Advies is therapie na herstart alleen dan te continueren als er objectieve verbetering is tot het niveau rondom staken van de therapie.

2.2 Cholinesteraseremmers: galantamine (Reminyl), donepezil (Navazil) en rivastigmine (Exelon)

Indicaties:

- Lichte tot matige AD (MMSE 10-24). Cholinesteraseremmers hebben na zes maanden een gering effect op de cognitie: voor de ADAS-COG wordt voor de verschillende middelen een effect size van 2-3 punten gevonden, terwijl meestal een effect size van ≥ 4 punten wordt aangehouden als klinisch relevant. Na zes maanden scheelt behandeling gemiddeld 1 punt op de MMSE. Daarnaast hebben cholinesteraseremmers een grotere kans om qua algehele indruk niet achteruit te gaan (OR 1.5-1.9) en gaan ze minder achteruit in (i)ADL-taken (ADCS-ADL 1-3 punten) (bewijsniveau 1).³⁹⁻⁴² Er zijn slechts enkele RCTs gedaan die galantamine, rivastigmine en donepezil onderling vergelijken, waaruit geen duidelijke voorkeur spreekt. Het effect van rivastigmine capsules ten opzichte van pleisters is vergelijkbaar. Het bijwerkingenprofiel lijkt iets gunstiger voor de pleisters, met name qua gastro-intestinale bijwerkingen, echter komen lichte huidafwijkingen frequent voor en kunnen deze aanleiding zijn voor therapie-ontrouw of staken van medicatie.⁴¹ Vanwege de lagere kosten wordt in eerste instantie aangeraden een orale

cholinesteraseremmer te starten en pas bij hinderlijke bijwerkingen te wisselen naar een pleister. Bijkomende cerebrovasculaire ziekte is geen contra-indicatie.

- Ernstige AD (MMSE <13). Galantamine lijkt enig effect te hebben op de cognitie, maar niet op functioneren, klinische indruk of gedrag bij verpleeghuisbewoners met ernstige AD.⁴³ Het voortzetten van donepezil in thuiswonenden met ernstige dementie geeft enige remming van de achteruitgang in cognitie en ADL.⁴⁴ De klinische relevantie is echter onduidelijk. Monotherapie met cholinesteraseremmers wordt derhalve niet aanbevolen in dit stadium (bewijsniveau 2).
- Cholinesteraseremmers hebben geen effect op cognitief functioneren bij mild cognitive impairment (bewijsniveau 1).⁴⁵
- Lichte tot matige PDD en DLB: rivastigmine verbetert ook bij lichte tot matige PDD (MMSE >9) het cognitief, globaal en iADL functioneren en gedrag (bewijsniveau 1), voor DLB zijn de resultaten niet conclusief.⁴⁶⁻⁴⁸ De pleister wordt beter getolereerd dan de capsule. Voor galantamine is bij PDD en DLB onvoldoende bewijs. Donepezil verbetert bij PDD de cognitie en gedrag maar niet de globale klinische indruk; bij DLB geeft donepezil verbetering van cognitie en globale klinisch indruk maar niet van gedrag.⁴⁸ Gezien de schaarste aan bewijs voor galantamine en donepezil wordt in het Lewy spectrum alleen rivastigmine geadviseerd.
- Overig: geen indicatie. Bij VaD hebben cholinesteraseremmers een gering effect op cognitie en wordt effect op globaal en dagelijks functioneren wisselend beschreven (bewijsniveau 1); er zijn ook meer bijwerkingen dan bij AD.^{39,49-51} Het effect op cognitie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een subgroep met overlappende AD-pathologie.⁵² Bij FTD is er geen bewijs voor een effect op cognitie^{53,54} en de disinhibitie en impulsiviteit kunnen juist toenemen (bewijsniveau 2).⁵⁵

Contra-indicaties: ernstige lever- en of nierfunctiestoornissen. Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten (rivastigmine). Sick sinus, sinoatriaal blok, AV-blok. Voorzichtigheid geboden bij epilepsie, COPD, maagdarmulcera, urinewegobstructie, extrapiramidale klachten

Bijwerkingen: misselijkheid en braken (>10%), verminderde eetlust, gewichtsverlies, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, syncope, hallucinaties, depressie, vallen (1-10%), dehydratie, AV-blok, supraventriculaire extrasystole, sinusbradycardie, palpitatie, hypotensie (0.1-1%).

Voorzorgsmaatregelen: voor starten ECG maken, controleer tijdens gebruik lichaamsgewicht, pols en bloeddruk, herhaal zo nodig het ECG.

Dosering: galantamine (Reminyl) retard capsules 8, 16 en 24 mg. Start 1dd 8 mg, na 4 weken 1dd 16 mg. Effectieve dosis 16-24 mg. Rivastigmine (Exelon) capsule 1.5, 3, 4.5 en 6 mg. Start 1dd 1.5 mg (1 week), dan 2dd 1.5 mg (2 weken), dan per 2 weken 1.5 mg ophogen (effectieve dosis 6-12 mg). Rivastigmine pleister; 4.6, 9.5 en 13.3 mg/24 uur. Startdosering 4.6 mg/24 uur, zo nodig per 4 weken ophogen naar 13.3 mg/24 uur. Bij bijwerkingen capsules staken, indien binnen 3 dagen herstart dan laatst gebruikte dosering hervatten, anders startdosering of wissel naar rivastigmine pleister. Omschakeling bij orale dosis van 3-6 mg/dag naar transdermaal 4.6 mg/24 uur, oraal 9-12 mg naar transdermaal 9.5 mg/24 uur. Donepezil (Navazil) tabletten 5 mg. Start 1dd 5 mg tenminste 1 maand, waarna zo nodig op te hogen tot 1dd 10 mg.

2.3 Memantine (Ebixa)

Memantine heeft minder bijwerkingen dan de cholinesteraseremmers, maar heeft ook een minder sterk effect op cognitief en globaal functioneren.

Indicaties:

- matig-ernstige tot ernstige AD (MMSE <15): bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige dementie heeft memantine een klein effect op cognitief functioneren (SIB, verschil 3.11, 95% CI 2.42;3.92), globale klinische indruk (CIBIC+, verschil 0.21,

95% CI 0.14;0.30), dagelijks functioneren (ADL19, verschil 1.09, 95% CI 0.62;1.64) en gedrag (NPI, verschil 1.84, 95% CI 1.05;2.76). Dit effect is aanwezig zowel wanneer memantine in monotherapie gegeven wordt, als wanneer het aan een behandeling met cholinesteraseremmer wordt toegevoegd (bewijsniveau 1).⁵⁶ Derhalve raden wij aan om bij patiënten met matig-ernstige AD memantine te overwegen en bij ernstige AD memantine te starten, ongeacht zij op dat moment behandeld worden met cholinesteraseremmers. Deze effecten zijn niet aanwezig bij milde AD.

- **DLB/PDD:** een meta-analyse vond in 4 kleine RCTs beperkte effecten op cognitief functioneren en globale klinische indruk, echter met lage tot zeer lage betrouwbaarheid (bewijsniveau 2).⁵⁶
- **VaD:** er zijn mogelijk kleine effecten op cognitief functioneren en neuropsychiatrische symptomen (redelijke respectievelijk lage betrouwbaarheid), maar niet op globale klinisch indruk of dagelijks functioneren (bewijsniveau 1).⁵⁶
- **FTD:** er is geen effect op cognitief functioneren (bewijsniveau 1).⁵⁶

Contra-indicaties: leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid geboden bij epilepsie, zorgvuldige controle bij hartfalen (NYHA III-IV), recent MI en ongecontroleerde hypertensie.

Bijwerkingen: duizeligheid, moeheid, hoofdpijn, slaperigheid (bij 5-10%). Hartfalen, verwardheid, hallucinaties (0.1-1%). Zeer zelden: convulsies.

Dosering: druppels of tablet 10 mg. Eerste week 5 mg eenmaal per dag, tweede week 2dd 5 mg, derde week 10-5 mg, vierde week 10 mg tweemaal per dag (= effectieve dosis).

2.4 Combinatie cholinesteraseremmers en memantine

In een meta-analyse van 6 RCTs is het effect van memantine in combinatie met cholinesteraseremmers vergeleken met gebruik van cholinesteraseremmers en placebo bij patiënten met matige tot ernstige AD. Deze toonde voor de combinatie-therapie een geringe verbetering in cognitief functioneren (SIB, 6 RCTs, n=1852, verschil 2.48, 95% CI 1.45;3.41), globale klinische indruk (CIBIC+, 3 RCTs, n=1125, verschil 0.21, 95% CI 0.06;0.36), dagelijks functioneren (ADL19, 5 RCTs, n=1319, verschil 0.95, 95% CI 0.22;1.76) en gedrag (NPI, 6 RCTs, n=1855, verschil 2.20, 95% CI 1.10;3.29) bij matig-ernstige AD (bewijsniveau 1).⁵⁶ Bij patiënten met matig-ernstige AD (MMSE <15) wordt vanwege het gecombineerde effect op cognitie en gedrag derhalve aanbevolen bij achteruitgang onder behandeling met cholinesteraseremmers memantine toe te voegen in plaats van te wisselen naar memantine monotherapie. Over het juiste moment van stoppen van cholinesteraseremmers en memantine zijn weinig gegevens bekend. Zie stopcriteria onder 2.1. Overweeg bij progressie naar ernstige AD onder dubbeltherapie om eerst de cholinesteraseremmer te stoppen en later pas memantine.

2.5 Behandeling vasculaire risicofactoren

Vasculaire risicofactoren zijn niet alleen belangrijk in de etiologie van VaD, maar verhogen ook het risico op AD. Waarschijnlijk veroorzaken vasculaire risicofactoren en cerebrovasculaire ziekte een toename van al bestaande Alzheimerpathologie, waardoor AD klinisch eerder en sneller tot expressie komt.⁵⁷ In enkele grote cohort studies werd recent geobserveerd dat de incidentie van AD bij een diagnose onder 80-jarige leeftijd de afgelopen 10 jaar lager is, dan in de jaren daarvoor. Boven 80-jarige leeftijd is er mogelijk een toename.^{58,59} Daarnaast is er in het meest recente cohort (2000-2010) ook minder vasculaire schade (witte stof laesies, microbleeds) op MRI geobserveerd in vergelijking met een eerder cohort (1990-2000).⁵⁸ Het is daardoor aannemelijk dat de verschuiving van AD naar een hogere debuutleeftijd samenhangt met de verbeterde behandeling en primaire preventie van vasculaire risicofactoren in de afgelopen decennia. Er is echter vooralsnog geen bewijs dat

met behandeling van met name hypertensie of statines het ontstaan van dementie of progressie van mild cognitive impairment naar dementie (AD of VaD) kan worden voorkomen (bewijsniveau 1).^{23,60-63} Bij een al bestaande VaD heeft adequate behandeling van hypertensie (met name calciumantagonisten of ACE-remmers) wel een positief effect op het cognitief functioneren (bewijsniveau 1).⁶³ Voor ascal is geen duidelijk effect op het beloop van VaD aangetoond (bewijsniveau 2).⁶⁴

Conclusie: vasculaire risicofactoren moeten bij elke patiënt met dementie worden behandeld ter voorkoming van secundaire orgaanschade (renaal, cardiaal, cerebrovasculair). Er is echter geen bewijs voor het behandelen van vasculaire risicofactoren ter preventie van cognitieve achteruitgang bij dementie (met name AD), met uitzondering van de behandeling van hypertensie bij VaD.

3. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): algemene aspecten

Niet-cognitieve symptomen zoals stemmings- en gedragsstoornissen, met name agressie en agitatie, komen vaak voor bij dementie (>1/3 in de ambulante setting, tot >80% in het verpleeghuis).⁶⁵ BPSD worden in drie clusters onderverdeeld: psychotische, affectieve en aan gedrag gerelateerde symptomen. De frequentie en ernst van de verschillende symptomen hangt af van het type en stadium van de dementie. In de tabel hieronder staan binnen elk cluster de meest voorkomende symptomen vermeld en de prevalentie ervan bij AD.

Tabel 3.1. Prevalentie van behavioural and psychological symptoms (BPSD) bij AD

Symptomen	Prevalentie (%)
<i>Psychotisch</i>	
Hallucinaties	20-30
Paranoïde ideatie	20-30
Misidentificatiesyndromen	10-30
<i>Stemming</i>	
Depressie	10-25
Manie	<1-5
Angst	30-50
<i>Gedrag</i>	
Apathie	15-40
Agitatie	30-70
Zwerfgedrag	15-40
Agressie	20-40
Circadiane ritmestoornis	30-80

Voor alle BPSD geldt:

1. Onderliggende oorzaken dienen uitgesloten cq behandeld te worden (zie flowchart 2), verwijz hiervoor laagdrempelig naar de geriater (>70 jaar):
 - denk bij (sub)acute cognitieve achteruitgang of wisselingen over de dag aan een delier.
 - voor alle BPSD geldt dat deze geluxeerd of verergerd kunnen worden door somatische oorzaken (toxisch-metabole of endocriene ontregeling, infecties, pijn, hypoxie) en diverse omgevingsfactoren.
2. Kies vervolgens altijd eerst voor niet-medicamenteuze strategieën:
 - veel BPSD zijn relatief kortdurend, medicatie geeft bijwerkingen.
 - psychosociale interventies of aanpassingen in de omgeving zijn bij milde BPSD vaak voldoende effectief en verminderen het gebruik van antipsychotica (bewijsniveau 1).⁶⁶
3. Indien vervolgens medicatie wordt overwogen:
 - bepaal het kernsymptoom; is dit met medicatie beïnvloedbaar?
 - rechtvaardigt de ernst medicatie: lijdt de patiënt onder BPSD / overlast voor de omgeving?
 - weeg voordelen goed af tegen mogelijke bijwerkingen/nadelen.
 - start met een lage dosering, hoog langzaam maar wel voldoende op, wissel zo nodig.
4. Evaluatie bijwerkingen en medicatie effect:
 - evalueer bijwerkingen binnen enkele weken na elke dosisverhoging.
 - evalueer regelmatig (in elk geval na 6 weken en 3 maanden) of behandeling nog nodig is.
 - stop bij aanhoudend goed effect na 3 maanden, bij depressie na een jaar.
 - stop ook bij secundaire verslechtering na initieel goed effect.

4. Psychotische symptomen

Sluit eerst een delier / somatische en omgevingsfactoren uit als oorzaken en probeer niet-medicamenteuze strategieën. Bij de medicamenteuze behandeling van psychotische symptomen moet rekening worden gehouden met de nosologische diagnose en de ernst van de symptomen (zie flowchart 2). Vraag de psychiater in consult voor diagnostiek en behandeling van agressie en bij ernstige psychotische symptomen.

4.1 Cholinesteraseremmers: rivastigmine, donepezil en galantamine

Bij AD, AD/VaD en DLB/PDD kan in eerste instantie een cholinesteraseremmer worden overwogen. Bij lichte tot matige AD (MMSE 10-24) toonde een meta-analyse van 9 RCTs gemiddeld 1.92 punten verschil (95% CI -3.18;-0.66) op de NPI in de behandelde versus placebogroepen (bewijsniveau 2). De trials waren echter niet ontworpen voor een behandeling van BPSD en het betreft slechts een klein verschil. Start dan ook alleen als dit wordt overwogen voor cognitie, dagelijks functioneren en er bijkomende milde agitatie is.⁶⁷ Bij matig-ernstige AD werd geen effect op BPSD gevonden. Er is geen duidelijke voorkeur voor galantamine, donepezil of rivastigmine. Bij DLB en PDD is voor rivastigmine een afname van hallucinaties en agitatie aangetoond (bewijsniveau 1).^{46,47} Bij overige dementieën is er geen indicatie voor cholinesteraseremmers.⁵³ Met name bij FTD moeten deze worden vermeden omdat BPSD hierbij juist toe kunnen nemen.⁵⁵

Dosering en titratieschema: zie onder behandeling cognitieve stoornissen. Bij moeilijk behandelbare hallucinaties kan met rivastigmine transdermaal zowel bij AD als DLB een hogere dosering van 13.3 mg/24 uur worden overwogen, bijwerkingen zijn vergelijkbaar ten opzichte van rivastigmine 9.5 mg/24 uur.^{47,68}

4.2 Memantine

Bij matig-ernstige AD (MMSE <15) kan naast cholinesteraseremmers memantine worden overwogen. Een meta-analyse toonde lagere NPI scores na behandeling zowel in monotherapie (9 RCTs, n=1819, verschil: -1.57, 95% CI -0.16;-2.98) als naast cholinesteraseremmers (6 RCTs, n=1855, verschil: -2.20, 95% CI -1.10;-3.29). Deze trials waren niet ontworpen voor behandeling BPSD en het betreft een klein verschil, zie ook onder cholinesteraseremmers hierboven (bewijsniveau 1).^{56,69} Bij DLB werd in een kleine RCT eenzelfde effect gevonden (n=34 memantine, n=41 placebo; verschil in NPI voor en na behandeling: -5.9, 95% CI -11.2;- 0.2; bewijsniveau 2).⁷⁰ Dit verschil werd door in bovengenoemde meta-analyse niet gevonden, echter werden hier DLB en PDD patiënten gepoold.⁵⁶ Het betreft zowel voor AD als DLB relatief kleine verschillen. Memantine heeft bij PDD en FTD geen effect op BPSD^{70,71} en is bij andere dementiesyndromen onvoldoende onderzocht. Dosering en titratieschema's: zie onder behandeling cognitieve stoornissen.

4.3 Antipsychotica

Bewijs voor het effect van antipsychotica op agressie en psychose bij dementie is wisselend en met name onderzocht bij AD en/of VaD. Twee meta-analyses toonden een effect aan op de ernst van de agressie en psychose van een korte behandeling (<12 weken).^{72,73} Echter werd in een recentere meta-analyse slecht een gering effect gevonden op agitatie en hadden atypische antipsychotica een verwaarloosbaar effect op psychose (bewijsniveau 1). Bovendien hadden vrijwel alle geïncludeerde studies een hoog risico op bias op tenminste één domein.⁷⁴ De ineffectiviteit lijkt deels verklaard te worden door het natuurlijk beloop, waarbij psychotische symptomen ook bij placebo verminderen na een aantal weken. Een kanttekening is dat patiënten met refractaire psychiatrische symptomen minder kans hebben om in een studie geïncludeerd te worden. In deze groep is daarom onvoldoende bekend. Atypische

antipsychotica hebben meestal de voorkeur boven haloperidol vanwege een relatief milder bijwerkingenprofiel (met name cognitieve en extrapiramidale bijwerkingen). Echter is voor beide soorten antipsychotica de kans op somnolentie, extrapiramidale symptomen, ernstige adverse events en overlijden verhoogd.^{74,75} Het risico op cerebrovasculaire events is met name aan het begin van de behandeling verhoogd.⁷⁶ De keuze is afhankelijk van het soort klachten, het type dementie en contra-indicaties. Zo werkt bijvoorbeeld quetiapine minder sterk antipsychotisch, maar werkt het wel goed bij psychotische kenmerken met nachtelijke onrust en slaapproblemen. In de behandeling van een acuut en ernstig BPSD kan haloperidol vanwege snelle werking en effectiviteit wel zinvol zijn. Ook bij gebruik van medicatie die psychotische symptomen kan luxeren (opiaten, corticosteroiden) maar niet gestaakt kan worden, is een lage dosis haloperidol een optie.

Voorzorgen: er is een verhoogd risico op overlijden, zowel op korte (RR 1.5-1.8)⁷⁷ als langere termijn (RR 2.1, met name haloperidol)⁷⁸ en op een TIA of CVA (RR 2.5 voor risperidon versus placebo).⁷² Een analyse van een Canadese registratiedatabase onder 11,400 patiënten toonde echter geen verhoogd risico op ziekenhuisopname voor een TIA/CVA bij gebruik van risperidon, quetiapine of olanzapine.⁷⁹ Daarnaast is er kans op snellere cognitieve achteruitgang onder en na gebruik van antipsychotica.⁷⁷

Contra-indicaties: verlengd QT-interval (haloperidol, waarschuwing bij risperidon), voorzichtigheid is geboden bij cardio/cerebrovasculaire aandoeningen (met name bij niet-Alzheimer dementie) en ziekte van Parkinson / parkinsonisme vanwege het antidopaminerg effect (behalve bij clozapine in lage dosering) en epilepsie (verhoogd risico op insulsten).

Bijwerkingen: extrapiramidale symptomen (number needed to harm: 4-9 bij haloperidol 1 mg/dag, 7-13 bij risperidon 1 mg/dag;⁸⁰ het risico lijkt bij risperidon en olanzapine groter dan bij andere atypische antipsychotica; bij aripiprazol is het risico hoger bij ouderen),⁷⁷ metabool (gewichtstoename, dyslipidemie, verhoogd risico op diabetes mellitus). Het risico op metabole bijwerkingen is groter bij clozapine en olanzapine dan bij risperidon en quetiapine.

Behandelduur: na staken van antipsychotica na 3 maanden is er bij AD geen verschil in frequentie van psychotische symptomen, agressie of agitatie in vergelijking met continueren van behandeling.⁸¹⁻⁸³ Het risico op terugval is bij risperidon het laagst: 15 versus 48% na 32 weken risperidon versus placebo.⁸⁴ Bovendien is de mortaliteit een jaar na staken lager in vergelijking met continueren van antipsychotica, met name bij haloperidol en risperidon (RR 0.6, 95% CI 0.36;0.92).⁸⁵ Na 3-6 maanden moet derhalve geprobeerd worden het antipsychoticum af te bouwen.

Dosering (middelen op volgorde van voorkeur bij AD):

- 1.) **Risperidon (Risperdal):** start 2dd 0.25 mg/dag, titreer na enkele dagen naar 2dd 0.5 mg, optimale dosering 2dd 0.5-1 mg. NNT bij AD bij 1 mg/dag versus 2 mg/dag na 12 weken gebruik: 8.3 versus 5.9 patiënten.
- 2.) **Aripiprazol (Abilify):** start 2 mg/dag, titreer na enkele dagen naar 5 mg/dag, zo nodig ophogen tot 15 mg/dag; vergelijkbare effectiviteit en bijwerkingen als risperidon, maar minder onderzocht. Bij ouderen meer kans op bewegingsstoornissen.
- 3.) **Olanzapine (Zyprexa):** 5 of 10 mg/dag; vergelijkbare effectiviteit als risperidon, maar minder onderzocht en meer metabole bijwerkingen.
- 4.) **Quetiapine (Seroquel):** eerste keus bij cardio- of cerebrovasculair belaste voorgeschiedenis vanwege minder cardiometabole bijwerkingen en lager risico op myocard- of herseninfarct. Meer kans op visuele hallucinaties, incontinentie en parkinsonisme. Start 50 mg/dag, ophogen met 50 mg per 3 dagen, maximaal 300 mg/dag.
- 5.) **Clozapine (Leponex):** eerste keus bij PDD en DLB (na rivastigmine) vanwege minder extrapiramidale bijwerkingen in lagere doseringen. Start 6.25 mg/dag 's avonds, na enkele dagen ophogen naar 12.5 mg, verder in stappen van 12.5 mg/1-2 weken tot maximaal 1dd 50 mg na 2 weken. Zo nodig verder ophogen tot maximaal 100 mg/dag. Afbouwen met 12.5mg

per 1-2 weken. Controle bloedbeeld vooraf en na start wekelijks tot 18 weken, daarna maandelijks, tot 1 maand na staken in verband met het risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0.7%).

6). Haloperidol (Haldol): start 1-2dd 0.5 mg, ophogen per 3 dagen, gemiddelde onderhoudsdosering 2-4 mg/dag. Bij een acute psychose heeft haloperidol vanwege ervaring, effectiviteit en i.m. beschikbaarheid de voorkeur.

4.4 Niet-tricyclische antidepressiva

Enkele kleinere en deels niet-placebo-gecontroleerde studies tonen bij AD en FTD een afname van de NPI bij agitatie en psychose tijdens gebruik van het niet-tricyclisch antidepressivum trazodon en de selectieve-serotonine reuptake inhibitors (SSRIs) (es)citalopram en sertraline. Het effect is sterker bij agitatie dan psychose. In vergelijking met antipsychotica zijn er wel minder bijwerkingen.^{86,87} Bij contra-indicaties voor antipsychotica kan ook bij psychotische symptomen behandeling met trazodon, escitalopram of sertraline worden overwogen (dosering en titratie zie onder 6.1; bewijsniveau 3).

5. Stemmings- en angststoornissen

Sluit eerst een delier / somatische oorzaak uit. Stemmings- en angststoornissen komen vaak voor bij dementie, kunnen sterk fluctueren in ernst en verdwijnen veelal ook zonder behandeling binnen 3 maanden. Behandeling is dan ook niet direct geïndiceerd, tenzij klachten ernstig zijn (zie flowchart 3). Verwijs voor diagnostiek bij vermoeden manie of depressie naar de psychiater.

5.1 Depressie

De differentiatie tussen dementie of depressie of depressie bij dementie is lastig, consulteer hiervoor de psychiater. Tricyclische antidepressiva (TCAs) hebben in de behandeling van een depressie bij AD meer cognitieve bijwerkingen dan SSRI's.⁸⁸ Deze laatste zijn derhalve eerste keus in de behandeling van depressie bij dementie. Een meta-analyse toont echter bij AD geen duidelijk verschil in ernst van de stemmingsklachten tussen de met SSRI's en placebo behandelde groepen (5 studies, n=400) na 2 tot 10 maanden, wel zijn er meer bijwerkingen. Noch werd een behandelings-effect gevonden wanneer alle antidepressiva samen werden geanalyseerd (8 studies, n=614).⁸⁹ Omdat een depressie bij dementie de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt en het overlijdensrisico verhoogt,⁹⁰ is er consensus om behandeling te starten bij een matige en ernstige depressie, depressie met vitale kenmerken of suïcidale ideaties.⁹¹ Bij onvoldoende effect van een eerste SSRI, wordt geadviseerd een tweede SSRI en/of mirtazapine te proberen alvorens een TCA te overwegen. Nortriptyline geeft van de TCAs de minste cholinerge bijwerkingen. Overleg hiervoor met een psychiater. Bij ernstige depressie kan opname nodig zijn.

Voorzorgen: verricht een ECG vooraf, vanwege cardiale contra-indicaties. Bij TCA enkele weken na start ECG herhalen. Controleer bij trazodon bij start en na enkele weken het bloedbeeld, herhaal dit bij koorts in verband met meldingen van eosinofilie, leukopenie, zelden: agranulocytose.

Contra-indicaties: verlengd QT-interval (SSRI's), acuut myocardinfarct (trazodon).

Bijwerkingen SSRI's: nausea (>10%), slaperigheid of slapeloosheid, rusteloosheid, duizeligheid, droge mond, transpiratie, veranderde eetlust, diarree of obstipatie, braken, afname libido, artro- of myalgie (1-10%). Bij TCAs meer anticholinerge bijwerkingen, verwardheid, cognitieve stoornissen, verlengd QT of QRS-complex, AV-blok (1-10%).

Behandelduur: behandel voldoende lang (indien geen tot weinig bijwerkingen), tot tenminste 6 maanden na remissie. Behandel recidieven langer (zie richtlijn behandeling depressie).

Dosering:

Sertraline (Zoloft): start 50 mg/dag, zo nodig per week verhogen tot maximaal 200 mg/dag.

Escitalopram (Lexapro): start 5 mg/dag, zo nodig na 2 weken verhogen naar 10 mg/dag.

Trazodon (Trazolan): start 2dd 50 mg/dag, zo nodig per 3-4 dagen ophogen naar maximaal 300 mg/dag.

Nortriptyline (Nortrilen): start 2dd 10 mg of 1dd 25 mg 's ochtends; zo nodig per 2 weken ophogen met 10-20 mg, maximaal 150 mg/dag. Bij verminderde nierfunctie langzamer titreren zo nodig op geleide van spiegels. Vanwege mogelijke insomnie bij voorkeur in de ochtend innemen. Bij staken in enkele weken uitsluipen.

Mirtazapine (Remeron): start 1dd 15 mg/dag, zo nodig na 2-4 weken op te hogen naar 30 mg/dag. Indien na nog eens 2-4 weken geen effect: behandeling staken. Indien wel effect: behandeling minstens 6 maanden voortzetten.

5.2 Manie

Een manische episode is een zeldzame uiting van BPSD. Vaker is sprake van cognitieve stoornissen en een manie bij een al bekende bipolaire stoornis.⁹² Behandeling met lithium is

bij dementie extra gecompliceerd en geeft een grote kans op cognitieve bijwerkingen. Verwijs voor diagnostiek en behandeling (onder andere middels antipsychotica, andere stemmingsstabilisatoren) naar de psychiater.

5.3 Angst en paniek

1. Cholinesteraseremmers kunnen bij angst in combinatie met agitatie, of apathie in eerste instantie worden voorgeschreven bij AD en DLB (bewijsniveau 2).⁴⁷

2. Benzodiazepines zijn alleen geïndiceerd bij angst-, spanningsklachten en eventueel slaapstoornissen (zie onder) die niet reageren op niet-medicamenteuze interventies.

Voorzorgen: denk aan een mogelijk onderliggende depressie of psychose. Deze dienen niet behandeld te worden met benzodiazepines: het effect wordt dan waarschijnlijk alleen veroorzaakt door sedatie.

Bijwerkingen: sedatie, spierverslapping en verhoogd valrisico, cognitieve stoornissen, delier

Oxazepam: startdosering 1-2dd 5 mg, ophogen tot 2dd 10 mg, ophogen per 3 dagen bij onvoldoende effect.

Lorazepam: startdosering 0.5 mg, zo nodig ophogen naar 1 mg.

Na 2-3 maanden bij succesvolle behandeling langzaam afbouwen.

3. SSRIs: alleen geïndiceerd bij ernstige angst en paniek, initieel gelijktijdig met een kortwerkend benzodiazepine, vanwege verdere luxatie van angst bij monotherapie met een SSRI. Alprazolam werkt sneller dan oxazepam of lorazepam. Overleg hiervoor met de psychiater.

6. Overige gedrags- en slaapstoornissen

Ook hier geldt: sluit eerst een delier / somatische of omgevingsfactoren uit als onderliggende oorzaak. Denk bij prominente agitatie en agressie aan een psychose of geagiteerde depressie (zie flowchart 4). Consulteer in die gevallen ook de psychiater.

6.1 Agitatie en agressie

Agitatie en agressie komen separaat voor, maar kunnen ook een uiting zijn van een psychose en zijn dan ook in veel studies samen onderzocht. In het algemeen is de behandeling hetzelfde als voor psychose. Behandel alleen met medicatie indien matig tot ernstig (is het bedreigend voor de patiënt of omgeving?). Voor doseringen wordt naar voorgaande secties verwezen.

1. Cholinesteraseremmers of memantine: matig-ernstige AD en DLB (bewijsniveau 1).^{46,67}

2. SSRIs (sertraline en (es)citalopram): in een meta-analyse van 9 RCTs (n=692) werd het effect van SSRIs, trazodon en antipsychotica versus placebo op agressie vergeleken.⁸⁶ De SSRIs en trazodon waren geassocieerd met minder ernstige bijwerkingen dan antipsychotica en werden even goed verdragen. Sertraline en citalopram hadden een effect op agitatie, minder duidelijk op psychose bij AD (bewijsniveau 2). Citalopram is bij FTD bij agressie mogelijk effectief, is echter alleen in een kleine observationele studie onderzocht (bewijsniveau 3).⁹³

Met escitalopram wordt in vergelijking met risperidon een minder snel en minder sterke reductie van agressie bereikt, maar er zijn wel minder bijwerkingen (bewijsniveau 2).⁸⁷ Het niet-tricyclisch antidepressivum trazodon is in enkele kleine RCTs bij AD en FTD onderzocht; bij AD werd geen afname van agressie aangetoond, bij FTD is er wel een afname van agitatie en agressie bij een dosering van 50-300 mg, het betreft echter een kleine trial, met relatief lage NPI scores op baseline (dus milde BPSD).^{94,95} Bij behandeling van agressie zonder psychotische symptomen gaat vanwege het bijwerkingen profiel de voorkeur dan ook uit naar SSRIs en bij FTD eventueel ook trazodon.

3. Atypische antipsychotica: risperidon heeft zowel een effect op agitatie als psychose bij AD, (bewijsniveau 1),⁷² olanzapine alleen op agressie (bewijsniveau 1),⁷² maar heeft ten opzichte van risperidon meer bijwerkingen. Weeg potentiële bijwerkingen en de leeftijd af bij de keuze tussen atypische antipsychotica of carbamazepine. Er is geen duidelijke voorkeur; voor atypische antipsychotica is iets meer bewijs, carbamazepine heeft (zeker <65 jaar) minder bijwerkingen.

4. Carbamazepine: een kleine RCT bij 51 patiënten met een matig-ernstige dementie toonde een afname van agressie bij een lage dosis carbamazepine 300 mg/dag.⁹⁶ Een cross-over trial bij 21 AD-patiënten in de ambulante setting toonde bij carbamazepine 400 mg/dag een afname van agressie, verbetering van algemeen welbevinden en een trend naar minder hallucinaties (bewijsniveau 2).⁹⁷ Startdosering: 2dd 100mg, zo nodig ophogen tot 2dd 200mg.

5. Overig: meerdere open label studies suggereren een effect van natriumvalproaat op agitatie. Een meta-analyse op basis van 5 RCTs (n=430) toonde echter geen effect en meer bijwerkingen.⁹⁸ Voor de behandeling van agressie bij dementie met natriumvalproaat is derhalve geen plaats.

6.2 Apathie

Apathie, een afgenomen motivatie of drive om activiteiten te ondernemen, kan moeilijk te onderscheiden zijn van depressieve symptomen.⁹⁹ Bij apathie is er sprake van inactiviteit bij een neutraal imponerend affect. De inactiviteit bij depressie gaat meestal gepaard met een negatief gekleurd affect, anhedonie en het onvermogen van activiteiten te genieten. Gestructureerde activiteiten thuis of in dagbehandeling heeft de voorkeur. Bij milde-matig ernstige AD en PDD/DLB zijn cholinesteraseremmers soms effectief (bewijsniveau 2).^{47,100}

Bij AD en PDD is enig bewijs voor methylfenidaat (bewijsniveau 2).¹⁰⁰ Agomelatine had in een kleine RCT goed effect op apathie bij FTD-patiënten (bewijsniveau 3).¹⁰¹

6.3 Overige BPSD

Zwerfgedrag/loopdrang, stelen, verzamelwoede, doelloos repetitieve handelingen, schreeuwen/roepen, decorumverlies zijn als kernsymptoom niet goed medicamenteus te behandelen; hiervoor zijn dan ook in het algemeen alleen niet-medicamenteuze interventies aangewezen. Indien ernstig, kan een lage dosis atypisch antipsychoticum of carbamazepine worden overwogen (bewijsniveau 3).

6.4 Slaapstoornissen

Verricht een uitgebreide slaapanamnese en diagnostiek als een slaapstoornis wordt vermoed (zie lokale richtlijnen diagnostiek en behandeling slaapstoornissen). Sluit een onderliggende depressie of bijwerkingen van medicatie uit. Behandel in eerste instantie met slaaphygiënische maatregelen en in tweede instantie met voor de aandoening specifieke therapie: OSAS, PLMD, RLS, RBD etc. Vaak is echter sprake van circadiane ritmestoornissen. Als activering overdag onvoldoende helpt kan bij overmatige slaperigheid overdag en secundaire gedragsproblemen 2-4 weken behandeld worden met benzodiazepine-agonisten: zolpidem 5-10 mg of zopiclon 3.75-7.5 mg, deze zijn bij ouderen veiliger en effectiever dan benzodiazepines.¹⁰² Eventueel een kortwerkend benzodiazepine als temazepam 10-20 mg, trazodon 50 mg,¹⁰³ een atypisch antipsychoticum in lage dosering of haloperidol 0.5-1 mg. Deze middelen zijn echter voor deze indicatie bij dementie onvoldoende onderzocht (bewijsniveau 3).

Datum: 25 juni 2013

Revisie: juni 2017

Revisie: december 2022

Referenties

1. 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(10):713–26.
2. Vilans AN en. Zorgstandaard Dementie 2020 [Internet]. [2022 Nov 30].
3. Joling KJ, Van Hout HPJ, Schellevis FG, et al. Incidence of depression and anxiety in the spouses of patients with dementia: a naturalistic cohort study of recorded morbidity with a 6-year follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(2):146–53.
4. Gaugler JE, Wall MM, Kane RL, et al. Does caregiver burden mediate the effects of behavioral disturbances on nursing home admission? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(6):497–506.
5. Vernooij-Dassen M, Draskovic I, McCleery J, Downs M. Cognitive reframing for carers of people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11).
6. Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, et al. Effectiveness of Collaborative Care for Older Adults With Alzheimer Disease in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2006;295(18):2148–57.
7. Tam-Tham H, Cepoiu-Martin M, Ronksley PE, Maxwell CJ, Hemmelgarn BR. Dementia case management and risk of long-term care placement: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(9):889–902.
8. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4).
9. Pisani S, Mueller C, Huntley J, Aarsland D, Kempton MJ. A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(10):1471–87.
10. Potter R, Ellard D, Rees K, Thorogood M. A systematic review of the effects of physical activity on physical functioning, quality of life and depression in older people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(10):1000–11.
11. Gitlin LN, Hodgson N, Jutkowitz E, Pizzi L. The Cost-effectiveness of a Nonpharmacologic Intervention for Individuals with Dementia and Family Caregivers: The Tailored Activity Program. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(6):510.
12. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernett N, Dennis MP, Hauck WW. Tailored Activities to Manage Neuropsychiatric Behaviors in Persons with Dementia and Reduce Caregiver Burden: A Randomized Pilot Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(3):229.
13. Ferrero-Arias J, Goñi-Imízcoz M, González-Bernal J, Lara-Ortega F, Da Silva-González Á, Díez-Lopez M. The efficacy of nonpharmacological treatment for dementia-related apathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25(3):213–9.
14. Kim SY, Yoo EY, Jung MY, Park SH, Park JH. A systematic review of the effects of

- occupational therapy for persons with dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(2):107–15.
15. Aguirre E, Woods RT, Spector A, Orrell M. Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):253–62.
 16. Pinquart M, Sörensen S. Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *Int psychogeriatrics*. 2006;18(4):577–95.
 17. Farrajota L, Maruta C, Maroco J, Martins IP, Guerreiro M, Mendonça A de. Speech Therapy in Primary Progressive Aphasia: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2(1):321.
 18. Gainotti S, Imperatori SF, Spila-Alegiani S, et al. How Are the Interests of Incapacitated Research Participants Protected through Legislation? An Italian Study on Legal Agency for Dementia Patients. *PLoS One*. 2010;5(6).
 19. Van den Broeke J, Komen R, The A-M, Van Campen J. Migranten en dementie. *Pharos*. 2021.
 20. Burckhardt M, Watzke S, Wienke A, Langer G, Fink A. Souvenaid for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(12).
 21. Haider S, Schwarzinger A, Stefanac S, et al. Nutritional supplements for neuropsychiatric symptoms in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;35(11):1285.
 22. Mcguinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7).
 23. Mcguinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1).
 24. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4).
 25. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(1).
 26. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1).
 27. Cameron MH, Lonergan E, Lee H. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3).
 28. Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR. Huperzine a for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2).
 29. Birks J, Evans JG. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
 30. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12).

31. 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 Syst Rev.* 2012;(2).
32. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(9).
33. Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan MT, Chen JJ, Lanctôt KL. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4).
34. Cui S, Chen N, Yang M, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).
35. Herrmann N, Black SE, Li A, Lanctôt KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. *Int psychogeriatrics.* 2011;23(4):539–45.
36. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236–48.
37. Daiello LA, Ott BR, Lapane KL, Reinert SE, Machan JT, Dore DD. Effect of discontinuing cholinesterase inhibitor therapy on behavioral and mood symptoms in nursing home patients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(2):74–83.
38. Parsons C, Lim WY, Loy C, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(1).
39. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1).
40. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2009(1).
41. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9).
42. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(6).
43. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):39–47.
44. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893–903.
45. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9).
46. 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 Syst Rev.* 2012;2012(3).
47. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy

- bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* (London, England). 2000;356(9247):2031–6.
48. Meng Y-H, Wang P-P, Song Y-X, Wang J-H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1611.
 49. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782–92.
 50. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5).
 51. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(2).
 52. Baskys A, Cheng J xiang. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: Approaches and perspectives. *Exp Gerontol*. 2012;47(11):887–91.
 53. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):178–85.
 54. Li Y, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3).
 55. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):84–7.
 56. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3):1–446.
 57. Honjo K, Black SE, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(6):712–28.
 58. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;78(19):1456–63.
 59. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778.
 60. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(5).
 61. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, Álvarez-Suero J, Jiménez-Hernández MD. [Can the treatment of arterial hypertension help to prevent dementia?]. *Rev Neurol*. 2013;56(2):91–100.
 62. Peters R, Beckett N. Hypertension, dementia, and antihypertensive treatment:

- implications for the very elderly. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(4):277–82.
63. Shah K, Qureshi SU, Johnson M, Parikh N, Schulz PE, Kunik ME. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(5):250–61.
 64. Williams P, Rands G, Orrell M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2012(11).
 65. Zuidema SU, Derksen E, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(7):632–8.
 66. Richter T, Meyer G, Möhler R, Köpke S. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(12).
 67. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer’s disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(4):719.
 68. Cummings J, Froelich L, Black SE, et al. Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer’s Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):341–53.
 69. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):32–8.
 70. 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(10):969–77.
 71. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis.* 2011;23(4):749–59.
 72. Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1).
 73. Ma H, Huang Y, Cong Z, et al. The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimer’s Dis.* 2014;42(3):915–37.
 74. Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(12).
 75. Yeh TC, Tzeng NS, Li JC, et al. Mortality Risk of Atypical Antipsychotics for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):472–8.
 76. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Review: Risk of

- Cerebrovascular Adverse Events and Death in Elderly Patients With Dementia When Treated With Antipsychotic Medications: A Literature Review of Evidence. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317510390351>. 2011;26(1):10–28.
77. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(3):191–210.
 78. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344(7848).
 79. Gill SS, Bronskill SE, Normand SLT, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):775–86.
 80. Zuidema S, van Iersel M, Koopmans R, Verhey F, Olde Rikkert M. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review] - PubMed. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(28):1565–73.
 81. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al. A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial in Dementia Patients Continuing or Stopping Neuroleptics (The DART-AD Trial). *PLoS Med*. 2008;5(4):0587–99.
 82. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3).
 83. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3).
 84. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, et al. Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1497.
 85. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):151–7.
 86. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2).
 87. Barak Y, Plopski I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer’s disease: a randomized double-blind pilot study. *Int psychogeriatrics*. 2011;23(9):1515–9.
 88. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesaña-Diaz E. A Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose Trial of Fluoxetine vs. Amitriptyline in the Treatment of Major Depression Complicating Alzheimer’s Disease. *Psychosomatics*. 1997;38(3):246–52.
 89. Dudas R, Malouf R, Mcclery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8).
 90. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. Factors affecting survival in Alzheimer’s

- disease. *Psychol Med.* 1991;21(2):363–70.
91. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):542–50.
 92. Lopes R, Fernandes L. Bipolar Disorder: Clinical Perspectives and Implications with Cognitive Dysfunction and Dementia. *Depress Res Treat.* 2012;2012:11.
 93. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctôt KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(9):789–97.
 94. Martínón-Torres G, Fioravanti M, Grimley Evans J. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3).
 95. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(4):355–9.
 96. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998;155(1):54–61.
 97. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9(4):400–5.
 98. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton A V. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(10).
 99. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(3):314–9.
 100. Azhar L, Kusumo RW, Marotta G, Lanctôt KL, Herrmann N. Pharmacological Management of Apathy in Dementia. *CNS Drugs.* 2022;36(2):143–65.
 101. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis.* 2016;16(5–6):352–6.
 102. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep Disorders in the Older Adult – A Mini-Review. *Gerontology.* 2010;56(2):181.
 103. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Louzada FM, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(12):1565–74.