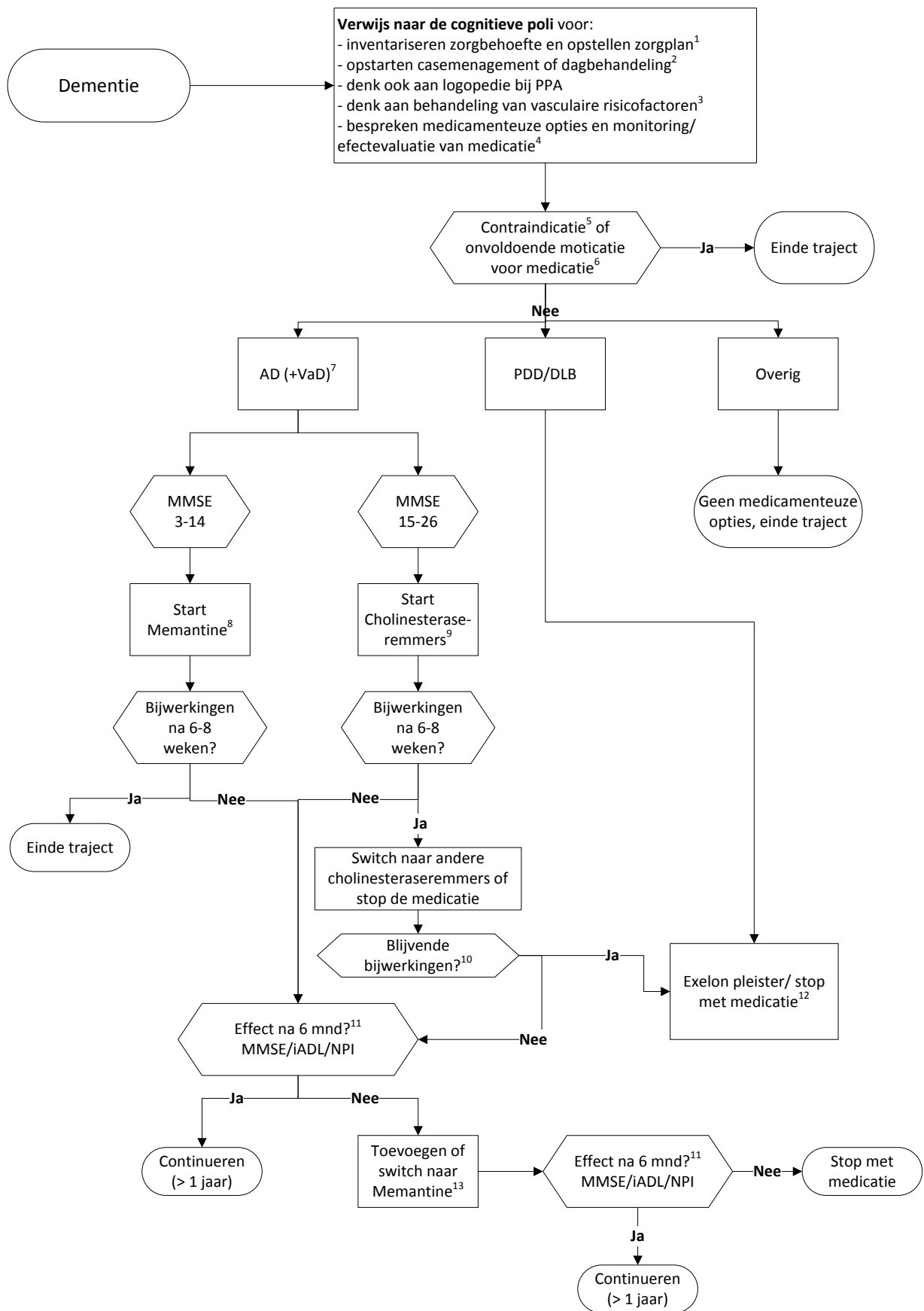


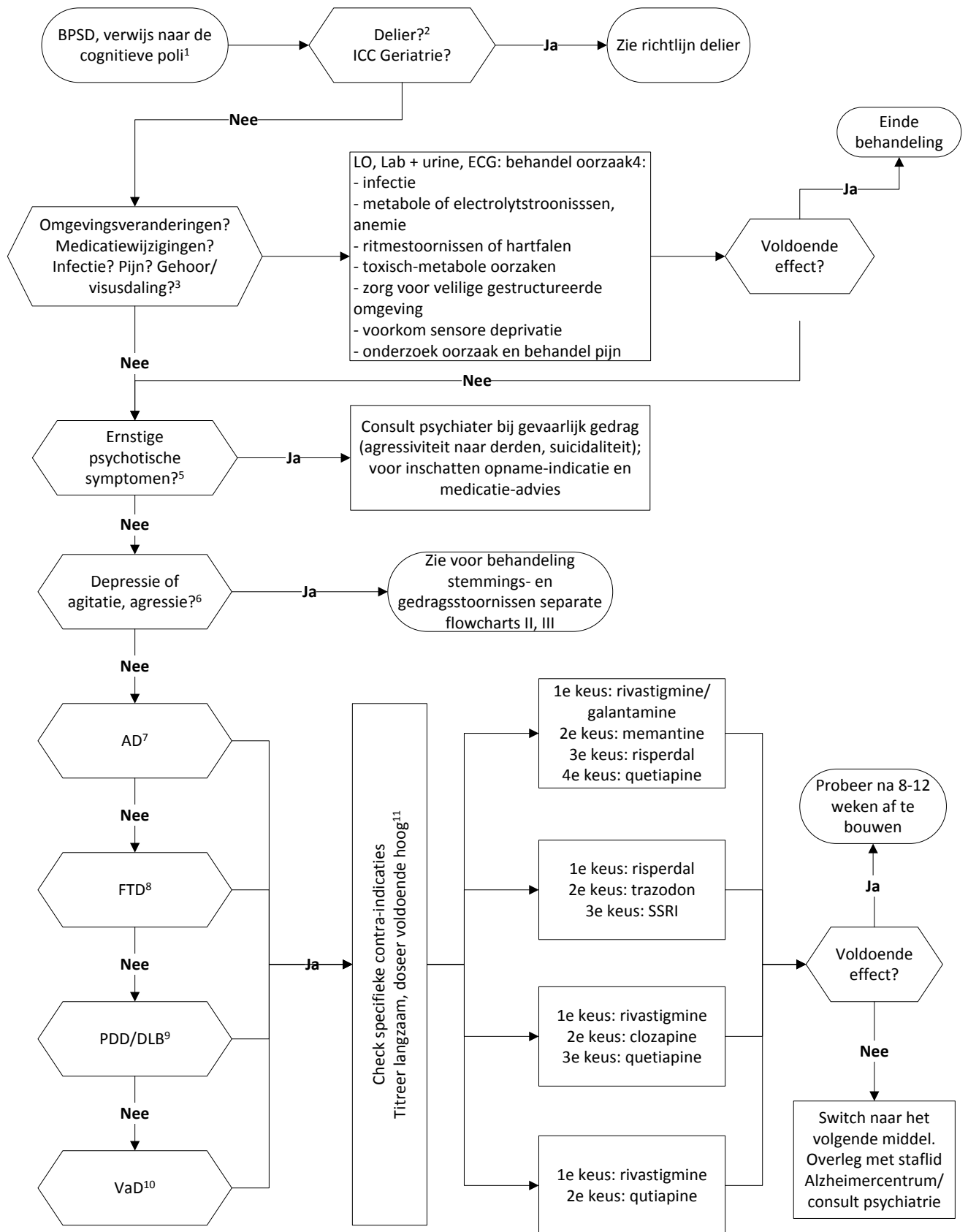
## Flowchart behandeling cognitieve symptomen dementie



## Toelichting flowchart cognitieve symptomen

1. indien de verpleegkundig consulente tijdens de fase van ziektediagnostiek nog niet betrokken was, dan dient na diagnose de zorgbelasting en zorgbehoefte in kaart gebracht te worden en een zorgplan te worden opgesteld
2. casemanagement en dagbehandeling is effectief ter ontlasting van de mantelzorger (bewijsniveau 2) en zorgt voor uitstel van verpleeghuisopname (bewijsniveau 2) en moet derhalve besproken worden. Bij de PPAs is logopedie geïndiceerd.
3. Behandeling van vasculaire risicofactoren heeft geen effect op het beloop van de cognitieve symptomen van dementie, m.u.v. de behandeling van hypertensie bij VaD. Ascal en statines derhalve alleen starten bij patiënt met doorgemaakte TIA of herseninfarct. Verwijs indien nodig voor analyse naar de TIA poli.
4. Is er voldoende klinische ervaring met cholinesteraseremmers en memantine (bijwerkingen, effectevaluatie) en de mogelijkheid om patiënt te vervolgen (> 6mnd?)
5. Contraindicaties: ernstige lever- en of nierfunctiestoornissen. Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten (rivastigmine). Voor starten cholinesteraseremmer ECG maken (contraïndicaties: sick sinus, sinoatriaal block, AV Block), voorzichtigheid bij epilepsie, COPD (cholinesteraseremmers), maagdarmulcera (cholinesteraseremmers), urinewegobstructie, extrapiramidale stoornissen. Cerebrovasculaire co-morbiditeit of hoge leeftijd (> 80 jaar) op zich zijn geen contraïndicatie.
6. Bespreek verwachte effect van medicamenten en risico op bijwerkingen:  
*Cholinesteraseremmers*: ongeveer 1 op de 10 mensen gaat niet achteruit (ADAS-COG  $\geq 4$ , 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 5 mg eenmaal per dag, tweede week 2dd 5 mg, derde week 10-5 mg, vierde week 10 mg tweemaal per dag (= effectieve dosis). (bewijsniveau 1).
9. Vrije keuze bij AD: galantamine (Reminyl®) retard capsules 8/16/24 mg. Start 1 dd 8 mg, na 4 wk 1dd 16 mg. Effectieve dosis 16-24mg. Rivastigmine (Exelon®) capsule 1.5/3/4.5/6mg. Start 1 dd 1.5mg (1 week), dan 2 dd 1.5 mg (2 weken), dan per 2 weken 1.5 mg ophogen (effectieve dosis 6-12 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 met eerdere MMSEs) en/of iADL/NPI, is er sprake van een slechte klinische conditie?
11. Er zijn enkele observationele studies (open-label) wat betreft cholinesterase remmers die een blijvend gunstig effect vinden bij langdurig gebruik van medicatie (na 6-12 maanden). (bewijsniveau 2)
12. Exelon® pleister. Switch orale dosis exelon 3-6mg naar transdermaal 4.6mg/24 uur, orale dosis exelon 9-12 mg naar transdermaal 9.5mg/24 uur. Plakken op rug, bovenarm, borst. (bewijsniveau 1).
13. Overweeg switch 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).

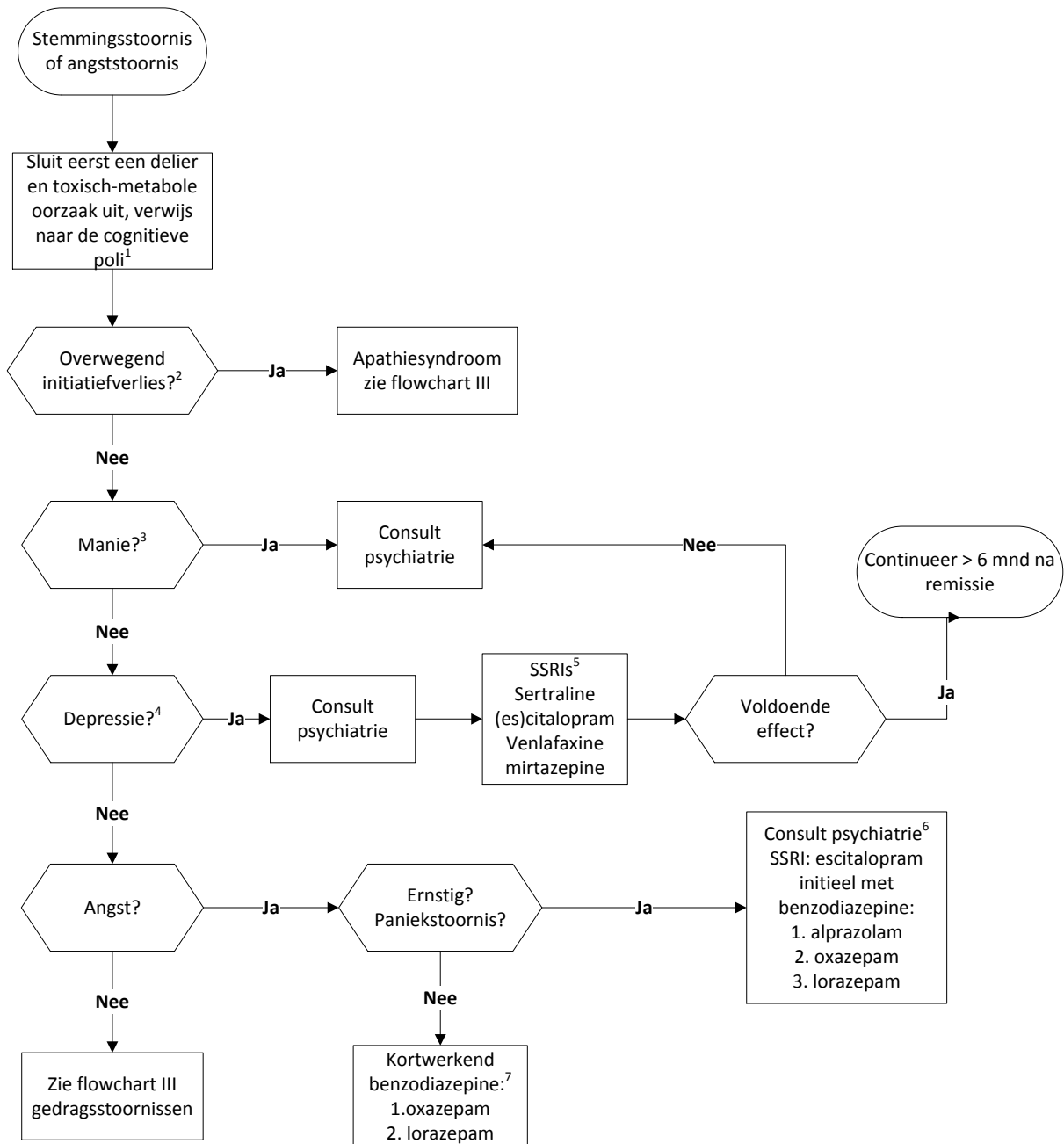
## Flowchart psychotische symptomen bij dementie



## Toelichting flowchart psychotische symptomen bij dementie

1. verwijst 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. Verwijst laagdrempelig voor analyse naar de geriater.
3. ook indien een delier is uitgesloten, kan de gedragsverandering veroorzaakt worden door medicatiewijzigingen, intercurrente infecties, omgevingsveranderingen, pijn of sensorische deprivatie
4. sluit onderliggende oorzaken uit of behandel deze. Denk hierbij ook aan toxische oorzaken; gebruik van o.a. anticholinergica, antipsychotica (haldol 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 2). Indien ineffectief dan pas switchen naar atypische antipsychotica.
8. Bij FTD is er bewijs voor effectiviteit van trazodon en SSRIs in enkele kleine studies (m.n. bij agitatie en agressie). Risperdal 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 ivm het risico op agranulocytose. Haldol 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 z.n. met de psychiater als luxerende medicatie niet kan worden afgebouwd (zoals tramadol of prednison), een lage dosering haldol 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.

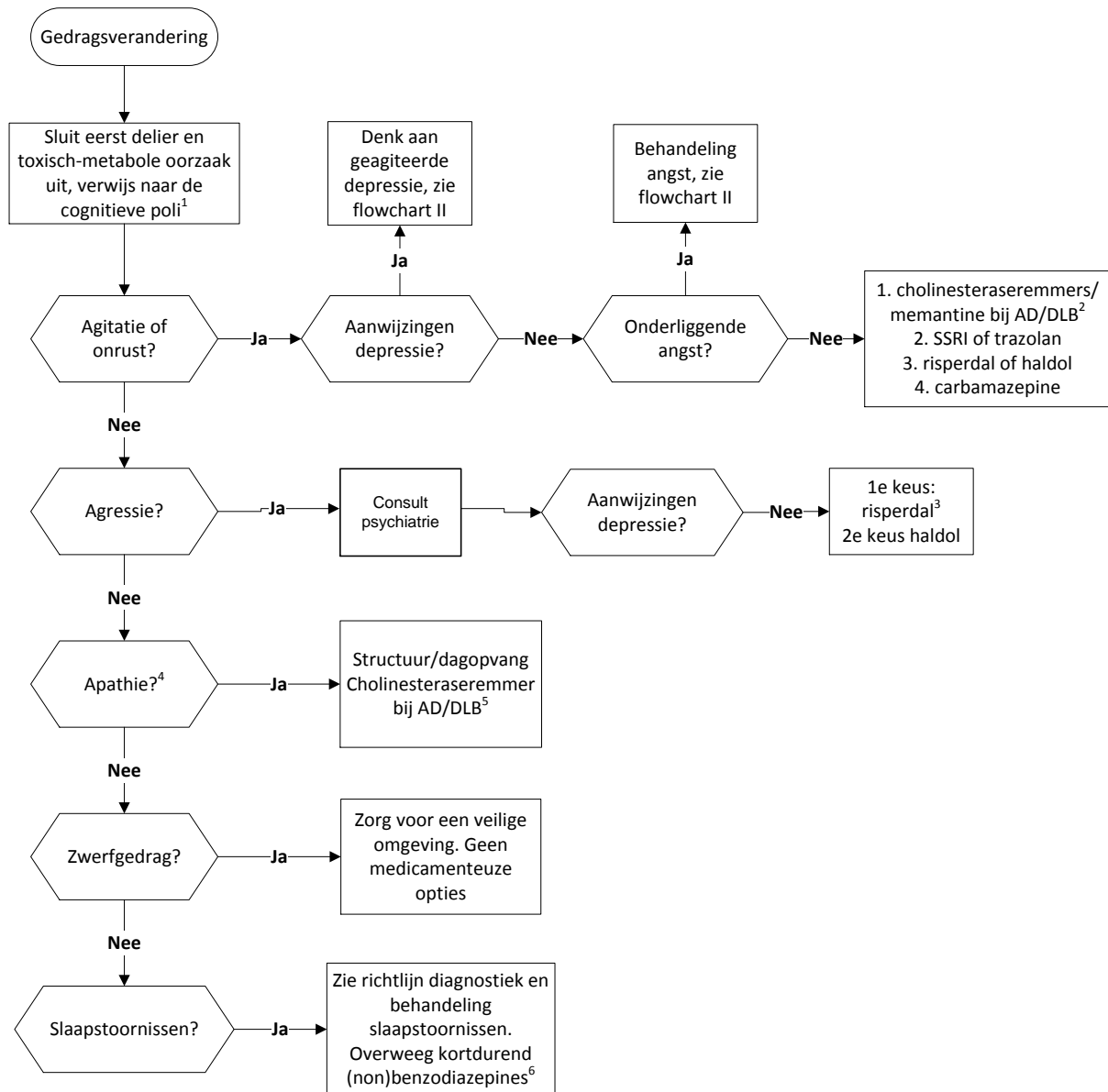
## Flowchart stemmingsstoornissen bij dementie



## **Toelichting flowchart 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 (ipv 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 (o.a. 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 zn 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 t.g.v. 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 gedragsstoornissen bij dementie



## **Toelichting flowchart 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 trazolan, 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 / carbamazepine.
3. Start een antipsychoticum indien de agitatie gepaard gaat met agressie mits bedreigend voor de omgeving ; er is o.g.v. het bijwerkingenprofiel een voorkeur voor risperdal, tenzij ernstig en acuut start dan haldol
4. Apathie indien voornamelijk indifferent affect en inactief, zonder anhedonie of interesseverlies
5. Behandeling apathie overwegend niet-medicamenteus; door aanbrengen activiteiten en structuur in dagplanning, bij voorkeur via dagbehandeling. Overweeg bij AD/DLB galantamine of rivastigmine (AD, DLB).
6. Behandel maximaal 2-4 weken, voorkeur voor benzodiazepine-agonisten zopiclon, of zolpidem, evt. 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)
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).<sup>1</sup> Voor deze richtlijn is de zorgstandaard dementie van Vilans en Alzheimer Nederland als leidraad gebruikt.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup> 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 4 maal hoger dan bij leeftijdsgenoten.<sup>3</sup> Overbelasting bij de mantelzorgers vormt de voornaamste reden voor (crisis)opname in een verpleeghuis.<sup>4</sup> 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).<sup>5</sup> 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 BPSD<sup>6</sup> en crisisopnames en tot uitstel van verpleeghuisopname met enkele maanden, m.n. als de begeleiding in de eerste anderhalf jaar na het stellen van de diagnose wordt gestart (bewijsniveau 2).<sup>7</sup>

### *1.2 Activiteiten thuis of in dagbehandeling*

Activiteiten omvatten onder andere creatieve en muziek therapie, 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 (o.a. wandelen) verbetert het fysiek functioneren, maar is nog niet systematisch onderzocht m.b.t. cognitie en het effect op BPSD (mn depressie) is beperkt (bewijsniveau 2).<sup>8,9</sup> 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).<sup>10, 11</sup> 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, m.n. van apathie (bewijsniveau 2).<sup>12</sup> Van sensorische stimulatie met o.a. 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 (m.n. agitatie en depressie) (bewijsniveau 2).<sup>13</sup> 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).<sup>14</sup>

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).<sup>15</sup>

### *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).<sup>16</sup>

### *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 z.n. een rijtest worden afgenomen om de praktische rijvaardigheid te beoordelen, eventueel volgt nog aanvullend neuropsychologisch onderzoek. Goedkeuring vindt plaats met beperking: alleen voor privé-gebruik van motor of auto (cat. A en B), niet voor beroepsmatig gebruik van de auto, vrachtwagen of bus (cat. 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: [www.alzheimer-nederland.nl/media/13741/autorijden\\_en\\_dementie.pdf](http://www.alzheimer-nederland.nl/media/13741/autorijden_en_dementie.pdf)

### *1.5 Wilsbekwaamheid*

Patiënten met dementie zijn vaak niet volledig wilsbekwaam en hebben dan ook hulp nodig in het maken van beslissingen, zowel m.b.t. behandeling alsook 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.<sup>17</sup>

## 2 Cognitieve symptomen

Voor de behandeling van cognitieve symptomen bij dementie zijn in Nederland cholinesteraseremmers (galantamine 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 vooralsnog onvoldoende bewijs voor voedingssupplementen in de behandeling van cognitieve symptomen bij AD. Therapeutische opties voor de cognitieve symptomen bij de PPAs, FTD en pure VaD zijn er evenmin.

### 2.1 Algemeen; responscriteria en effectevaluatie

De medicamenteuze behandeling bij dementie moet worden verricht door medici 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.<sup>18</sup> Objectieve parameters als de MMSE, Amsterdam-iADL vragenlijst<sup>®</sup> en neuropsychiatric inventory (NPI) gemeten op baseline en tijdens follow-up helpen hierbij onder- en overbehandeling te voorkomen.<sup>19</sup> 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; m.n. vanwege een effect op BPSD (zie onder). Staken leidt soms tot een snellere achteruitgang, vooral in BPSD.<sup>20</sup> 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<sup>®</sup>) en rivastigmine (Exelon<sup>®</sup>)

#### Indicaties:

- lichte tot matige AD (MMSE 10-24). Ongeveer 1 op de 10 mensen gaat niet achteruit (ADAS-COG  $\geq 4$ , klinisch en op iADL) en er is gemiddeld 30 minuten zorg minder voor de mantelzorger aan (I)ADL ondersteuning na 6 maanden gebruik in vergelijking met placebo (bewijsniveau 1).<sup>21</sup> Er is geen voorkeur voor galantamine of rivastigmine, deze zijn alleen met donepezil en niet onderling vergeleken, bijwerkingen zijn vergelijkbaar; ook transdermaal vs oraal mits voldoende langzaam getitreerd.<sup>22</sup> Bijkomende cerebrovasculaire ziekte is geen contra-indicatie.
- Cholinesteraseremmers hebben geen effect op cognitief functioneren bij mild cognitive impairment (bewijsniveau 1).<sup>23</sup>
- lichte tot matige PDD en DLB: rivastigmine verbetert ook bij lichte tot matige PDD (MMSE 10–17) het cognitief, globaal en iADL functioneren en gedrag (bewijsniveau 1), voor DLB zijn de resultaten niet conclusief.<sup>24, 25</sup> De pleister wordt beter getolereerd dan de capsule. Voor galantamine is bij PDD en DLB onvoldoende bewijs.
- overig: geen indicatie. Bij VaD hebben cholinesteraseremmers wel een gering effect op cognitie, echter niet op globaal en iADL functioneren (bewijsniveau 1), er zijn ook meer bijwerkingen dan bij AD.<sup>26, 27</sup> Het effect op cognitie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een subgroep met overlappende AD pathologie.<sup>28</sup> Bij FTD is er geen bewijs voor een effect op cognitie<sup>29</sup> en de disinhibitie en impulsiviteit kunnen juist toenemen<sup>30</sup> (bewijsniveau 2).

Contraindicaties: ernstige lever- en of nierfunctiestoornissen. Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten (rivastigmine). Sick sinus, sinoatriaal block, AV Block. 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 z.n. het ECG.

**Dosering:** galantamine (Reminyl®) retard capsules 8/16/24 mg. Start 1 dd 8 mg, na 4 wk 1dd 16 mg. Effectieve dosis 16-24mg. Rivastigmine (Exelon®) capsule 1.5/3/4.5/6mg. Start 1 dd 1.5mg (1 week), dan 2 dd 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, z.n. 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 switch naar rivastigmine pleister. Omschakeling bij orale dosis van 3-6mg/dag naar transdermaal 4.6 mg/24 uur, oraal 9-12 mg naar transdermaal 9.5 mg/24 uur.

### 2.3 Memantine (Ebixa®)

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

#### Indicaties:

- matig-ernstige tot ernstige AD (MMSE <15). Onder behandeling met memantine gaat 1 op de 5 patiënten met een matig-ernstige AD niet achteruit op cognitief gebied en klinische indruk (bewijsniveau 1).<sup>31</sup> Dit effect niet aanwezig bij milde AD.
- DLB: in 3 kleine RCTs bij patiënten met DLB werd eveneens een positief effect op informatieverwerkingsnelheid en klinische indruk gevonden (bewijsniveau 2),<sup>25, 32, 33</sup>
- Overig: bij patiënten met PDD was er geen consistent effect (bewijsniveau 2),<sup>32-34</sup> bij VaD en FTD is er geen effect op cognitief functioneren (bewijsniveau 1 resp. 2).<sup>26, 35</sup>

**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 3 RCTs is het effect van memantine in combinatie met cholinesteraseremmers (n=663) vergeleken met alleen gebruik van cholinesteraseremmers (n=646). Deze toonde voor de combinatie-therapie een geringe verbetering in cognitief functioneren, globale klinische indruk, alsook gedrag en stemming, maar niet in het dagelijks functioneren en alleen bij matig-ernstige AD, niet bij milde AD.<sup>36</sup> Bij patiënten met matig-ernstige AD (MMSE <15) kan vanwege het gecombineerde effect op cognitie en gedrag derhalve worden overwogen bij achteruitgang onder behandeling met cholinesteraseremmers memantine toe te voegen in plaats van te switchen naar memantine monotherapie.

### 2.5 Voedingssupplementen; Souvenaid®

Souvenaid® is een medische dieetvoeding op melkbasis met meerdere voedingssupplementen waaronder omega-3 vetzuren, choline, uridine monophosphatase, foliumzuur, vitamine B6, B12, C en E. Bijwerkingen zijn mild en gerelateerd aan de melkbasis (maagdarmklachten) en vergelijkbaar met placebo. De compliance is hoog (>95%). Gebruik bij allergie voor melk, soja of visproducten wordt ontraden. De Souvenir I en II studies toonden bij patiënten met een milde AD (gemiddelde MMSE 25) die nog geen cholinesteraseremmers gebruikten na 3 versus 6 maanden gebruik van 125 ml Souvenaid® /dag een klein positief effect op verbale

geheugentaken t.o.v. de placebo-groep, niet op andere cognitieve uitkomstmaten.<sup>37, 38</sup> Gezien het kleine verschil; 0.15 SD in de geheugensomscore van de NTB na 24 weken in de behandelde vv placebo-groepen<sup>38</sup> en de gebruikte statistische analyse is het de vraag of dit effect reëel is en zo ja of het klinisch relevant is. Onduidelijk is vooralsnog of er effect is op gedrag en dagelijks functioneren en algemeen welbevinden. Souvenaid<sup>®</sup> wordt door de meeste verzekeraars nog niet vergoed (kosten € 4.25 per flesje à 125 ml per dag) en wordt in afwachting op resultaten uit aanvullende trials vooralsnog niet voorgeschreven.

## *2.6 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.<sup>39</sup> 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.<sup>40, 41</sup> 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).<sup>40</sup> 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 m.n. hypertensie of statines het ontstaan van dementie of progressie van mild cognitive impairment naar dementie (AD of VaD) kan worden voorkomen (bewijsniveau 1).<sup>42-46</sup> Bij een al bestaande VaD heeft adequate behandeling van hypertensie (m.n. calcium-antagonisten of ACE-remmers) wel een positief effect op het cognitief functioneren (bewijsniveau 1).<sup>46</sup> Voor ascal is geen duidelijk effect op het beloop van VaD aangetoond (bewijsniveau 2).<sup>47</sup>

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 (mn AD), m.u.v. de behandeling van hypertensie bij VaD.

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

Niet-cognitieve symptomen zoals stemmings- en gedragsstoornissen, m.n. agressie en agitatie, komen vaak voor bij dementie (>1/3 in de ambulante setting, tot > 80% in het verpleeghuis).<sup>48</sup> BPSD worden veelal in 3 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 behavioral 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 ritme stoornis	30-80

Voor alle BPSD geldt:

1. Onderliggende oorzaken dienen uitgesloten cq behandeld te worden (zie flowchart 2), verwijst 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).<sup>49</sup>
3. Indien vervolgens medicatie wordt overwogen:
  - bepaal het kernsymptoom; is dit met medicatie beïnvloedbaar?
  - rechtvaardigt de ernst medicatie: lijdt pt 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, switch zo nodig
4. Evaluatie bijwerkingen en medicatie effect:
  - evalueer bijwerkingen binnen enkele weken na elke dosisverhoging
  - evalueer regelmatig (i.i.g. 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 en galantamine

Bij AD, AD/VaD en DLB/PDD kan in eerste instantie een cholinesterase-remmer worden overwogen. Bij lichte tot matige AD (MMSE 10-24) toonde een meta-analyse van 9 RCTs een gemiddeld NPI verschil van 1.92 (95% CI; -3.18, -0.66) in de behandelde vv placebo groepen (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.<sup>50</sup> Bij matig-ernstige AD werd geen effect op BPSD gevonden. Er is geen duidelijke voorkeur voor galantamine of rivastigmine. Bij DLB en PDD is voor rivastigmine een afname van hallucinaties en agitatie aangetoond (bewijsniveau 1).<sup>24, 25</sup> Bij overige dementieën is er geen indicatie voor cholinesteraseremmers.<sup>29</sup> M.n. bij FTD moeten deze worden vermeden omdat BPSD hierbij juist toe kunnen nemen.<sup>30</sup>

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 13.3mg/24 uur worden overwogen, bijwerkingen zijn vergelijkbaar t.o.v. rivastigmine 9.5 mg/24 uur.<sup>25, 51</sup>

### 4.2 Memantine

Bij matig-ernstige AD (MMSE <15) kan naast cholinesteraseremmers ook memantine worden overwogen. Een meta-analyse van 6 RCTs toonde bij matig-ernstige AD in de behandelde groep (n=868) t.o.v. placebo-groep (n=882) lagere NPI scores na behandeling (verschil: - 1.99 (95% CI -0.08;-3.91) (bewijsniveau 2; trials niet ontworpen voor behandeling BPSD, het betreft een klein verschil, zie ook onder cholinesteraseremmers hierboven).<sup>52</sup> 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).<sup>33</sup> Het betreft zowel voor AD als DLB relatief kleine verschillen. Memantine heeft bij PDD en FTD geen effect op BPSD<sup>33, 35</sup> en is bij andere dementie-syndromen onvoldoende onderzocht. Dosering en titratieschema's; zie onder behandeling cognitieve stoornissen.

### 4.3 Antipsychotica

Een korte behandeling (<12 weken) met antipsychotica heeft bij dementie effect op de ernst van agressie en psychose (bewijsniveau 1), is echter voornamelijk onderzocht bij AD.<sup>53</sup> Atypische antipsychotica hebben meestal de voorkeur boven haloperidol vanwege een relatief milder bijwerkingenprofiel (m.n. cognitieve en extrapiramidale bijwerkingen). De keuze is afhankelijk van het type dementie en contra-indicaties. In de behandeling van een acuut en ernstig BPSD kan haldol 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 haldol een goede optie. *Voorzorgen:* er is een verhoogd risico op overlijden, zowel op korte (RR 1.5-1.8)<sup>54</sup> als langere termijn (RR 2.1, m.n. haldol)<sup>55</sup> en op een TIA of CVA (RR 2.5 voor risperdal vv placebo).<sup>53</sup> Een recente analyse van een Canadese registratiedatabase onder 11.400 patiënten toonde echter geen verhoogd risico op ziekenhuisopname voor een TIA/CVA bij gebruik van

risperdal, quetiapine of olanzapine.<sup>56</sup> Daarnaast is er kans op snellere cognitieve achteruitgang onder en na gebruik van antipsychotica.<sup>54</sup>

*Contraindicaties:* verlengd QT-interval (haldol, waarschuwing bij risperdal), voorzichtigheid is geboden bij cardio/cerebrovasculaire aandoeningen (m.n. 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 haldol 1mg/dag, 7-13 bij risperdal 1mg/dag;<sup>57</sup> het risico lijkt bij risperdal en olanzapine groter dan bij andere atypische antipsychotica),<sup>54</sup> metabool (gewichtstoename, dyslipidemie, verhoogd risico op diabetes mellitus). Het risico op metabole bijwerkingen is groter bij clozapine en olanzapine dan bij risperdal 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.<sup>58</sup> Het risico op terugval is bij risperdal het laagst: 15 vv 48% na 32 wk risperdal vv placebo.<sup>59</sup> Bovendien is de mortaliteit een jaar na staken lager in vergelijking met continueren van antipsychotica, m.n. bij haldol en risperdal (RR 0.6, 95% CI 0.36-0.92).<sup>60</sup> 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 2x0.25mg/dag, titreer na enkele dagen naar 2dd0.5mg, optimale dosering 2dd0.5-1 mg. NNT Bij AD bij 1 mg/dag vv 2mg/dag na 12 weken gebruik: 8.3 versus 5.9 patiënten.
- 2.) olanzapine (Zyprexa): 5 of 10 mg/dag; vergelijkbare effectiviteit als risperdal, maar minder onderzocht en meer metabole bijwerkingen
- 3.) quetiapine (Seroquel): 1<sup>e</sup> keus bij belaste cardiale / cerebrovasculaire voorgeschiedenis vanwege minder cardiometabole bijwerkingen en lager risico op myocard/herseninfarct . Meer kans op visuele hallucinaties, incontinentie en parkinsonisme. Start 50 mg/dag, ophogen met 50 mg per 3 dagen, max. 300 mg/dag.
- 4.) clozapine (Leponex): 1<sup>e</sup> keus bij PDD en DLB (na rivastigmine) vanwege minder extrapiramidale bijwerkingen in lagere doseringen. Start 6.25mg/dag 's avonds, na enkele dagen ophogen naar 12.5mg, verder in stappen van 12.5 mg/1-2wk tot max. 50 mg 1x/dag na 2 weken. Z.n. verder ophogen tot max 100mg/dag. Afbouwen met 12.5mg per 1-2 weken. Controle bloedbeeld vooraf en na start wekelijks tot 18 wk, daarna maandelijks, tot 1 mnd na staken ivm 0.7% risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0.7%).
- 5.) haloperidol (Haldol): start 1-2dd 0.5 mg, ophogen per 3 dagen, gemiddelde onderhoudsdosering 2-4mg/dag. Bij een acute psychose heeft haldol 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.<sup>61, 62</sup> Bij contra-indicaties voor antipsychotica kan ook bij psychotische symptomen behandeling met trazolan, 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 SSRIs.<sup>63</sup> Deze laatste zijn derhalve eerste keus in de behandeling van depressie bij dementie. Een meta-analyse van 7 kleinere RCTs (n=299) toont echter bij AD geen duidelijk verschil in ernst van de stemmingsklachten tussen de met SSRIs en placebo behandelde groepen na 3 tot 10 maanden, wel zijn er meer bijwerkingen (waaronder een verhoogd valrisico).<sup>64</sup> Omdat een depressie bij dementie de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt en het overlijdensrisico verhoogt,<sup>65</sup> is er wel consensus behandeling te starten bij een matige en ernstige depressie; depressie met vitale kenmerken of suïcidale ideaties.<sup>66</sup> Bij onvoldoende effect van een eerste SSRI, wordt geadviseerd een tweede SSRI alvorens TCA te proberen. 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 trazolan bij start en na enkele weken het bloedbeeld, herhaal dit bij koorts ivm meldingen van eosinofilie, leukopenie, zelden: agranulocytose.

*Contraindicaties:* verlengd QT-interval (SSRIs), acuut myocard infarct (trazolan)

*Bijwerkingen SSRIs:* 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, tot tenminste 6 maanden na herstel van de depressie.

*Dosering: Sertraline (Zoloft):* start 50 mg/dag, z.n. per week verhogen tot max. 200 mg/dg.

*Escitalopram (Lexapro):* start 5 mg/dag, na 2 weken z.n. verhogen naar 10 mg/dag.

*Trazolan (Trazodon):* start 2dd50mg/dag, z.n. per 3-4 dagen ophogen naar max. 300mg/dag.

*Nortriptyline (Nortrilen):* start 10 mg 2×/dag of 25 mg 1×/dag 's ochtends; z.n. per 2 weken ophogen met 10–20 mg, max. 150 mg/dag. Bij verminderde nierfunctie langzamer titreren en op geleide van spiegels. Vanwege mogelijke insomnie bij voorkeur in de ochtend innemen. Bij staken in enkele weken uitsluipen.

### 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.<sup>67</sup> Behandeling met lithium is bij dementie extra gecompliceerd en geeft een grote kans op cognitieve bijwerkingen. Verwijs voor diagnostiek en behandeling (o.a. middels antipsychotica, andere stemmingsstabilisatoren) naar de psychiater.

### 5.3 Angst en paniek

1. cholinesteraseremmers: Bij angst in combinatie met agitatie, of apathie kunnen bij AD en DLB in eerste instantie cholinesteraseremmers worden voorgeschreven (bewijsniveau 2).<sup>25</sup>

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

Lorazepam: startdosering 0.5 mg, z.n. 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 als alleen behandeld wordt 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. I.h.a. is de behandeling hetzelfde als voor psychose. Behandel alleen met medicatie indien matig tot ernstig (is het bedreigend voor patient of de omgeving?). Voor doseringen wordt naar voorgaande secties verwezen.

1. cholinesteraseremmers of memantine: bij matig-ernstige AD en DLB (bewijsniveau 1).<sup>24, 50</sup>

2. SSRIs: sertraline en (es)citalopram: in een meta-analyse van 9 RCTs (n=962) werd het effect van SSRIs, trazodon en antipsychotica vv placebo op agressie vergeleken.<sup>61</sup> 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).<sup>68</sup>

Met escitalopram wordt in vergelijking met risperdal een minder snel en minder sterke reductie van agressie bereikt, maar er zijn wel minder bijwerkingen (bewijsniveau 2).<sup>62</sup> 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 50-300mg, het betreft echter een kleine trial, met relatief lage NPI scores op baseline (dus milde BPSD).<sup>69, 70</sup> 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: risperdal heeft zowel een effect op agitatie als psychose bij AD, (bewijsniveau 1),<sup>53</sup> olanzapine alleen op agressie (bewijsniveau 1)<sup>53</sup> maar heeft t.o.v. risperdal meer bijwerkingen. Weeg potentiële bijwerkingen af bij de keuze tussen atypische antipsychotica of carbamazepine. Er is geen duidelijke voorkeur.

4. carbamazepine: een kleine RCT bij 51 patiënten met een matig-ernstige dementie toonde een afname van agressie bij een lage dosis carbamazepine 300mg/dag.<sup>71</sup> 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).<sup>72</sup> Startdosering: 2dd100mg, z.n. ophogen tot 2dd200mg.

5. overig: meerdere open label studies suggereren een effect van natrium valproaat op agitatie. De 4 RCTs met natrium valproaat voor agitatie en agressie waren echter allen negatief.<sup>73</sup> Voor de behandeling van agressie bij dementie met natrium valproaat is derhalve geen bewijs.

### 6.2 Apathie

Apathie, een afgenomen motivatie of drive om activiteiten te ondernemen, kan moeilijk te onderscheiden zijn van depressieve symptomen.<sup>74</sup> 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 DLB zijn cholinesteraseremmers soms effectief (bewijsniveau 2).<sup>25</sup>

### 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 tegretol worden overwogen (bewijsniveau 3).

#### *6.4 Slaapstoornissen*

Verricht een goede 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 ritme-stoornissen. Als activering overdag onvoldoende helpt kan bij overmatige slaperigheid overdag en secundaire gedragsproblemen 2-4 weken behandeld worden met benzodiazepine-agonisten: zolpidem 5-10mg of zopiclon 3.75-7.5 mg, deze zijn bij ouderen veiliger en effectiever dan benzodiazepines.<sup>75</sup> Eventueel een kortwerkend benzodiazepine als temazepam 10-20mg, een atypisch antipsychoticum in lage dosering of haldol 0.5-1 mg. Deze middelen zijn echter voor deze indicatie bij dementie onvoldoende onderzocht (bewijsniveau 3).

Datum: 25 juni 2013

Revisie: juni 2017

## Reference List

- (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 November 21;145(10):713-26.
- (2) Alzheimer Nederland en Vilans. zorgstandaard dementie. 2012.
- (3) Joling KJ, van Hout HP, 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 February;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 June;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):CD005318.
- (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 May 10;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* 2012 November 27.
- (8) 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 October;26(10):1000-11.
- (9) Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006489.
- (10) 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 June;18(6):510-9.
- (11) 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 March;16(3):229-39.
- (12) Ferrero-Arias J, Goni-Imizcoz M, Gonzalez-Bernal J, Lara-Ortega F, da Silva-Gonzalez A, ez-Lopez M. The efficacy of nonpharmacological treatment for dementia-related apathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011 July;25(3):213-9.
- (13) 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.

- (14) 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 January;12(1):253-62.
- (15) Pinquart M, Sorensen S. Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *Int Psychogeriatr* 2006 December;18(4):577-95.
- (16) Farrajota L, Maruta C, Maroco J, Martins IP, Guerreiro M, de MA. Speech therapy in primary progressive aphasia: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012 January;2(1):321-31.
- (17) Gainotti S, Fusari IS, 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):e11150.
- (18) Herrmann N, Black SE, Li A, Lanctot KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. *Int Psychogeriatr* 2011 May;23(4):539-45.
- (19) Hort J, O'Brien JT, Gainotti G et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010 October;17(10):1236-48.
- (20) 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 April;7(2):74-83.
- (21) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005593.
- (22) Wouters CJ, Dautzenberg L, Thissen A, Dautzenberg PL. [Oral galantamine versus rivastigmine transdermal patch: a descriptive study at a memory clinic in The Netherlands]. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2010 June;41(3):146-50.
- (23) Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009132.
- (24) 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;3:CD006504.
- (25) McKeith I, del ST, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000 December 16;356(9247):2031-6.
- (26) 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 September;6(9):782-92.
- (27) Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD004744.

- (28) Baskys A, Cheng JX. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol* 2012 November;47(11):887-91.
- (29) 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.
- (30) Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 January;15(1):84-7.
- (31) McShane R, Areosa SA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003154.
- (32) Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009 July;8(7):613-8.
- (33) 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 October;9(10):969-77.
- (34) Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 June 15;24(8):1217-21.
- (35) Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Volteau C et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011;23(4):749-59.
- (36) Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2(3).
- (37) Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010 January;6(1):1-10.
- (38) Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012;31(1):225-36.
- (39) Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the beta-amyloid cascade. *Can J Neurol Sci* 2012 November;39(6):712-28.
- (40) Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012 May 8;78(19):1456-63.
- (41) Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013 May 7;80(19):1778-83.

- (42) 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004034.
- (43) McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003160.
- (44) Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, varez-Suero J, Jimenez-Hernandez MD. [Can the treatment of arterial hypertension help to prevent dementia?]. *Rev Neurol* 2013 January 16;56(2):91-100.
- (45) Peters R, Beckett N. Hypertension, dementia, and antihypertensive treatment: implications for the very elderly. *Curr Hypertens Rep* 2009 August;11(4):277-82.
- (46) 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 October;7(5):250-61.
- (47) Williams PS, Spector A, Orrell M, Rands G. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001296.
- (48) Zuidema SU, Derksen E, Verhey FR, Koopmans RT. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 July;22(7):632-8.
- (49) Richter T, Meyer G, Mohler R, Kopke S. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008634.
- (50) 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):719-28.
- (51) 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 cm(2)) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(5):341-53.
- (52) 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 January;42(1):32-8.
- (53) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003476.
- (54) 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 March;14(3):191-210.



- (55) 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:e977.
- (56) Gill SS, Bronskill SE, Normand SL et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007 June 5;146(11):775-86.
- (57) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. [Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 July 15;150(28):1565-73.
- (58) 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 April 1;5(4):e76.
- (59) Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012 October 18;367(16):1497-507.
- (60) 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 February;8(2):151-7.
- (61) 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):CD008191.
- (62) Barak Y, Plopsi 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 Psychogeriatr* 2011 April 15;1-5.
- (63) Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-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 May;38(3):246-52.
- (64) 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 April;59(4):577-85.
- (65) Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1991 May;21(2):363-70.
- (66) Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012 November;25(6):542-50.
- (67) Lopes R, Fernandes L. Bipolar disorder: clinical perspectives and implications with cognitive dysfunction and dementia. *Depress Res Treat* 2012;2012:275957.
- (68) Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctot KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012 September;20(9):789-97.

- (69) Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004990.
- (70) Lebert F, Stekke W, Hasenbroeckx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):355-9.
- (71) Tariot PN, Erb R, Podgorski CA et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998 January;155(1):54-61.
- (72) 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.
- (73) Dolder CR, Nealy KL, McKinsey J. Valproic acid in dementia: does an optimal dose exist? *J Pharm Pract* 2012 April;25(2):142-50.
- (74) Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(3):314-9.
- (75) Neikrug AB, ncoti-Israel S. Sleep disorders in the older adult - a mini-review. *Gerontology* 2010;56(2):181-9.