



### Waarde collega,

*Dit is het eerste nummer van Minerva dat afzonderlijk verschijnt:* het wordt u samen met Huisarts Nu bezorgd. Tot hier toe verscheen Minerva immers als katern in Huisarts Nu, het ledenblad van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen. Minerva wordt vanaf heden in deze nieuwe vorm ook beschikbaar voor alle belangstellende artsen en apothekers, zowel Nederlandstaligen als Franstaligen.

Deze positieve ontwikkeling is te danken aan een *unieke samenwerking in het landschap van de Belgische gezondheidszorg.*

Ere aan wie ere toekomt: het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding was de initiatiefnemer en zorgde voor de redactie. Het was mede door de steun van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen dat Minerva aan alle leden jarenlang is bezorgd: waarvoor onze hartelijke dank.

De drie Franstalige universitaire centra voor huisartsgeneeskunde samen met de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) steunen nu ook dit initiatief: drie Franstalige artsen deden dit jaar hun intrede in de redactie. De SSMG verzorgt de verzending van Minerva aan de Franstalige collegae.

Minerva in haar nieuwe tweetalige editie wordt mogelijk gemaakt dankzij de medefinanciering door het ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu dat hiermee de onafhankelijke informatie daadwerkelijk stimuleert.

Het blijft onze bedoeling om de belangrijkste gegevens uit de internationale medische literatuur die nuttig kunnen zijn voor artsen en apothekers, te selecteren, te duiden en een aanbeveling te formuleren voor de praktijk. Dit alles wordt u gebracht door een enthousiast en onafhankelijk team. Door middel van onze lezersrubriek willen we een permanente dialoog met onze lezers realiseren.

We hopen Minerva in de toekomst nog beter bruikbaar te maken voor de dagelijkse praktijk, onder andere door meer themanummers te publiceren die in LOK-groepen kunnen worden gebruikt. Samen met uitgaven zoals de Folia Pharmacotherapeutica, de transparantiefiches en de Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering groeit er een rijk aanbod aan onafhankelijke informatie voor artsen en apothekers. Gezien de complementariteit van deze bronnen zal een creatieve coördinatie van al deze initiatieven ontstaan. Arts en apotheker worden anno 2002 verwend.

Wij danken hierbij alle mensen die aan de uitbouw van Minerva hebben meegewerkt.

*Marc De Meyere, Hoofdredacteur*

## **Themanummer: Behandeling van dementie**

Dit themanummer van Minerva is gewijd aan de behandeling van dementie van het type Alzheimer. Deze bijzondere vorm van mentale aftakeling met een hoge prevalentie bij oudere patiënten is in de loop van de voorbije jaren een groot probleem voor de volksgezondheid geworden en is het onderwerp van fundamenteel onderzoek. Het vormt tevens een zorg voor de maatschappij en voor patiënten, hun families en verzorgers. Deze evolutie heeft zich parallel ontwikkeld samen met de vooruitgang van wetenschap, medische kennis en onderzoeksmethodologie, de progressieve veroudering van de populatie, de sociale en familiale repercussies en alle kosten die samenhangen met de zorglast van deze ziekte.

De Minerva-redactie brengt in dit themanummer recente wetenschappelijke kennis samen met betrekking tot de aanpak en behandeling van de ziekte van Alzheimer. We beperken ons echter tot de interventies/ behandelingen die gericht zijn op het verbeteren van de klinische toestand van de patiënt of het afremmen van de evolutie van de ziekte. Dit betekent dat andere belangrijke aspecten van de aanpak van Alzheimerpatiënten zoals bijvoorbeeld de mantelzorg, maar ook minder goed onderbouwde therapieën in dit nummer niet aan bod komen. Evenmin is aandacht besteed aan de gepubliceerde resultaten van kwalitatief onderzoek. Deze beperkingen in acht genomen hopen we u toch een overzicht te kunnen geven van de wetenschappelijke basis van enkele actuele discussiepunten in de aanpak van patiënten met de ziekte van Alzheimer.

In dit nummer vindt u zoals gewoonlijk de besprekingen van wetenschappelijke publicaties, een overzicht van enkele internationale guidelines en een slotbeschouwing met de belangrijkste kernboodschappen voor de praktijk. Gezien de omvang van dit nummer zijn de verklaringen van de gebruikte meetinstrumenten en de epidemiologische termen op de website van Minerva te raadplegen ([www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)).

De redactie wenst u veel leesplezier.

## Rivastigmine

Birks J, Grimley Evans J, Lakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

Duiding: E. Vermeire

### Samenvatting

Het doel van deze review was de klinische doeltreffendheid en veiligheid van rivastigmine te bepalen bij personen met de ziekte van Alzheimer. Men zocht in het Cochrane Controlled Trials Register, het Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Register of Clinical Trials en alle andere relevante bronnen tot juli 2000. Alleen dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studies werden geselecteerd waarin rivastigmine werd toegediend gedurende minstens twee weken.

Zeven studies met in totaal 3.370 patiënten werden geïncludeerd. Een hoge dosis rivastigmine (6-12 mg/dag) in drie giften leverde een statistisch significante verbetering op voor verschillende eindpunten: de cognitieve functies (gewogen gemiddeld verschil of **WMD** -2,09; 95% BI -2,65 tot -1,54 op intention-to-treat

basis) en de dagelijkse activiteiten (**WMD** -2,15; 95% BI -3,16 tot -1,13) over een periode van 26 weken. In de groep behandeld met rivastigmine werden na deze periode minder patiënten als 'zwaar dement' ingeschat dan in de placebogroep (OR 0,78; 95% BI 0,64 tot 0,94). Bij een dosis van 4 mg/dag was alleen een verbetering te merken voor de cognitieve functies. In de groep behandeld met een hoge dosis rivastigmine waren er significant meer cholinerge neveneffecten dan in de placebogroep (maagdarmstoornissen, hoofdpijn en duizeligheid). De reviewers besluiten dat rivastigmine een gunstig effect blijkt te hebben op cognitieve functies, dagelijkse activiteiten en de ernst van de dementie bij doses van 6 tot 12 mg/dag in studies over een periode van maximum 26 weken.

### Bespreking

Personen met een licht tot matig ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer (MMSE 10-26) lijken een tijdelijke verbetering of stabilisatie te hebben van cognitieve functies en dagelijkse vaardigheden in studies tot 26 weken. Andere primaire uitkomstmaten zoals de levenskwaliteit, het aantal opnames in verzorgingstehuizen, gedragsstoornissen, de globale klinische toestand en de graad van afhankelijkheid van derden worden niet beïnvloed. De neveneffecten vormen een belangrijk klinisch probleem: in de groep behandeld met een dosis van 6-12 mg/dag was het totaal aantal uitvallers en het aantal uitvallers als gevolg van neveneffecten beduidend hoger (respectievelijk 35% en 24%) dan in de lage dosisgroep (1-4 mg/dag) en de placebogroep (respectievelijk 17% en 9%). De studie-uitval was niet gelijk in elke groep maar wel degelijk geassocieerd aan de behandeling. Het gevolg hiervan kan een overschatting van het effect van de behandeling inhouden.

De conclusies die worden getrokken in verband met het effect van rivastigmine op het verdere verloop van de ziekte zijn volkomen voorbarig. In de vier geïncludeerde **fase III-studies** in deze systematische review, werden de proefpersonen, eens ze de maximaal getolereerde dosis innamen, verder gevolgd in een **open-label** studie van nog eens 26 weken. In deze fase waren de gerandomiseerde, dubbelblinde voorwaarden niet meer aanwezig. In deze verdere studies was er differentiële uitval en was er geen placebogroep meer. Na 2000 werden nog enkele niet-gerandomiseerde studies met langere follow-up gepubliceerd. Ook hier geldt dat deze resultaten met zeer grote voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd<sup>1,2</sup> Uit een weliswaar retrospectieve studie gedurende één jaar in Amsterdam bleek dat, hoewel de gunstige effecten van de behandeling met rivastigmine in grote klinische trials is aangetoond, het effect op groepsniveau marginaal is (6%) en dat de behandeling gepaard gaat met bijwerkingen bij 30-40% van de patiënten<sup>3</sup>.

**BESLUIT**

Uit deze systematische review blijkt dat behandeling met rivastigmine op korte termijn een meetbaar effect heeft op cognitieve functies en dagelijks functioneren. Het is de vraag hoe relevant de gevonden resultaten zijn voor de praktijk. De effecten op langere termijn zijn niet duidelijk. Op basis van deze gegevens zijn er onvoldoende argumenten om rivastigmine systematisch aan dementerende patiënten voor te schrijven.

**Belangenvermenging/financiering:**

Geen belangenvermenging gerapporteerd.

**Literatuur**

1. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2001;46:110.
2. Mc Millan H. Drug treatment of Alzheimer's disease and responders to rivastigmine beyond 12 weeks. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:1078-9.
3. Richard E, Walstra GJ, Van Ampen J, et al. Rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer; evaluatie van de eerste ervaringen en van gestructureerde effectmeting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:24-7.

**Donepezil**

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.

Duiding: M. Roland

**Samenvatting**

Het doel van deze studie was om de therapeutische effecten en nevenwerkingen van donepezil bij patiënten met matige tot ernstige dementie van het Alzheimerstype te evalueren. Het stadium van evolutie werd gemeten met behulp van de Mini-Mental State Examination (MMSE) en de **Functional Assessment Staging**. De 290 patiënten van deze gerandomiseerde studie werden dubbelblind behandeld met donepezil (n=144) of placebo (n=146) gedurende 24 weken. De patiënten in de donepezilgroep kregen 5 mg van het product tijdens de eerste 28 dagen, vervolgens werd de dosis opgedreven tot 10 mg, afhankelijk van het oordeel van de clinicus. De studiegroepen waren vergelijkbaar wat de demografische basisgegevens en de klinische status van de patiënten betreft (vergelijkbare scores op de testen).

De patiënten in de donepezilgroep hadden in vergelijking met placebo betere scores voor de primaire uitkomst (de **CIBIC-plus**-test) tijdens alle controlebezoeken tot de 24ste week en tijdens het laatste controlebezoek uitgevoerd voor of tijdens de 24ste week (volgens **LOCF-analyse** was dit statistisch significant:  $p < 0,001$ ). Ook de secundaire uitkomsten (de **MMSE**, **Severe Impairment Battery**, **Disability Assessment for dementia**, **Functional Rating Scale**, **Neuropsychiatric Inventory**) waren allen in het voordeel van de donepezilgroep in de 24ste week. De vitale parameters en de labogegevens waren voor de twee groepen identiek. In de donepezilgroep had 83% van de patiënten nevenwerkingen vergeleken met 80% in de placebogroep. Het percentage patiënten dat de studie staakte, was ongeveer gelijk in de twee groepen (8% in de donepezilgroep en 6% in de placebogroep).

**Bespreking**

Het gaat hier om een gerandomiseerde gecontroleerde studie van 24 weken. De nauwgezette studieopzet laat toe om te besluiten dat donepezil over een periode van 24 weken effectief is bij patiënten met *gevorderde* vormen van de ziekte van Alzheimer. Een meta-analyse van de Cochrane Library van acht studies met 2.664 patiënten die werden behandeld gedurende een periode van 12 tot 52 weken, vond voor donepezil eveneens een positief effect in cognitief en globaal functioneren, enkel bij patiënten met *lichte tot matige* vormen van de ziekte van Alzheimer (de gemiddelde MMSE-score van de patiënten in de geïncludeerde studies was 14,4 tot 21,8)<sup>1</sup>. Geen enkele studie heeft een effect van donepezil op de levenskwaliteit van patiënten kunnen aantonen<sup>2</sup>. Het effect is evenmin aangetoond voor een periode langer dan zes maanden<sup>3</sup>.

**BESLUIT**

Uit deze systematische review blijkt dat behandeling met rivastigmine op korte termijn een meetbaar effect heeft op cognitieve functies en dagelijks functioneren. Het is de vraag hoe relevant de gevonden resultaten zijn voor de praktijk. De effecten op langere termijn zijn niet duidelijk. Op basis van deze gegevens zijn er onvoldoende argumenten om rivastigmine systematisch aan dementerende patiënten voor te schrijven.

**Belangenvermenging/financiering:**

Geen belangenvermenging gerapporteerd.

**Literatuur**

1. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2001;46:110.
2. Mc Millan H. Drug treatment of Alzheimer's disease and responders to rivastigmine beyond 12 weeks. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:1078-9.
3. Richard E, Walstra GJ, Van Ampen J, et al. Rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer; evaluatie van de eerste ervaringen en van gestructureerde effectmeting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:24-7.

**Donepezil**

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.

Duiding: M. Roland

**Samenvatting**

Het doel van deze studie was om de therapeutische effecten en nevenwerkingen van donepezil bij patiënten met matige tot ernstige dementie van het Alzheimerstype te evalueren. Het stadium van evolutie werd gemeten met behulp van de Mini-Mental State Examination (MMSE) en de **Functional Assessment Staging**. De 290 patiënten van deze gerandomiseerde studie werden dubbelblind behandeld met donepezil (n=144) of placebo (n=146) gedurende 24 weken. De patiënten in de donepezilgroep kregen 5 mg van het product tijdens de eerste 28 dagen, vervolgens werd de dosis opgedreven tot 10 mg, afhankelijk van het oordeel van de clinicus. De studiegroepen waren vergelijkbaar wat de demografische basisgegevens en de klinische status van de patiënten betreft (vergelijkbare scores op de testen).

De patiënten in de donepezilgroep hadden in vergelijking met placebo betere scores voor de primaire uitkomst (de **CIBIC-plus**-test) tijdens alle controlebezoeken tot de 24ste week en tijdens het laatste controlebezoek uitgevoerd voor of tijdens de 24ste week (volgens **LOCF-analyse** was dit statistisch significant:  $p < 0,001$ ). Ook de secundaire uitkomsten (de MMSE, **Severe Impairment Battery**, **Disability Assessment for dementia**, **Functional Rating Scale**, **Neuropsychiatric Inventory**) waren allen in het voordeel van de donepezilgroep in de 24ste week. De vitale parameters en de labogegevens waren voor de twee groepen identiek. In de donepezilgroep had 83% van de patiënten nevenwerkingen vergeleken met 80% in de placebogroep. Het percentage patiënten dat de studie staakte, was ongeveer gelijk in de twee groepen (8% in de donepezilgroep en 6% in de placebogroep).

**Bespreking**

Het gaat hier om een gerandomiseerde gecontroleerde studie van 24 weken. De nauwgezette studieopzet laat toe om te besluiten dat donepezil over een periode van 24 weken effectief is bij patiënten met *gevorderde* vormen van de ziekte van Alzheimer. Een meta-analyse van de Cochrane Library van acht studies met 2.664 patiënten die werden behandeld gedurende een periode van 12 tot 52 weken, vond voor donepezil eveneens een positief effect in cognitief en globaal functioneren, enkel bij patiënten met *lichte tot matige* vormen van de ziekte van Alzheimer (de gemiddelde MMSE-score van de patiënten in de geïncludeerde studies was 14,4 tot 21,8)<sup>1</sup>. Geen enkele studie heeft een effect van donepezil op de levenskwaliteit van patiënten kunnen aantonen<sup>2</sup>. Het effect is evenmin aangetoond voor een periode langer dan zes maanden<sup>3</sup>.

## BESLUIT

Deze eerste studie over de behandeling van matige tot ernstige seniele dementie met een acetylcholinesteraseremmer (donepezil) vond enkel een effect op progressie van de aandoening op korte termijn. Op basis hiervan zijn er onvoldoende argumenten om donepezil systematisch voor te schrijven. Een nauwkeurige evaluatie van het effect op andere uitkomsten zoals levenskwaliteit en studies op langere termijn zijn nodig.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door de firma's Pfizer (New York, NY) en Eisai (Teaneck, NJ). Twee van de auteurs zijn verbonden aan de firma Pfizer.

### Literatuur

1. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
2. Burns A, Rossor M, Gauthier S, et al. The effect of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dementia Geriatr Disord* 1999;10:237-44.
3. Alzheimer: limites des traitements. *Revue Prescrire* 2001;21(221):695-6.

## Galantamine

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1445-9.

Duiding: T. Poelman

### Samenvatting

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie onderzoekt men het effect en de veiligheid van galantamine in de behandeling van Alzheimerdementie. Galantamine inhibeert acetylcholinesterase en verbetert ook, in tegenstelling tot andere cholinesterase-inhibitoren, de respons van de nicotine-receptoren op acetylcholine. In de studie werden 653 patiënten van gemiddeld 72 jaar met milde tot matige Alzheimerdementie opgenomen. Als inclusiecriteria hanteerde men een score van 11 tot 24 op de MMSE en een score van  $\geq 12$  op de ADAS-cog/11. Patiënten met een andere neurodegeneratieve ziekte, een multi-infarctdementie of een cerebrovasculaire ziekte werden geëxcludeerd. De basiskarakteristieken waren gelijkmatig verdeeld over de verschillende studiegroepen. Na een inlooffase van vier weken met placebo werden de patiënten gedurende zes maanden verder behandeld met placebo (n=215) of 24 mg galantamine (n=220) of 32 mg galantamine (n=218). Primaire uitkomstmaat was de verandering in ADAS-cog/11-score en de verandering in score op de CIBIC-plus-schaal. Secundaire uitkomstmaten waren de verandering in score op de uitgebreide versie van de ADAS-cog/11 en op de DAD-schaal. Na behandeling gedurende zes maanden zag men dat de ADAS-cog/11-score verbeterde bij de patiënten die galantamine kregen en verslechterde bij de patiënten die placebo kregen: een

verbetering ten opzichte van placebo van 2,9 punten (95% BI 1,6-4,1;  $p < 0,001$ ) voor de 24 mg-groep en van 3,1 punten (95% BI 1,7-4,5;  $p < 0,001$ ) voor de 32 mg-groep. Ook op de CIBIC-plus-score zag men na zes maanden significant ( $p < 0,05$ ) meer verbetering in de beide galantaminegroepen vergeleken met de placebogroep. De uitgebreide ADAS-cog/11-score verbeterde in beide galantaminegroepen: een verbetering ten opzichte van placebo van 3,1 punten ( $p < 0,001$ ) voor de 24 mg-groep en van 4 punten ( $p < 0,001$ ) voor de 32 mg-groep. In alle groepen was er een verslechtering van de DAD-score. Enkel in de 32 mg-groep was er minder achteruitgang dan in de placebogroep. In de galantaminegroepen waren er meer patiënten die nevenwerkingen rapporteerden als nausea, braken, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, anorexia en gewichtsverlies (83 à 89% versus 77% in de placebogroep). Ernstige nevenwerkingen traden in de drie groepen even vaak op (12-13%). Omwille van nevenwerkingen werd de behandeling gestaakt door 18% van de patiënten in de galantaminegroepen (waarvan 2/3 in de 32 mg-groep) versus 9% in de placebogroep. De auteurs concluderen dat galantamine effectief en veilig is in de behandeling van Alzheimerdementie. Ze vertraagt zowel de cognitieve als de functionele achteruitgang.

## BESLUIT

Deze eerste studie over de behandeling van matige tot ernstige seniele dementie met een acetylcholinesteraseremmer (donepezil) vond enkel een effect op progressie van de aandoening op korte termijn. Op basis hiervan zijn er onvoldoende argumenten om donepezil systematisch voor te schrijven. Een nauwkeurige evaluatie van het effect op andere uitkomsten zoals levenskwaliteit en studies op langere termijn zijn nodig.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door de firma's Pfizer (New York, NY) en Eisai (Teaneck, NJ). Twee van de auteurs zijn verbonden aan de firma Pfizer.

### Literatuur

1. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
2. Burns A, Rossor M, Gauthier S, et al. The effect of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dementia Geriatr Disord* 1999;10:237-44.
3. Alzheimer: limites des traitements. *Revue Prescrire* 2001;21(221):695-6.

## Galantamine

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1445-9.

Duiding: T. Poelman

### Samenvatting

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie onderzoekt men het effect en de veiligheid van galantamine in de behandeling van Alzheimerdementie. Galantamine inhibeert acetylcholinesterase en verbetert ook, in tegenstelling tot andere cholinesterase-inhibitoren, de respons van de nicotine-receptoren op acetylcholine. In de studie werden 653 patiënten van gemiddeld 72 jaar met milde tot matige Alzheimerdementie opgenomen. Als inclusiecriteria hanteerde men een score van 11 tot 24 op de MMSE en een score van  $\geq 12$  op de ADAS-cog/11. Patiënten met een andere neurodegeneratieve ziekte, een multi-infarctdementie of een cerebrovasculaire ziekte werden geëxcludeerd. De basiskarakteristieken waren gelijkmatig verdeeld over de verschillende studiegroepen. Na een inlooffase van vier weken met placebo werden de patiënten gedurende zes maanden verder behandeld met placebo (n=215) of 24 mg galantamine (n=220) of 32 mg galantamine (n=218). Primaire uitkomstmaat was de verandering in ADAS-cog/11-score en de verandering in score op de CIBIC-plus-schaal. Secundaire uitkomstmaten waren de verandering in score op de uitgebreide versie van de ADAS-cog/11 en op de DAD-schaal. Na behandeling gedurende zes maanden zag men dat de ADAS-cog/11-score verbeterde bij de patiënten die galantamine kregen en verslechterde bij de patiënten die placebo kregen: een

verbetering ten opzichte van placebo van 2,9 punten (95% BI 1,6-4,1;  $p < 0,001$ ) voor de 24 mg-groep en van 3,1 punten (95% BI 1,7-4,5;  $p < 0,001$ ) voor de 32 mg-groep. Ook op de CIBIC-plus-score zag men na zes maanden significant ( $p < 0,05$ ) meer verbetering in de beide galantaminegroepen vergeleken met de placebogroep. De uitgebreide ADAS-cog/11-score verbeterde in beide galantaminegroepen: een verbetering ten opzichte van placebo van 3,1 punten ( $p < 0,001$ ) voor de 24 mg-groep en van 4 punten ( $p < 0,001$ ) voor de 32 mg-groep. In alle groepen was er een verslechtering van de DAD-score. Enkel in de 32 mg-groep was er minder achteruitgang dan in de placebogroep. In de galantaminegroepen waren er meer patiënten die nevenwerkingen rapporteerden als nausea, braken, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, anorexia en gewichtsverlies (83 à 89% versus 77% in de placebogroep). Ernstige nevenwerkingen traden in de drie groepen even vaak op (12-13%). Omwille van nevenwerkingen werd de behandeling gestaakt door 18% van de patiënten in de galantaminegroepen (waarvan 2/3 in de 32 mg-groep) versus 9% in de placebogroep. De auteurs concluderen dat galantamine effectief en veilig is in de behandeling van Alzheimerdementie. Ze vertraagt zowel de cognitieve als de functionele achteruitgang.

## Bespreking

De studie is methodologisch goed opgezet. Het feit dat men, net zoals in de meeste studies met cholinesterase-inhibitoren, enkel patiënten includeert met een behoorlijke score op de MMSE (gemiddeld 19,3/30) en de ADAS-cog/11 (gemiddeld 25,4/70) met tevens een behoorlijke cardiovasculaire toestand, doet wel vragen rijzen over de representativiteit van de deelnemers. In een Cochrane Review, die naast deze studie nog zes andere studies includeerde, kon men in vier studies op de ADAS-cog/11- en in zes studies op de CIBIC-plus-schaal een verbetering zien in het voordeel van een behandeling met galantamine. Enkel een dosis van 8 mg was voor deze uitkomstmaten niet effectief. Het verschil in effect tussen een dosis van 16 mg, 24 mg en 32 mg galantamine was niet significant. Men vond geen verbetering in het dagelijks functioneren<sup>1</sup>. Omdat Alzheimerdementie vaak moeilijk te onderscheiden is van vasculaire dementie werden in een recente studie patiënten met Alzheimerdementie en met argumenten voor cerebrovasculaire ziekte en patiënten met vasculaire dementie geïncludeerd. De effecten op de cognitieve functie en het dagelijks functioneren waren niet verschillend van de resultaten van studies waarin de patiënten met cerebrovasculaire stoornissen werden uitgesloten<sup>2</sup>.

Volgens de bepalingen van de Amerikaanse FDA en het Europees agentschap voor medicatie (EMA) kan men pas spreken van een klinische respons bij een verbetering op de ADAS-cog/11 van ten minste 4 punten, zonder verslechtering op de CIBIC-plus-schaal én zonder verslechtering op de DAD-schaal. Als we dit toepassen op alle studies met galantamine zullen slechts 5-13% van de patiënten die galantamine nemen er klinisch voordeel uit halen. Een gelijkaardig cijfer vinden we bij donepezil en rivastigmine. Omdat er nog geen studies zijn die galantamine vergelijken met donepezil of rivastigmine is dit een belangrijke vaststelling die niet pleit voor een klinische meerwaarde van galantamine<sup>3</sup>.

De nevenwerkingen, vooral nausea en braken, die werden gerapporteerd in studies met andere cholinesterasemmers vinden we ook hier terug. Eveneens uit deze studie kon men afleiden dat een hogere dosis gepaard gaat met meer nevenwerkingen en uitval. De grootste uitval omwille van nevenwerkingen deed zich voor gedurende de eerste maand, terwijl men in de onderhoudsfase van de behandeling niet meer uitval zag dan in de placebogroep. Dit zou volgens de onderzoekers te wijten zijn aan een te snelle titratie. In een gelijkaardige studie waarin de dosis werd opgedreven over acht weken, zag men gedurende gans de studie geen significant verschil in uitval met placebo<sup>4</sup>.

## BESLUIT

Er is nog onvoldoende onderbouwing om galantamine systematisch voor te schrijven bij patiënten met Alzheimerdementie. Het is nog onduidelijk wat de klinische en maatschappelijke relevantie is van het geringe effect dat in deze ene studie met galantamine werd vastgesteld.

## Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gesponsord door de 'Janssen Research Foundation' (Beerse, België). Eén van de auteurs kreeg financiële steun van de firma Janssen Pharmaceutica, medeontwikkelaar van galantamine.

## Literatuur

1. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
2. Erkinjuntii T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-90.
3. Galantamine, quatrième anticholinestéroraique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Prescrire* 2001;21:574-6.
4. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.



## Hydroxychloroquine

Van Gool W, Weinstein H, Scheltens P, Walstra G. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:455-60.

Duiding: M. De Meyere

### Samenvatting

De auteurs rekruteerden hun patiënten in 'vier geheugenklinieken' in Amsterdam. Voor de diagnose werd gesteund op de criteria van het 'National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Alzheimer's Disease and Related Disorders'. Voor de indeling werd gebruikgemaakt van de CAMDEX-score die vier gradaties onderscheidt: minimale, lichte, matige en ernstige vorm van dementie. Iedere patiënt diende een verzorger te hebben die tegelijkertijd de nodige gegevens scoorde. Van de 190 patiënten die in aanmerking kwamen, werden er uiteindelijk 168 gerandomiseerd: 83 kregen hydroxychloroquine (400 mg bij >65 kg, 200 mg bij <65 kg) en 85 patiënten kregen placebo. Er werden drie meetinstrumenten gebruikt. Met behulp van een 'interview for deterioration in daily life in dementia (IDDD)' werd de progressie van de dementie gemeten. Daarnaast werd

de cognitieve functie gemeten via de ADAS-cog, waarbij vooral het geheugen, de taal en de oriëntatie aan bod kwamen. Het gedrag werd gescoord via de RMBP-checklist, die toelaat de problemen te meten die gebonden zijn aan het geheugen, de stemming en 'descriptieve' gedragingen. Een intention-to-treat analyse werd toegepast. De gemiddelde IDDD-score was ongeveer 11. Noch IDDD, noch ADAS-cog of RMBP gaven verschillen tussen de twee groepen. In beide groepen werden evenveel benzodiazepines, antidepressiva of neuroleptica gebruikt. Merkwaardig is dat het aantal ongewenste nevenwerkingen niet significant verschillend was: in de hydroxychloroquinegroep heeft 24% meer dan één bijwerking versus 18% in de placebogroep. Vijf mensen overleden (6%) in de hydroxychloroquinegroep tegenover twee (2%) in de placebogroep.

### Bespreking

We beginnen met het einde: er werd geen verschil gevonden tussen het effect van hydroxychloroquine en placebo op de evolutie van Alzheimerpatiënten en dit na 18 maanden opvolging. En toch is het boeiend om even verder te lezen: deze studie bevestigt (nogmaals) dat het belangrijk is ook studies te publiceren met een negatief eindresultaat. De onderzoekers hadden nochtans heel wat argumenten om te geloven dat hun studie wel positief zou uitvallen. Reeds jaren is bekend dat endogene inflammatoire processen een rol spelen in de pathogenese van de Alzheimerziekte, onder meer door associatie van cytokines met seniele plaques. In vitro studies tonen aan dat de  $\beta$ -amyloïde proteïnen, die het voornaamste bestanddeel van die plaques uitmaken, de cytokines kunnen stimuleren. Ten slotte wijzen sommige epidemiologische studies op de mogelijkheid dat anti-inflammatoire geneesmiddelen de Alzheimerziekte zouden kunnen voorkomen of afremmen<sup>1,2</sup>.

#### *Zijn de verwachtingen niet ingelost?*

Dit is een methodologisch goed opgezette studie die 18 maanden duurde, en als dusdanig reeds de duur van de meeste andere studies ver overtreft. De auteurs geven zelf toe dat toediening van hydroxychloroquine gedurende meer dan 18 maanden misschien wel tot een resultaat zou leiden. De auteurs bespreken hoe het komt dat hun resultaten niet overeenkomen met de evidentie dat een inflammatoir proces aan de basis ligt van de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

Het verschil tussen de uitkomst van de klinische studies en de epidemiologische studies kan worden verklaard door twee hypothesen. Misschien berust het preventieve effect van NSAID's wel op een ander mechanisme, zoals de remming van het cyclo-oxygenase. De meest voor de hand liggende uitleg lijkt echter dat NSAID's misschien wel effectief zijn om de ziekte van Alzheimer te voorkomen, maar geen effect meer hebben als er een klinische dementie is ingetreden. Daarom pleiten de auteurs ook voor meer studies met NSAID's in de preventie van Alzheimer, maar dan wel met jarenlange toediening. Het besluit van deze studie komt overeen met de negatieve uitkomsten van klinische studies met indometacine, prednisolon en diclofenac gecombineerd met misoprostol bij patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>3-6</sup>. Eén en ander bewijst nogmaals dat we voorzichtig moeten zijn bij het doortrekken van gegevens uit de pathogenese naar klinische studies, en van mogelijke effecten op preventie naar effecten op de klinische evolutie.

**BESLUIT**

Hydroxychloroquine komt voorlopig niet in aanmerking voor de *behandeling* van Alzheimerpatiënten. Verder onderzoek is nodig om te zien of dit product een plaats heeft in de *preventie* van de ziekte van Alzheimer.

**Belangenvermenging/financiering:**

Dit onderzoek werd gefinancierd door het Preventiefonds en de 'Stichting Polikliniek voor Geheugenstoornissen AMC' (Nederland). De firma Sanofi Winthrop leverde de studiemedicatie. Belangenvermenging is niet vermeld.

**Literatuur**

1. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
2. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology* 2000;54:2066-71.
3. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
4. Scharf S, Mander A, Ugoni A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;53:197-201.
5. Warner J, Butler R. Alzheimer's disease. *Clinical Evidence*, 2001;6:693-704.
6. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54:588-93.

**Niet-medicamenteuze benaderingen**

Duiding: M. Roland

Hieronder worden enkele reviews besproken van niet-medicamenteuze behandelingen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Enkel therapieën die in 'gecontroleerde' studies werden onderzocht, zijn hier vermeld. Er bestaat nog een reeks andere therapeutische benaderingen, waarvan het effect niet is aangetoond wegens te kleine aantallen, enkelvoudige case-studies, geen controlegroep, geen randomisatie enzovoort. Deze benaderingen zoals muziektherapie, therapie met de steun van een dier, taaltherapie, lichttherapie en dergelijke worden hier niet besproken.

**Reminiscentietherapie**

Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT. Reminiscence therapy for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

*Reminiscentietherapie* wordt gedefiniëerd als een vocale of stille oproep van vroegere levensgebeurtenissen van een demente patiënt, individueel of in groep. In frequente of ten minste wekelijkse samenkomsten worden de deelnemers uitgenodigd om te spreken over hun vroeger leven met de ondersteuning van foto's, muziek, video's of betekenisvolle voorwerpen. Vanuit de vaststelling dat de herinnering van oude dingen dikwijls als laatste verslechtert bij de ziekte van Alzheimer heeft men afgeleid dat de reminiscentie een communicatiemiddel kan zijn voor personen met een deficiënt geheugen. Men richt zich op de capaciteit die overblijft, zelfs in een gevorderd stadium van de ziekte. In de Cochrane Review worden slechts twee gerandomiseerde gecontroleerde studies met 45 patiënten (!) behouden voor de evaluatie van deze therapie. Men vond geen enkele andere niet-gerandomiseerde studie. In deze twee studies betrof het patiënten van meer dan 55 jaar oud van wie 60% met de diagnose van de ziekte van Alzheimer, cognitieve stoornissen of een organisch cerebraal syndroom volgens de criteria van ICD-10, DSM-IV of aanverwanten. De patiënten moesten aan ten minste acht sessies met vier personen hebben deelgenomen over minimaal twaalf maanden en geëvalueerd zijn door middel van gevalideerde instrumenten voor en na het therapeutisch proces.

**BESLUIT**

Hydroxychloroquine komt voorlopig niet in aanmerking voor de *behandeling* van Alzheimerpatiënten. Verder onderzoek is nodig om te zien of dit product een plaats heeft in de *preventie* van de ziekte van Alzheimer.

**Belangenvermenging/financiering:**

Dit onderzoek werd gefinancierd door het Preventiefonds en de 'Stichting Polikliniek voor Geheugenstoornissen AMC' (Nederland). De firma Sanofi Winthrop leverde de studiemedicatie. Belangenvermenging is niet vermeld.

**Literatuur**

1. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
2. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology* 2000;54:2066-71.
3. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
4. Scharf S, Mander A, Ugoni A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;53:197-201.
5. Warner J, Butler R. Alzheimer's disease. *Clinical Evidence*, 2001;6:693-704.
6. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54:588-93.

**Niet-medicamenteuze benaderingen**

Duiding: M. Roland

Hieronder worden enkele reviews besproken van niet-medicamenteuze behandelingen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Enkel therapieën die in 'gecontroleerde' studies werden onderzocht, zijn hier vermeld. Er bestaat nog een reeks andere therapeutische benaderingen, waarvan het effect niet is aangetoond wegens te kleine aantallen, enkelvoudige case-studies, geen controlegroep, geen randomisatie enzovoort. Deze benaderingen zoals muziektherapie, therapie met de steun van een dier, taaltherapie, lichttherapie en dergelijke worden hier niet besproken.

**Reminiscentietherapie**

Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT. Reminiscence therapy for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

*Reminiscentietherapie* wordt gedefinieerd als een vocale of stille oproep van vroegere levensgebeurtenissen van een demente patiënt, individueel of in groep. In frequente of ten minste wekelijkse samenkomsten worden de deelnemers uitgenodigd om te spreken over hun vroeger leven met de ondersteuning van foto's, muziek, video's of betekenisvolle voorwerpen. Vanuit de vaststelling dat de herinnering van oude dingen dikwijls als laatste verslechtert bij de ziekte van Alzheimer heeft men afgeleid dat de reminiscentie een communicatiemiddel kan zijn voor personen met een deficiënt geheugen. Men richt zich op de capaciteit die overblijft, zelfs in een gevorderd stadium van de ziekte. In de Cochrane Review worden slechts twee gerandomiseerde gecontroleerde studies met 45 patiënten (!) behouden voor de evaluatie van deze therapie. Men vond geen enkele andere niet-gerandomiseerde studie. In deze twee studies betrof het patiënten van meer dan 55 jaar oud van wie 60% met de diagnose van de ziekte van Alzheimer, cognitieve stoornissen of een organisch cerebraal syndroom volgens de criteria van ICD-10, DSM-IV of aanverwanten. De patiënten moesten aan ten minste acht sessies met vier personen hebben deelgenomen over minimaal twaalf maanden en geëvalueerd zijn door middel van gevalideerde instrumenten voor en na het therapeutisch proces.

De reviewers concluderen dat er onvoldoende bewijs is voor een therapeutisch effect van de reminiscentie-therapie om het gebruik hiervan te kunnen aanbevelen. Het is mogelijk dat de potentiële voordelen enkel het resultaat zijn van activiteiten in een gestructureerde groep of aandacht voor de patiënten, aangezien men dikwijls een duidelijk verschil waarneemt tussen de evaluaties van deelnemers en niet-deelnemers aan reminiscentiegroepen.

### **Oriëntering in de realiteit**

Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT. Reality orientation for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

*Oriëntering in de realiteit* wordt beschreven als een techniek om de levenskwaliteit van verwarde bejaarde patiënten te verbeteren ongeacht de oorzaak ervan. Deze therapeutische aanpak bestaat uit de presentatie van materiaal dat zich richt op oriëntatie in tijd, in ruimte en ten opzichte van de sociale omgeving, met als doel dat de verwarde bejaarde patiënt verbetert in de perceptie van zijn omgeving en daardoor misschien in zijn zelfcontrole en zelfbewustzijn. De therapie kan zich afspelen op een continue manier gedurende 24 uur per dag waarbij een gespecialiseerde staf permanent zorgt voor de oppas en de geruststelling van de patiënten. Het kan echter ook worden gegeven in de vorm van 'klassen' die systematisch contact houden met bejaarde patiënten om hen een reeks op de oriëntatie gerichte activiteiten te laten uitvoeren. Een middel dat vrijwel altijd gebruikt wordt tijdens deze klassen is het oriëntatiebord dat de datum, het uur, de plaats, de naam van de deelnemers, het weer, het seizoen, de volgende voorziene maaltijd enzovoort, weergeeft. In de Cochrane Review worden slechts zes RCT's bij 125 patiënten behouden, die de impact van een reeks oriëntatieklassen evalueren (van 30 tot 60 minuten, twee- tot vijfmaal per week, gedurende vier tot twintig weken) op de evolutie van opeenvolgende scores op gevalideerde cognitieve schalen en/ of de evolutie van het gedrag, vergeleken met deze van controlegroepen. De controlegroepen genoten van een reminiscentietherapie, van een socialisatietherapie maar zonder oriënterende groepsactiviteiten, van een bezigheidstherapie, of zelfs van helemaal niets.

Ondanks enkele methodologische tekortkomingen concluderen de reviewers dat er een effect is ten voordele van de oriëntatieklassen, zowel voor de cognitieve als voor de gedragsaspecten. Zij suggereren dat de oriëntatietherapie beschouwd dient te worden als een aparte procedure in het globale zorgplan van demente patiënten, zelfs al is het moeilijk om te weten welke onderdelen van de behandeling effectief zijn en of de resultaten blijven duren. Prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde studies zijn nodig om deze conclusies te bevestigen.

### **Validatietherapie**

Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

*Validatietherapie* is een therapie om te communiceren met bejaarde demente patiënten in elk stadium: desoriëntatie, verwardheid in tijd en ruimte en vegetatieve status<sup>1</sup>. De validatietherapie is gericht op een reeks gedragstechnieken. Het merendeel vloeit voort uit gezond verstand maar Naomi Feil maakte er een homogeen en coherent geheel van, bijvoorbeeld: verwarrende zinnen herformuleren in klare woorden; in geval van twijfel woorden gebruiken die ruimte laten voor dubbelzinnigheid ('men' of 'zij' eerder dan een precieze naam); spreken met een klare stem, traag en gebruikmakend van simpele woorden die geen angst opwekken ('hoe' eerder dan 'waarom'); tijdens de conversaties een nauw visueel contact behouden om het verbaal contact te onderhouden, een vertrouwensrelatie opbouwen en onderhouden, hulpmiddelen gebruiken om het herinneren te bevorderen (muziek, foto's enzovoort). De voordelen van validatietherapie zijn echter niet gedocumenteerd door goed opgezette studies en komen eerder uit empirische waarnemingen<sup>2,3</sup>. De Cochrane reviewers selecteerden uit 84 publicaties slechts twee studies. De 87 patiënten in deze twee RCT's die voor de meta-analyse in aanmerking kwamen waren ouder dan 65 jaar met een duidelijke diagnose van Alzheimer volgens de criteria van ICD-10, DSM-IV of gelijkaardige. Er werd geen enkel statistisch significant verschil gevonden tussen de vele subgroepen.

De reviewers besluiten dat door het geringe aantal goede studies en de onmogelijkheid om een relevante meta-analyse te maken er geen enkele conclusie getrokken kan worden over de effectiviteit van validatietherapie.

### Behandelingen gericht op de omgeving van de patiënt

Hetzij thuis, hetzij in een instelling is de bejaarde demente patiënt dikwijls omringd door mantelzorgers (familie, burens, paramedici). Zelfs al is er in het algemeen een centrale mantelzorger, allen moeten beschouwd worden als verzorgers, onderworpen aan een bijzonder zware fysieke en mentale taak. Los van overtuigend wetenschappelijke bewijs werden een reeks programma's uitgewerkt voor verzorgers. De bedoeling van deze programma's was om ondersteuning te geven, de uitputting en de uitzichtloosheid te vermijden, te (her)motiveren, te helpen om met agressiviteit en het tekort aan erkenning door de patiënten om te gaan, de stress te verminderen, informatie te verstrekken, een specifieke vorming te verzekeren enzovoort. Dit kan individueel toegepast worden, maar ook en vooral in een groepsverband van steun en hulp of educatie en pedagogie<sup>4</sup>. De impact op de ziekte lijkt zeer beperkt, zometijds afwezig, zowel voor de cognitieve als voor de gedragsaspecten<sup>5</sup>. Enkele studies spreken slechts van een vertraging van 12 tot 24 maanden voor plaatsing in een instelling<sup>6</sup>. Enkele gespecialiseerde diensten zijn ter beschikking van de verzorgers (informatie via Internet, telefonische hulp), maar de resultaten hiervan zijn controversieel en dikwijls tegenstrijdig<sup>7</sup>. Evenmin is er bij de patiënt een effect te verwachten van de tijdelijke opvang in externe structuren (dagcentrum, thuisdiensten) die niet altijd het ongenoegen of de mentale uitputting van de verzorgers beperken<sup>8</sup>.

#### BESLUIT

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor de hier besproken niet-medicamenteuze behandelingen voor de ziekte van Alzheimer (reminiscentietherapie, oriëntering in de realiteit en validatietherapie) met het oog op het stabiliseren of verbeteren van de toestand van de patiënt. Ze spelen echter wel een rol in het draaglijker maken van het leven van de patiënt en de personen die nauw bij hem/haar betrokken zijn.

#### Literatuur

1. Feil N. A New Approach to Group Therapy with the senile psychotic aged. In: Gerontological Society, Winter Conference, San Juan, 1972.
2. Scanland SG, Emershaw EL. Reality orientation and validation therapy: Dementia, depression, and functional status. *Journal of Gerontological Nursing* 1993;19:7-11.
3. Buxton. The effects of running a validation therapy group on staff – client interactions in a day centre for the elderly. University of East Anglia PhD, 1996.
4. Brodaty H, Roberts K, Peters K. Quasi-experimental evaluation of an educational model for dementia caregivers. *Int J Geriatric Psychiatry* 1994;9:195-204.
5. Hebert R, Grouard D, Leclerc G, et al. The impact of a support group programme for caregivers on the institutionalisation of demented patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1995;20:129-34.
6. Mittelman M, Ferris S, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 1996;276:1725-31.
7. Brennan P, Moore S, Smyth K. The effects of a special computer network on caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Nurs Res* 1995;44:166-72.
8. Flint A. Effects of respite care on patients with dementia and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 1995;7:506-17.

## Wat zeggen de guidelines over de medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer?

Duiding: S. Van Dyck, E. Vermeire

Een achttal internationale guidelines en de conclusies van Clinical Evidence zijn bestudeerd. Bij de selectie en de bespreking van de guidelines ligt de nadruk op lichte tot matige Alzheimerdementie en op de medicamenteuze behandeling van cognitieve symptomen. Vandaar dat de behandeling van psychische en psychiatrische problemen zoals agitatie en depressie niet is opgenomen.

Van de acht geselecteerde guidelines zijn er vier gepubliceerd vóór het jaar 2000. De NHG-Standaard, maar ook een Britse, een Amerikaanse en de Nieuw-Zeelandse guideline vermelden behandeling met *tacrine*<sup>1-4</sup>. Tacrine is echter in België niet meer verkrijgbaar. Dit product gaf frequent aanleiding tot levertoxiciteit en momenteel zijn andere cholinesterase-inhibitoren beschikbaar.

Voor het bestuderen van de kwaliteit van de guidelines werd gebruikgemaakt van de criteria van de 'UK National Health Service' (<http://www.nhs.uk/nelh>). Tot de kwaliteitscriteria behoren de validiteit van de methode waarmee de richtlijn werd opgesteld, de inhoud (de relevantie en de graad van evidentie van de onderzoeksresultaten) en de toepasbaarheid van de richtlijn<sup>5</sup>.

Informatie hierover kunt u vinden op de website van Minerva ([www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)).

---

De **NHG-Standaard** stelt dat er geen genezing of substantiële afremming van de ziekte van Alzheimer mogelijk is<sup>1</sup>. Het effect van tacrine en donepezil, als remmers van de cognitieve achteruitgang, is klinisch nauwelijks relevant. Een gunstig effect op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven is onvoldoende aangetoond.

De richtlijn van het **North of England Evidence Based Guidelines Development Project** stelt dat tacrine best niet wordt gebruikt door huisartsen wegens gebrek aan evidentie van de effectiviteit van het product (aanbeveling 'grade of recommendation A')<sup>2</sup>. Door gebrek aan evidentie van effectiviteit wordt best geen behandeling met donepezil opgestart door huisartsen ('grade of recommendation A') of verdergezet als de behandeling in een ziekenhuis werd opgestart ('grade of recommendation A').

De **American Psychiatric Association** vindt dat na het grondig afwegen van de voor- en nadelen kan worden overwogen om tacrine of donepezil toe te dienen<sup>3</sup>. Tacrine geeft een lichte verbetering van de cognitieve functies bij een minderheid van de personen met de ziekte van Alzheimer, maar tot 30% van de patiënten verdraagt de medicatie niet (nausea, braken, gestoorde levertesten). Van donepezil is een gelijkaardig effect bekend met overeenkomstige gastro-intestinale klachten. Vermits donepezil niet levertoxisch is, verdient het de voorkeur boven tacrine als eerstelijnsbehandeling.

De guideline van de **New Zealand Guideline Group** vermeldt alleen tacrine<sup>4</sup>. De auteurs stellen dat er geen geneesmiddelen bestaan die de evolutie van de ziekte vertragen of de aftakeling omkeren. Cognitie en kwaliteit van leven zijn niet altijd positief met elkaar gecorreleerd. In de totaalaanpak van patiënten met de ziekte van Alzheimer spelen geneesmiddelen slechts een kleine rol. Cholinesteraseremmers kunnen worden gebruikt door ervaren klinici in overleg met de patiënt, de familie en andere zorgverleners.

De **California Workgroup on Alzheimer's Disease Management** besluit dat het noodzakelijk is om een zorgenplan met duidelijk omschreven doeleinden op te stellen, en alle zes maanden te evalueren<sup>6</sup>. Cholinesteraseremmers kunnen worden gebruikt om de cognitieve achteruitgang te remmen.

Het **Britse National Institute of Clinical Excellence (NICE)** concludeert dat uit de RCT's met donepezil, rivastigmine en galantamine niet duidelijk naar voor komt welke patiënten het meest baat zullen hebben bij het innemen van deze geneesmiddelen<sup>7</sup>. De cholinesteraseremmers hebben na zes maanden een effect met een winst van 1 tot 2 punten op de MMSE-schaal (totaal 30 punten) in vergelijking met een daling van 4 tot 5 punten per jaar met placebo. Deze geneesmiddelen hebben echter geen effect op de levenskwaliteit en hebben behoorlijk wat neveneffecten. Geneesmiddelen kunnen bij de ziekte van Alzheimer slechts worden aangewend in de context van uitgebreide zorgplannen.

Het Nederlandse **College voor Zorgverzekeringen** stelt dat medicamenteuze therapie, bedoeld om het cognitief en algemeen dagelijks functioneren van Alzheimerpatiënten te verbeteren, gezien de thans beschikbare middelen verantwoord is wanneer gedurende een half jaar ten minste stabilisatie van de klinische toestand wordt bereikt<sup>8</sup>. Dit dient dan wel op te wegen tegen de eventuele bijwerkingen. In Nederland is alleen rivastigmine geregistreerd, maar andere geneesmiddelen zullen hier in de toekomst aan worden toegevoegd. Rivastigmine heeft slechts een significant effect bij hoge dosering (6-12 mg/dag). Er bestaan een aantal contra-indicaties om cholinesteraseremmers te gebruiken. Wordt overeenstemming bereikt over behandeling, dan worden verschillende beoordelingsschalen ingevuld (ADL, MMSE, ADAS-cog en NPI, alsook het globaal functioneren). Een vroege evaluatie van de bijwerkingen na drie maanden is belangrijk in verband met het optreden van deshydratie en eetlustvermindering. Alle zes maanden volgt een nieuwe evaluatieronde. Evidente stopcriteria zijn: ernstige of hinderlijke bijwerkingen, dosering van rivastigmine <6 mg/dag, sterke progressie van de ziekte binnen enkele maanden, onvoldoende therapietrouw en een slechte klinische conditie van de patiënt.

De **Practice parameter** besluit dat cholinesteraseremmers kunnen worden gebruikt bij milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer<sup>9</sup>. Van deze behandeling is echter slechts een klein voordeel te verwachten. Voor andere geneesmiddelen is er geen plaats bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Tot slot vat **Clinical Evidence** de huidige wetenschappelijke kennis samen<sup>10</sup>. Uit een systematische review van die studies met een opvolging van maximaal 52 weken blijkt dat donepezil de cognitieve functies verbetert ten opzichte van placebo. Een systematische review van studies met galantamine toont gelijkaardige resultaten. Een review over rivastigmine toont een vergelijkbare klinische effectiviteit, maar met beduidend meer nevenwerkingen. Studies met tacrine over een periode van 3-36 weken geven een verbetering van de cognitieve functies, maar ten koste van zeer veel nevenwerkingen. Van stoffen als selegiline en ginkgo biloba werd telkens in een systematische review een positief effect aangetoond op cognitie, en voor selegiline ook op gedrag en gemoedstoestand. Van andere geneesmiddelen zoals NSAID's, oestrogenen of vitamine E werd geen effect aangetoond in vergelijking met placebo.

## Literatuur

1. Wind AW, Muskens JB, de Bruyne GA, et al. NHG-Standaard Dementie. In: Geijer RMM, Burgers SS, van der Laan J, et al. NHG-Standaarden voor de huisarts I. Elsevier/Bunge 1999:135-43.
2. North of England Evidence Based Guidelines Development Project: Guideline for the primary care management of dementia. *BMJ* 1998;317:802-8.
3. Rabins P, Blacker D, Blond W, et al. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154:S1-S39.
4. New Zealand Guideline Group: Guidelines for the support and management of people with dementia. <http://www.nzgg.org/>
5. Van Dyck S, Wens J, Van den Eynden B, et al. De medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer: een vergelijking van gemakkelijk bereikbare guidelines voor de huisarts [thesis]. Universiteit Antwerpen, juni 2001.
6. California Workgroup on Alzheimer's Disease Management. Guidelines for managing Alzheimer's disease. Part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2002;65:2263-72. (<http://www.guideline.gov/>)
7. National Institute of Clinical Excellence: NICE issues guidance on drugs for Alzheimer's disease. <http://www.nice.org.uk/>
8. College voor Zorgverzekeringen. De ziekte van Alzheimer, diagnostiek en medicamenteuze behandeling. Richtlijnen voor de praktijk. Amstelveen, 28 september 2000. (<http://www.cvz.nl>)
9. Doody RS, Stevens SC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1154-66.
10. Warner S, Butler R. Dementia. *Clinical Evidence* 2002;7:846-66.

## KERNBOODSCHAPPEN



### Aanpak van patiënten met de ziekte van Alzheimer

1. **De huidige beschikbare medicatie voor dementerende patiënten en Alzheimerpatiënten heeft een beperkte klinische relevantie.**

De medicatie kan de ziekte niet genezen maar enkel de evolutie bij sommige patiënten licht afremmen. Een duidelijk effect op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven is niet aangetoond. Er is enkel een minder snelle achteruitgang van de cognitieve functies: 1 à 2 punten op de MMSE-schaal (totaal 30 punten) in vergelijking met een daling van 4 à 5 punten per jaar met placebo. Patiënten hebben zelf geen besef van verbetering. Studies op lange termijn en kosten-batenanalyses ontbreken. Daarbij komt dat slechts een minderheid van de patiënten een verbetering zal vertonen en dat ongewenste bijwerkingen voorkomen bij 30% van de patiënten: na twee jaar is er reeds 90% uitval door gebrek aan effect of door ongewenste bijwerkingen. Het voorkomen van vervroegde plaatsing in een instelling is niet onderbouwd, onder meer omdat een opname niet alleen afhankelijk is van de ernst van de dementie, maar vooral van de aanwezigheid en belastbaarheid van een partner, een sociaal netwerk en de realisatie van de thuiszorg.

2. De huidige medicatie voor dementie biedt **geen uitzicht op kostenbesparing op de tweede lijn**. Integendeel, naast de hoge kosten voor de medicatie zelf zijn er ook de hoge intramurale kosten (multidisciplinair team voor diagnose en evaluatie). De behoefte aan plaatsing zal nauwelijks veranderen.

3. **De huisarts** heeft een heel belangrijke taak in de (case-)detectie en diagnosestelling van dementie. Voor verdere oppuntstelling zal de huisarts doorverwijzen naar een multidisciplinair team, waarin hij/ zij een belangrijke rol dient te krijgen.

4. **De indicatie en de keuze van de medicatie** zullen worden bepaald door het **multidisciplinair team**. Momenteel is tacrine niet meer verantwoord wegens levertoxiciteit. De andere cholinesterase-inhibitoren komen in aanmerking. Bij gebrek aan vergelijkende studies is een keuze op basis van effectiviteit en nevenwerkingen hier moeilijk. De effectiviteit van alle andere medicatie is nog onvoldoende onderbouwd. Enkel patiënten met een lichte tot matige dementie komen in aanmerking voor dergelijke medicatie.

5. In afwachting van meer onderbouwing van specifieke niet-medicamenteuze therapieën (herinnering, oriëntatie in de werkelijkheid) lijken er toch meer aanwijzingen dat het **versterken van de mantelzorg** zinvol is. Naast een rol in de coördinatie, is het de taak van de huisarts om de mantelzorgers te informeren en te begeleiden.

6. Indien men reëel iets wil doen voor de verbetering van de cognitieve functies, het stemmingspatroon en het functioneren van alle bejaarden, dan lijkt het zinvol programma's op te zetten om het **overmatig gebruik van psychofarmaca bij bejaarden terug te schroeven**. Er is vooral onderzoek verricht naar afbouw van benzodiazepines en neuroleptica. Dit verbetert niet alleen de gezondheidstoestand van bejaarden, maar neemt ook ongewenste bijwerkingen en interacties weg en is kostenbesparend.



### De nieuwe kleren van de Europese keizer

In de meeste Europese landen wordt de Alzheimermedicatie terugbetaald. Ook in België is nu een procedure aanvaard.

#### Merkwaardig

Uit de kritische analyse die in dit Minervanummer wordt gebracht, komen gegevens naar voor die wijzen op de **geringe klinische relevantie van deze medicatie en de negatieve kosten-batenbalans**. Dit sluit vrij goed aan bij een recent overzicht in het Tijdschrift voor Geneeskunde <sup>1</sup>.

De besproken farmaca hebben geen invloed op harde eindpunten zoals morbiditeit en mortaliteit. De meeste studies lopen slechts over zes maanden, slechts enkele over één jaar. Over het effect op lange termijn weten we dus niets. Het vastgestelde effect betekent gemiddeld 4 punten verbetering op een 70-punten scorelijst (AD-AS-Cog) met mogelijk een uitstel van plaatsing in een instelling. De patiënt zelf stelde geen verbetering vast in de kwaliteit van leven. Hiertegenover staat dat slechts een minderheid van de patiënten positief reageert op de medicatie, dat heel wat ongewenste bijwerkingen worden gezien zoals levertoxiciteit, gastro-intestinale last en slaapstoornissen, en ten slotte een kostprijs van ongeveer 100 € per maand. Kosten-batenanalyses op lange termijn ontbreken <sup>2</sup>.

Voor de terugbetaling is een procedure voorzien waarbij een multidisciplinair team wordt ingeschakeld en minstens een CT-scan of NMR-scan dient genomen te worden.

**Iedere arts moet oordelen of de kleine kans op geringe winst opweegt tegen de uitgebreide onderzoeken en uitgaven.** Dit kan gebeuren in overleg met de patiënt en/ of familie ('shared decision making').

Ondertussen lijkt het duidelijker dat de **(huis)arts** een belangrijke rol kan spelen in het stellen van de diagnose (kwetsbaarheidconcept) en in het realiseren van een niet-medicamenteuze aanpak vooral door het informeren en begeleiden van de mantelzorgers <sup>3,4</sup>.

#### Merkwaardig toch

dat men zich plots **zo'n zorgen maakt over een minimaal verlies aan cognitieve functie van bejaarden en zoveel energie en geld over heeft voor een gering resultaat.**

België is de koploper in verbruik van **benzodiazepines**; vooral bejaarden zijn de grootste gebruikers. **Neuroleptica** worden gemiddeld aan 5% van de bejaarden voorgeschreven en in RVT's zelfs aan 20%. Het effect van deze twee groepen medicamenten op de onderdrukking van de cognitieve functie is zorgwekkend <sup>5-9</sup>. Recent is door heel wat studies bewezen dat er methodes bestaan om benzodiazepines af te bouwen bij al deze bejaarden <sup>5-7</sup>. Reeds in de jaren '90 stelde men vast dat in 85% van de gevallen bejaarden onterecht een neurolepticum kregen. Ook hier bracht een langzame afbouw een spectaculaire verbetering van de cognitieve functie, de stemming en de motoriek van de bejaarden <sup>8-9</sup>.

**In afwachting van effectievere en minder toxische medicatie tegen Alzheimerdementie kunnen we misschien al beginnen met een meer verantwoord voorschrijven van psychofarmaca en meer bepaald met de systematische afbouw van benzodiazepines en neuroleptica bij bejaarden, zowel in RVT's als in de thuiszorg.**

Het effect hiervan op de cognitieve functie en het gedrag is spectaculair; ongewenste nevenwerkingen verdwijnen als sneeuw voor de zon, de kosten voor medicatie zijn nihil en onderzoeken dienen niet te gebeuren. Hoe komt het toch dat dit zo moeilijk van de grond komt? Misschien is het goed dat de overheid hier ook incentives bedenkt: het positieve effect op de gezondheid van bejaarden is verzekerd en de kosten-batenbalans zal hier duidelijk positiever uitvallen dan het terugbetalen van Alzheimermedicatie.

*M. De Meyere*

## Literatuur

1. Lambert M, Mets T. Nieuwe behandelingsvormen van Alzheimerdementie. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:405-13.
2. Storosum JG, Van Gool WA, Van den Berg Jeths A, Wolff I. Dementie. In: Geneesmiddelen nu en in de toekomst, RIVM. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.
3. De Lepeleire J, Heyrman J. Diagnose en behandeling van dementie in de eerste lijn: nood aan een nieuw concept en een aangepaste procedure. *Huisarts Nu* 2002;31:225-33.
4. Schoenmakers B, Buntinx F, De Lepeleire J, et al. Mantelzorgers van dementerende bejaarden. *Huisarts Nu* 2002;31:296-302.
5. Habraken H, Soenen K, Blondeel L, et al. Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:355-8.
6. Petrovic M, Pevernagie D, Mariman A, et al. Fast withdrawal from benzodiazepines in geriatric patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:759-64.
7. De Meyere M. Benzodiazepines: afbouw in de huisartsenpraktijk. *Tijdschr Geneeskunde* 1993;49:1621-9.
8. Purushottam B, Thapa K, Meadon G, et al. Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:280-6.
9. McShane R, Keene J, Gedling K. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow-up. *BMJ* 1997;314:266.

## Klinimetrische schalen

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)-Cognitive subscale

ADL: Activities of Daily Living (ofwel Katz-schaal)

CAMDEX: Cambridge Mental Disorders Examination in the elderly; Cognitive subscale (CAM-Cog)

CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change-plus

DAD: Disability Assessment for Dementia scale

FAST: Functional Assessment Staging.

FRS: Functional Rating Scale

IADL: Instrumental Activities of Daily Living (ofwel Lawton-schaal)

IDDD: Interview for Deterioration of Daily life in Dementia

MMSE: Mini-Mental State Examination

NPI: NeuroPsychiatric Inventory

PDS: Progressive Deterioration Scale

RMBPC: Revised Memory and Behavioral Problems Checklist

SIB: Severe Impairment Battery

Voor meer uitleg bij deze instrumenten zie: <http://www.minerva-ebm.be>