

Bespreking Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie', vanuit Vlaams oogpunt

P.P. De Deyn

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:143-5)

De Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie', die mede tot stand is gekomen door het programma 'Evidence Based RichtlijnOntwikkeling' (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten, is een lijvige en inspirerende bundel geworden. De richtlijn is bijzonder informatief en alle statements zijn zoveel als mogelijk onderbouwd. Het werk is zeer toegankelijk en is aangenaam om te lezen.

Vlaanderen heeft - voorlopig althans - geen specifieke richtlijnen desbetreffend, hoewel wel kan worden verwezen naar verschillende monografieën en hoofdstukken in boeken die verwijzen naar de Belgische en meer specifiek Vlaamse situatie.^{1,2}

Het is evenwel evident dat richtlijnen per definitie de 'evidence based' realiteit achterna hollen en bijgevolg slechts hulpmiddelen vormen voor goede klinische praktijkvoering. Dit heeft ondermeer te maken met de tijd die verloopt tussen het opstellen van de richtlijnen en de distributie ervan naar de zorgverstrekkers. Het onderzoek in het dementiedomein is immers immens en nagenoeg dagelijks verschijnen nieuwe relevante gegevens met betrekking tot ondermeer diagnostiek en niet-medicamenteuze evenals medicamenteuze behandeling van zowel cognitieve als gedragsmatige problemen bij dementie. Zo werd inmiddels rivastigmine door de EMEA goedgekeurd voor de behandeling van zowel cognitieve als gedragsmatige stoornissen bij dementie bij de ziekte van Parkinson.³ Dit is dan ook een voorbeeld waar de clinicus op gemotiveerde wijze kan afwijken van de richtlijnen.

Met deze nieuwe richtlijn wordt enerzijds een lans gebroken voor een nosologische benadering bij de diagnostiek, hetgeen wij enkel kunnen toejuichen. Anderzijds dient te worden gesteld dat heel wat dogma's - bijvoorbeeld met betrekking tot het feit dat acetylcholinesterase-inhibitoren enkel alzheimerpatiënten zouden helpen - door empirisch onderzoek worden doorprikt. De doeltreffendheid van deze farmaca strekt zich inmiddels uit over een waaier van dementies, gaande van de ziekte van Alzheimer over de ziekte van Alzheimer met een vasculaire component tot dementies met 'Lewy bodies' waaronder dementie bij ziekte van Parkinson en 'diffuse Lewy body disease'.

Het belang van de liquormarkers in de (differentiaal) diagnostiek van dementie werd duidelijk toegelicht in deze richtlijn en mag zeker ook aanleiding geven tot een mentaliteitswijziging in de Vlaamse neurologische centra waar deze parameters (met uitzondering van een aantal expertcentra) slechts sporadisch worden gebruikt.

Zeer terecht stelt de richtlijn eveneens dat de diagnose van een dementiesyndroom niet gelijk staat met wilsonbekwaamheid, hetgeen heel wat praktische implicaties heeft.

De registratie van geneesmiddelen voor de symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer gedurende de voorbije jaren vormt inderdaad een belangrijke ontwikkeling in de zorg voor dementiepatiënten. Deze richtlijn heeft er dan ook voldoende aandacht aan besteed en er een belangrijk hoofdstuk aan gewijd. De werkgroep beperkte zich hierbij tot geneesmiddelen die op 1 januari 2004 in Nederland

Auteur: prof. dr. P.P. De Deyn, neuropsychiater, hoogleraar, diensthoofd Neurologie, Algemeen Ziekenhuis Middelheim, Ziekenhuisnetwerk Antwerpen, Lindendreef 1, B-2020 Antwerpen, België en Laboratorium voor Neurochemie en Gedrag, Instituut Born-Bunge, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, België, e-mailadres: peter.dedeyn@ua.ac.be

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

geregistreerd waren voor ofwel symptomatische behandeling van dementie ofwel behandeling van specifieke syndromen, zoals depressie, agitatie, agressie en psychose. Dit heeft tot gevolg dat een aantal in België geregistreerde producten, zoals donepezil, niet werden besproken.

De werkgroep benadrukt overigens dat wanneer medicamenteuze behandeling wordt toegepast, nadrukkelijk aandacht dient te worden besteed aan de stopregels. Dit is juist voor zover blijkt dat de behandeling niet (meer) effectief is of de eventuele doelwitsymptomen (agitatie, psychose, depressie) zodanig in ernst zijn afgenomen dat kan worden volstaan met niet-medicamenteuze maatregelen. Terugbetalingscriteria houden in België echter helaas te vaak rekening met arbitraire stopregels, zoals een MMSE-score beneden de 10.

De werkgroep stelde overigens dat de atypische antipsychotica een beperkt effect hebben bij de behandeling van dementiegeassocieerde agitatie en agressie maar wel gepaard gingen met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine zou tevens de mortaliteit verhogen. Men heeft het hier uiteraard over toegenomen risico's ten opzichte van placebobehandelde patiëntengroepen, terwijl de vergelijking ook zou dienen te worden gemaakt met patiëntengroepen die behandeld zijn met andere neuro(psycho)farmaca, zoals klassieke antipsychotica, benzodiazepines en anti-epileptica. Overigens gaat de bovenvermelde eerder ongenueerde boodschap voorbij aan het feit dat atypische antipsychotica over het algemeen een gunstiger veiligheidsprofiel hebben - substantieel lager risico op extrapiramidale symptomen, substantieel lager risico op tardieve dyskinesie, minder of geen anticholinerge nevenwerkingen, betere tolerantie bij patiënten met 'Lewy body' dementie en ziekte van Parkinson, minder cognitieve achteruitgang - dan klassieke antipsychotica.⁴

Om het risico op beroerte, dat geassocieerd is met het gebruik van atypische antipsychotica en andere geneesmiddelen die vaak gebruikt worden bij deze aandoening, te evalueren werden twee retrospectieve cohortstudies bij dementiepatiënten uitgevoerd. Herrmann en collegae hebben een retrospectieve populatiegebaseerde cohortstudie uitgevoerd bij patiënten boven de 66 jaar.⁵ Patiënten die behandeld werden met typische antipsychotica (n=1.015) werden vergeleken met degenen die risperidone (n=6.964) en olanzapine (n=3.421) kregen. Schattingen van het relatieve risico op beroerte voor olanzapine en risperidone bedroegen respectievelijk 1,1 (95% BI: 0,5–2,3) en 1,4 (95% BI: 0,7–2,8). De auteurs

kwamen tot de conclusie dat het gebruik van olanzapine en risperidone niet geassocieerd was met een statistisch significante toename van het risico op beroerte in vergelijking met het gebruik van typische antipsychotica. Indien men evenwel zou aannemen dat het relatieve risico op beroerte bij patiënten behandeld met risperidone 1,4 bedroeg, dan zou dit zich vertalen in ongeveer 2 extra beroertes per 1.000 patiënten per jaar.

Gill en medewerkers vergeleken in hun retrospectieve populatiegebaseerde cohortstudie de opname in een ziekenhuis omwille van beroerte bij ouderlingen met dementie die atypische of typische antipsychotica toegediend kregen (17.845 kregen een atypisch en 14.865 kregen een typisch antipsychoticum).⁶ Deelnemers die atypische antipsychotica toegediend kregen, bleken geen significante toename te vertonen in risico op ischemische beroerte in vergelijking met degenen die typische antipsychotica toegediend kregen (relatief risico 1,01 95% BI: 0,81-1,26).

Een recente zeer uitgebreide meta-analyse van placebo-gecontroleerde dubbelblinde studies, die verricht is door Schneider en medewerkers, liet de volgende besluiten toe: 1) atypische antipsychotica zijn mogelijk geassocieerd met een beperkt toegenomen risico op overlijden vergeleken met placebo, 2) de meta-analyse toonde geen verhoogd risico voor alle geëvalueerde antipsychotica op individuele basis, 3) enkel wanneer alle gegevens van alle atypische antipsychotica werden gepoold, was er een marginaal significant effect op mortaliteit, ten nadele van deze farmaca, en 4) gelijkwaardige effecten werden gevonden voor het prototypische klassieke antipsychoticum haloperidol versus placebo.⁷

Hoewel hogere paragrafen een meer realistisch en gefundeerd oordeel formuleren met betrekking tot de relatieve veiligheid van atypische antipsychotica bij de behandeling van dementie, dient het opstarten van deze geneesmiddelen uiteraard te geschieden op individuele basis en dient er rekening te worden gehouden met hun mogelijke nevenwerkingen.

Referenties

1. De Deyn PP. *Dementie – Medisch, psychosociaal, ethisch en preventief*. Mechelen: WoltersKluwer; 2004. ISBN-nummer 90-59284747.
2. De Deyn PP, Engelborghs S, Nagels G. *The practice of dementia care: Belgium*. In: Burns A, editor. *Standards in dementia care*. London: Taylor & Francis Group; 2005. p. 111-20.
3. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. *Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease*. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.

4. Bullock R, Saharan A. Atypical antipsychotics: experience and use in the elderly. *Int J Clin Pract* 2002;56:515-25.

5. Herrmann N, Mamdani M, Pharm D, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1113-5.

6. Gill S, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SL, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of

ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445.

7. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.



blijft de migraineaanval vóór

Productinformatie
bij advertentie
elders in dit blad

samenstelling Omhulde tabletten van 25, 100, 200 mg topiramaat en Sprinkle capsules van 15 en 50 mg topiramaat. **indicaties** Monotherapie (volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar) en adjuvante behandeling van patiënten met partiële aanvallen van epilepsie en/of degeneratieve tonisch-klonische aanvallen. Tweede-lijns behandeling voor migraineprofyaxe (volwassenen). **dosering** Epilepsie: start in de eerste week met 25 mg per dag 's avonds. Verhoog vervolgens met 25 mg per week totdat het gewenste klinische effect is bereikt. De gebruikelijke dagdosis in monotherapie is 100 mg (met als maximum 500 mg) en als adjuvante behandeling 200 tot 400 mg (met als maximum 1000 mg). *Migraineprofyaxe*: starten met 25 mg per dag gedurende één week, vervolgens met tussenpozen van één week verhogen met 25 mg per dag. Aanbevolen dosis is 100 mg/dag, verdeeld over twee innamen per dag. **contra-indicaties** Overgevoeligheid voor bestanddelen van het middel. Zwangerschap (migraineprofyaxe) en het gebruik bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd indien zij geen anticonceptie gebruiken (migraineprofyaxe). **waarschuwingen en bijzondere voorzorgen** De belangrijkste weg voor de eliminatie van onveranderd topiramaat en zijn metaboliëten is via de nieren. De renale eliminatie is afhankelijk van de nierfunctie en is onafhankelijk van de leeftijd. Bij de behandeling van patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Voor migraineprofyaxe geldt een regelmatige controle van het gewicht. Bij sommige patiënten met een predispositie voor nierstenen kunnen nierstenen worden gevormd. Risicofactoren voor nefrolithiasis omvatten het eerder voorkomen van niersteenvorming, een familiale voorgeschiedenis van nefrolithiasis en hypercalciurie. Geen van deze risicofactoren kan evenwel op betrouwbare wijze de vorming van nierstenen bij een behandeling met topiramaat voorspellen. Patiënten die andere geneesmiddelen nemen die tot nefrolithiasis kunnen leiden, kunnen een verhoogd risico vertonen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverstoornis. Acute bijziendheid met secundair geslotenhoekglaucoom is gemeld. Hyperchloremische metabole acidose wordt geassocieerd met de topiramaat-behandeling. Stemningswisselingen en depressie komen vaak voor. Zeldzame gevallen van pogingen tot zelfmoord zijn gemeld. **interacties** De toevoeging van Topamax aan carbamazepine, valproïnezuur of lamotrigine heeft weinig of geen effect op de steady-state plasmaconcentraties. In uitzonderlijke gevallen kan een behandeling met topiramaat en fenytoïne tot een stijging van de plasmaconcentraties van fenytoïne leiden. Bij gelijktijdige behandeling met fenytoïne of carbamazepine daalt de plasmaconcentratie van topiramaat, waarschijnlijk als gevolg van het geïnduceerde metabolisme. De toevoeging of stopzetting van fenytoïne of carbamazepine bij een behandeling met Topamax kan een aanpassing van de dosering van dit laatste middel vereisen. De toevoeging of stopzetting van valproïnezuur of lamotrigine veroorzaakt geen klinisch significante veranderingen in de plasmaconcentraties van topiramaat. Digoxine: als patiënten tegelijk worden behandeld met digoxine en Topamax, moet de serumspiegel zorgvuldig worden gevolgd. Orale contraceptiva: gelijktijdig gebruik met Topamax kan de plasmaklaring voor ethinylestradiol verhogen. Het overschakelen naar een oraal contraceptivum met een hogere dosis ethinylestradiol moet dan worden overwogen. Hydrochloorthiazide verhoogt de opname van topiramaat met ongeveer 30%. Zie voor een volledig overzicht de IB1-tekst van Topamax. **zwangerschap en borstvoeding** Zie IB1-tekst. **rijvaardigheid** Een behandeling met Topamax kan het reactievermogen verminderen. **bijwerkingen** (zeer vaak voorkomend) duizeligheid, vermoeidheid, somnolentie, nervositeit; geheugenproblemen, anorexie, verwardheid, psychomotorische vertraging; ataxie diplopie, paresthesie, abnormaal zicht, moeilijk op woorden kunnen komen; (vaak voorkomend) hoofdpijn, nausea, impotentie, botpijn, allergische reactie; gewichtsverlies; anemie, epistaxis, purpura; apathie, asthenie, depressie, euforie, emotionele labiliteit, verminderde concentratie, agitatie, angst, cognitieve problemen, verminderd libido; afasie, tremor, coördinatiestoornissen, abnormale gang, nystagmus, smaakveranderingen; constipatie; urine-incontinentie; menstruatiestoornissen. Aangezien Topamax in de meeste gevallen samen met andere anti-epileptica werd toegeediend, is het moeilijk na te gaan welke van deze middelen mogelijk verantwoordelijk zijn voor deze bijwerkingen. **verpakking** Omhulde tabletten: alu/alu blisterverpakking in strips à 10 tabletten. Een doos bevat 6 strips, dus 60 tabletten. Sprinkle capsules: ondoorzichtige flacon met verzegelde sluiting. Een flacon bevat 60 capsules. **prijzen** Volgens Z-Index. **vergoeding** Volledige vergoeding. **uitgebreide productinformatie** Op verzoek beschikbaar. Raadpleeg de IB1-tekst alvorens Topamax voor te schrijven. **datum** juni 2005.

JANSSEN-CILAG B.V.

Internet: www.janssen-cilag.nl E-mail: janssen-cilag@jacnl.jnj.com
Telefoon: 0800-242 42 42

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE COPAXONE® 20 MG EN COPAXONE® 20 MG/ML VOORGEVULDE SPIJT

Samenstelling: Copaxone® 20 mg: elke flacon bevat 20 mg glatirameer acetaat. Elke ampul met oplosmiddel bevat water voor injecties. De concentratie na oplossen bedraagt 18 mg glatirameer base per ml. Hulpstof: mannitol. Copaxone® 20 mg/ml voorgevulde spuit: elke voorgevulde spuit bevat 20 mg/ml glatirameeracetaat, overeenkomend met 18 mg/ml glatirameerbase. Hulpstof: mannitol. **Indicatie:** Reductie van de frequentie van het aantal recidieven bij ambulante patiënten (die zonder hulp kunnen lopen) met relapsing-remitting multiple sclerose (MS) gekenmerkt door tenminste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren. **Dosering:** De aanbevolen dosering bij volwassenen is 20 mg, opgelost in 1 ml water voor injecties, toegediend als subcutane injectie eenmaal daags. **Kinderen:** De veiligheid en effectiviteit van glatirameer acetaat bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht. **Bejaarden:** Copaxone® is niet specifiek onderzocht bij ouderen. **Patiënten met nierfunctiestoornissen:** Copaxone® is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **Contra-indicaties:** Bekende ernstige overgevoeligheid voor glatirameer acetaat of voor mannitol. **Zwangerschap.** Waarschuwingen en voorzorgen. De behandeling met Copaxone® dient te worden gestart onder toezicht van een neuroloog of een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS. **Algemeen:** De patiënt dient gewaarschuwd te worden dat er binnen enkele minuten na injectie een post-injectie reactie (vasodilatatie, pijn op de borst, dyspnoe, palpities en/of tachycardie) kan optreden. Eventueel kan symptomatische behandeling worden ingesteld. **Cardiovasculair:** Men dient voorzichtig te zijn met toediening van Copaxone® aan cardiale patiënten. **CNS:** Zeer zelden zijn convulsies gemeld. **Overgevoelighedsreacties:** Ernstige overgevoelighedsreacties kunnen in zeldzame gevallen optreden, adequate behandeling dient te worden ingesteld en de toediening van Copaxone® dient te worden gestaakt. **Nierfunctiestoornissen:** Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. **Interacties:** Er zijn geen studies gedaan naar interacties met andere geneesmiddelen. Op theoretische gronden is een invloed op de distributie van eiwitgebonden stoffen niet uit te sluiten. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er is geen informatie over het gebruik van Copaxone® bij zwangere vrouwen. Dierproeven geven onvoldoende inzicht in eventuele risico's. **Anticonceptie** maatregelen dienen te worden genomen tijdens de behandeling. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van Copaxone® in de moedermelk. **Bijwerkingen:** **Algemene aandoeningen en stoornissen op de injectieplaats:** reacties op de injectieplaats, zich uitend in roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, ontsteking en overgevoeligheid. **Onmiddellijke post-injectie reacties** (hartkloppingen, vasodilatatie, dyspnoe, palpities, tachycardie, pijn op de borst, angst) zijn beschreven. De meeste van deze symptomen zijn van korte aard en verdwijnen spontaan zonder restverschijnselen. **Gastro-intestinaal:** misselijkheid **Huidreacties:** rash, zweten. Zie de geregistreerde productinformatie voor een compleet overzicht. **Verpakking en vergunning:** Copaxone® 20 mg: Verpakkingen van 28 flacons Copaxone®, poeder voor oplossing voor injectie en flacons met oplosmiddel. RVG 26748 Copaxone® 20 mg/ml voorgevulde spuit. Verpakkingen van 28 voorgevulde spuiten RVG 30086 Aftlevering en vergoeding: UR. Copaxone® wordt volledig vergoed, voor prijzen: zie G-Standaard, Augustus 2004. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Voor informatie in Nederland: Teva Pharma B.V. Postbus 552, 2003 RN Haarlem. **Servicedesk:** 023-5147157.

Referenties:

1. Johnson KP et al. *ActaNeurol Scand* 2005;111:42-47.
2. IB-tekst Copaxone®.

TEVA

