

Consensusvergadering

24 november 2005

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

**Het doelmatig gebruik
van geneesmiddelen bij
de behandeling van de-
mentie bij ouderen**

Promotor

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. Verpooten

Secretaris: H. Beyers (RIZIV-INAMI)

Deskundigen: T. Mets, W. Pelemans

Bibliografiegroep: P. Cras, R. Vandenberghe

Jury: M. Hanset, P. De Wit

Leden: M. Boutsen, P. Chevalier, Ch. de Galocsy, H. Proesmans, W. Schrooyen, F. Sumkay, J. Voisey

RIZIV: M. de Falleur, A. De Swaef

Bibliografiegroep

Samenwerkende literatuurgroepen van KU Leuven en de Belgian Dementia Council

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

24 november 2005

Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door de Samenwerkende literatuurgroepen van KU Leuven en de Belgian Dementia Council), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen":

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Patrick De Wit (specialist) Vice-Voorzitter
Michel Hanset (huisarts) Voorzitter
Jacques Marin (huisarts)
Barbara Michiels (huisarts)
Bénédicte Quivron (specialist)
Els Van Moer (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Luc Hutsebaut
Boudewijn Dhaese

Vertegenwoordigers apothekers

Philippe Demoulin
Jan Saevels

Vertegenwoordiger paramedici

Ariane Dillen
Jurn Verschraegen

Vertegenwoordiger publiek

Jules Collier

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes
André De Swaef

Inleiding

Op donderdag 24 november 2005 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen.

Dementie is een verworven globale stoornis van de cognitieve functies. Men schat dat in de westerse wereld 5 % van de mensen boven de 65 jaar lijden aan dementie. Bij 50 tot 60 % van deze patiënten zou de ziekte van Alzheimer aan de basis liggen van de ziekte. Op dit ogenblik is de farmacologische behandeling van dementie enkel gericht op de klinische manifestaties van de ziekte. De meest gebruikte geneesmiddelen om de cognitieve functies te beïnvloeden, zijn de cholinesteraseremmers (donepezil, rivastigmine, galantamine) en memantine. In het jaar 2004 gaf de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging bijna 16,4 miljoen euro uit aan deze producten. Naast de belangrijkheid van de uitgaven, is ook de twijfel over de doelmatigheid van deze geneesmiddelen een beweegreden geweest voor het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen om de behandeling van dementie bij ouderen als onderwerp van deze consensusvergadering te kiezen.

Naast de geneesmiddelen die inwerken op de cognitieve functies, worden in de praktijk ook vaak anti-psychoptica toegediend aan deze personen. Het gebruik van neuroleptica bij dementie maakt daarom ook deel uit van het onderwerp van deze vergadering.

Om de doelmatigheid van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen na te gaan, volstaat het niet om de effecten op het functioneren van de patiënt na te gaan. De verzorging van een demente persoon heeft een enorme impact op de directe omgeving. Wij zullen daarom ook nagaan of het toedienen van deze geneesmiddelen aan de demente bejaarde eveneens de zware taak verlicht van de personen die belast zijn met de verzorging van deze patiënten.

Hoewel de bespreking van de medicamenteuze behandeling van dementie het hoofddoel is van deze vergadering zal ook aandacht besteed worden aan de niet-medicamenteuze aanpak van dementie.

De presentaties van de verschillende deskundigen zullen de verschillende deelaspecten bestrijken die van belang zijn bij de behandeling van dementie bij ouderen: de epidemiologie van deze aandoening en de te verwachten evolutie, de diagnostiek, de verbruikscijfers van de geneesmiddelen voorgeschreven voor deze aandoening, de rol en het relatieve nut van de verschillende behandelingen, zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze, met speciale nadruk op de evidentie voor deze behandeling zoals zij blijkt uit de internationale literatuur.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 24 november 2005. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten, andere studies dan RCT (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de deskundigen.

Niveau van bewijskracht III: Opinies van deskundigen gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van deskundigen.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1

Wat zijn de te verwachten incidentie en prevalentie van de verschillende vormen van dementie bij ouderen?

Vraag 2

Hoe stelt men bij ouderen de diagnose van de verschillende typen van dementie? Wat is de waarde in de dagelijkse praktijk van de diagnostische criteria die gebruikt worden in RCT?

Vraag 3

Vragen i.v.m. cognitief versterkende farmacotherapie bij oudere patiënten met dementie:

- Welke therapieën hebben een aangetoond effect op de cognitie?
- Is er een klinisch waarneembaar gunstig effect? Wat is het effect op de levenskwaliteit? Wat is het effect op de verzorgende?
- Bij welk type van populatie zijn die effecten aangetoond (thuisituatie en ROB/RVT, in functie van de diagnose)?
- Hoe lang is het zinvol deze therapieën verder te zetten en wat zijn eventueel elementen om het gebruik te verlengen?
- Wat zijn de neveneffecten en hoe belangrijk zijn ze?

Vraag 4

Vragen i.v.m. neuroleptica bij oudere patiënten met dementie:

- Wat zijn de indicaties voor het gebruik van neuroleptica?
- Welke zijn de effecten van de neuroleptica? Wat is het effect op de levenskwaliteit? Wat is het effect op de verzorgende?
- Bij welke populaties zijn die effecten aangetoond (thuisituatie en ROB/RVT)?
- Wat is het nut of de meerwaarde van neuroleptica?
- Wat is de meerwaarde van de nieuwere t.o.v. de oudere neuroleptica?
- Wat zijn de neveneffecten en interacties en hoe belangrijk zijn ze?

Vraag 5

Welke geneesmiddelen dienen bij oudere patiënten met dementie vermeden te worden?

Vraag 6

Welke zijn de niet-farmacologische behandelingen? Bestaat er evidentie over?

Vraag 7

Aanbevelingen i.v.m. farmacologische en niet-farmacologische behandelingen? Wat moeten de prioriteiten zijn van de overheid bij de behandeling van dementerende ouderen?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

AAN	American Academy of Neurology
AD	Ziekte van Alzheimer
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life
ADDTC	Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers
ADL-score	Activities of Daily Life – score
AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
AVC	Accident Cérébro-Vasculaire
BEHAVE-AD	Behavioural pathology in Alzheimer's Disease Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
CDR-NH	Clinical Dementia Rating Scale – Nursing Home version
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CGI	Clinical Global Impression scale
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CI	Confidence Interval
CIBIC-plus	Clinician's Interview Based Impression of Change
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CO	Koolstofmonoxide
CVA	CardioVasculair Accident
CYP450	Cytochrome P – 450 enzyme
DCL	Démence à Corps de Lewy
DLB	Dementie met Lewy Bodies
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual 4 th Ed.
EBM	Evidence Based Medicine
EEG	Electro-EncefaloGram
EMEA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ERDA	Epidemiology Research on Dementia in Antwerp
FDA	Food and Drug Administration
GDS-schaal	Global Deterioration Scale
HDL	High Density Lipoproteins
HIV	Humaan Immunodeficiëntie Virus
IADL	Instrumental Activities of Daily Living scale
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDL	Low Density Lipoproteins
L – E	Lichte tot Ernstige vormen
L – M	Lichte tot Matige vormen
M – E	Matig tot Ernstige vormen
MMSE	Mini Mental State Examination
MMT	Mini Mental Test
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerose
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINCDS-AIREN	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'ENseignement
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NPI	NeuroPsychiatric Inventory
NPI-NH	NeuroPsychiatric Inventory – Nursing Home version
NS	Niet Significant
NSAI	Niet-Steroïdale Anti-Inflammatoire geneesmiddelen
PDS	Progressive Deterioration Scale
PET	Positron Emission Tomography
QALY	Quality Adjusted Life Years

RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
ROB	RustOord voor Bejaarden
RVT	Rust- en VerzorgingsTehuis
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
T	Thuisverblijvende patiënten
TCA	TriCyclische Antidepressiva
VD	Vasculaire Dementie
WGO	Wereld Gezondheids Organisatie

5. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 1

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Posologie	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag ²	Jaar
Donepezil	Aricept	5 mg/dag (indien nodig na 1 maand 10mg/dag) in 1 gift	Tabl.	5 mg	28	96,69	5,18	1891
				10 mg	28	96,69	2,59	645
					56	171,52	2,30	838
Rivastigmine	Exelon	3 mg/dag, gedurende minstens twee weken; nadien progressief verhogen tot max. 12 mg/dag; in 2 giften	Caps.	1,5 mg	56	80,19	7,16	2613
				3 mg	56	85,58	3,82	1394
				4,5 mg	56	85,58	2,55	930
				6 mg	56	87,57	1,95	713
Galantamine	Reminyl	8 mg/dag in 2 giften (vertraagde vrijstelling 1 gift) gedurende 4 weken; nadien progressief tot 24mg/dag in 2 giften (vertraagde vrijstelling in 1 gift)	Tabl.	4 mg	56	68,07	4,86	1775
				8 mg	56	93,95	3,36	1225
					112	174,56	3,12	1138
				12 mg	56	103,36	2,46	898
					112	188,00	2,24	817
			Caps. retard.	8 mg	28	68,07	4,86	1775
				16 mg	28	93,95	3,36	1225
					84	255,22	3,04	1109
				24 mg	28	103,36	2,46	898
					84	275,37	3,28	798
Opl. drinkb.	4 mg/ml	100 ml	83,87	3,35	1225			

² Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale posologie

Tabel 1 (vervolg 1)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Posologie	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag ³	Jaar
Memantine	Ebixa	5 mg/dag geleidelijk verhogen tot 20 mg/dag in 2 giften	Tabl.	10 mg	56	95,21	2,13	776
			Opl.	10 mg/g	50 g	86,04	2,15	785
Ginkgo biloba	Memfit	40 – 80 mg; 3/dag	Caps.	60 mg	30	18,50	1,85	675
	Tanakan		Tabl.	40 mg	30	11,47	1,72	628
					90	28,95	1,45	528
			Opl. drinkb.	40 mg/ml	30 ml	11,47	1,72	628
					90 ml	28,95	1,45	528
	Tavonin		40 – 80 mg; 3/dag	Tabl.	40 mg	50	19,09	1,72
	100	33,08				1,49	543	

³ Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale posologie

Tabel 1 (vervolg 2)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Posologie	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag ⁴	Jaar
Haloperidol	Haldol	1 – 6 mg/dag i.m. 50 – 300 mg/4 weken	Tabl.	2 mg	25	4,48	0,31	114
				5 mg	25	10,32	0,29	105
				20 mg	20	21,18	0,25	90
			Drup.	2 mg/ml	15 ml	2,58	0,30	110
					30 ml	4,69	0,27	100
					10 mg/ml	30 ml	21,83	0,25
			Sol. inj.	5 mg/ml	5 x 1 ml	5,35		
			Amp. IM	50 mg/ml	1 x 1 ml	11,36	1,42	518
100 mg/ml	1 x 1 ml	18,18			1,14	415		
150 mg/3ml	1 x 3 ml	26,47			1,10	403		
Risperidon	Risperdal	4 – 6 mg/dag	Tabl	1 mg	6	6,79	5,66	2065
					60	47,00	3,92	1430
				2 mg	20	37,33	4,67	1703
					60	84,48	3,52	1285
				3 mg	20	51,14	4,26	1556
					60	121,89	3,39	1236
	Opl. drinkb.	1 mg/ml	30 ml	30,54	5,09	1858		
			100 ml	72,03	3,60	1315		
	Risperdal Consta	25 – 50 mg/2 weken	Pdr. vr. inj.	25 mg	2 ml	128,78	9,20	3357
				37,5 mg	2 ml	170,46	12,18	4444
50 mg				2 ml	200,24	14,30	5221	
Risperdal Instasolv	4 – 6 mg/dag	Tabl. disp.	1 mg	28	31,99	5,71	2085	
			2 mg	28	54,64	4,88	1781	

⁴ Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale posologie

Tabel 1 (vervolg 3)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Posologie	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)		
							Dag ⁵	Jaar	
Olanzapine	Zyprexa	5 – 10 mg/dag	Tabl.	5 mg	28	67,25	3,60	1315	
				7,5 mg	56	174,65	4,42	1613	
				10 mg	28	125,16	3,35	1224	
	Zyprexa Velotab	5 – 10 mg/dag	Tabl. lyofil.	Pdr. vr. inj.	10 mg	1	7,46		
				5 mg	28	67,25	3,60	1315	
				10 mg	28	125,16	3,35	1224	
Amisulpride	Solian	50 – 800 mg/dag	Tabl.	50 mg	30	18,84	5,34	1948	
				100 mg	60	57,45	4,07	1485	
				200 mg	30	57,45	4,07	1485	
					120	178,07	3,15	1151	
				400 mg	60	178,07	3,15	1151	
			Opl. drinkb.	100 mg/ml	60 ml	57,45	4,07	1485	
Aripiprazol	Abilify	15 – 30 mg/dag	Tabl.	10 mg	28	125,05	10,05	3668	
				15 mg	28	125,05	6,70	2445	
				30 mg	28	114,69	3,88	1415	
Quetiapine	Seroquel ⁶	300 – 450 mg/dag	Tabl.	25 mg	6	6,35	15,88	5794	
				100 mg	60	85,28	5,33	1945	
				200 mg	60	121,89	3,81	1390	
				300 mg	60	178,00	3,71	1354	
Clozapine	Clozapine Bexal	200 – 450 mg/dag	Tabl.	25 mg	30	5,85	2,54	925	
				50 mg	30	8,24	1,79	652	
				100 mg	30	19,40	2,10	767	
	Leponex	200 – 450 mg/dag	Tabl.	25 mg	30	8,35	3,62	1321	
				100 mg	30	29,60	3,21	1170	

⁵ Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale posologie

⁶ Opm: van Seroquel bestaat er ook een 'starterpak' met 10 tabletten (6 x 25 mg; 3 x 100 mg; 1 x 200 mg). Deze verpakking kost 15,84 euro.

6. Definities

Incidentie:⁷

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd:

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie:⁸

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

⁷ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

⁸ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 24 november 2005 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Incidentie en prevalentie van dementie bij ouderen

Opmerking: De jury wenst te benadrukken dat zij tijdens de consensusvergadering onvoldoende precieze informatie gekregen heeft om op deze vraag te antwoorden. Om toch een antwoord te kunnen formuleren heeft zij beroep gedaan op andere bronnen. Tevens stelt de jury vast dat in België de nodige epidemiologische gegevens ontbreken en dat hierover meer onderzoek nodig is.

Het antwoord op deze vraag is niet éénduidig te formuleren, want afhankelijk van een aantal factoren:

- Het is duidelijk dat de classificatie van een persoon als “dement” afhankelijk is van de observator en van de gebruikte methode. De observator kan een epidemioloog zijn die zijn besluit baseert op het resultaat van een batterij testen. Het kan om een clinicus gaan die zich baseert op een klinisch onderzoek. De man in de straat, op zijn beurt, zal zich steunen op de waarneming dat het cognitieve vermogen is aangetast en dat de persoon zorgbehoevend is. In al deze gevallen kan het resultaat (sterk) verschillen.
- Er zijn verschillende vormen van dementie: (Lobo 2000)
 - 50 – 60%: ziekte van Alzheimer
 - 10 – 25%: vasculaire dementie
 - 10 – 20%: mengvormen van de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie
 - 10 – 15%: Lewy Body dementie
 - 10%: frontotemporale dementie.
- Andere oorzaken (zoals een AIDS-infectie, ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, MS, ziekte van Creutzfeld-Jacob, Normal Pressure Hydrocephalus of intoxicatie (alcohol, e.a.)) kunnen leiden tot bepaalde vormen van dementie.
- Door het degeneratieve karakter van dementie is het proces progressief en fluctuerend.

1.1. De incidentie

Gezien de moeilijkheid om de diagnose ondubbelzinnig te stellen is de schatting van het aantal nieuwe gevallen per jaar erg moeilijk. De incidentie is sterk leeftijdsgebonden en neemt toe met de leeftijd. In 1990 is het aandeel personen met dementie in de totale populatie 1%. (IPH)

De schattingen van het aantal personen met dementie (de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie) zijn momenteel slechts zeer ruw en verschillen in Europa van land tot land. In diverse Europese landen, België inbegrepen, zijn nieuwe studies naar de incidentie in voorbereiding of in uitvoering. Op basis van buitenlands onderzoek kan in 1990 de jaarlijkse incidentie van dementie bij personen ouder dan 65 jaar geschat worden op 9 tot 14 per 1.000 inwoners. (STG 1990, Muskens 1991) Men vond voor Nederland een jaarincidentie van ongeveer 10 per 1.000 vrouwen en 8 per 1.000 mannen van 65 jaar en ouder met een sterke toename voor beide geslachten vanaf 75 jaar. (Muskens 1991) In België zou het per jaar gaan om ongeveer 9.500 nieuwe dementerende vrouwen en 4.900 dementerende mannen.

1.2. De prevalentie

Het aantal personen met dementie wordt bepaald door het aantal mensen waarbij de diagnose wordt gesteld en die in leven blijven.

In de Rotterdam-studie was bij de 60 tot 69 jarigen 1 op 150 dementerend, bij de 70 tot 79 jarigen 1 op 20, dit liep op tot 1 op 4 bij de 80 tot 89 jarigen. (Hofman 1991) De prevalentie verdubbelt met iedere toename van de leeftijd met vier jaar. Er moet wel rekening mee gehouden worden dat dementie-testen om verschillende redenen (bijv. slechtziendheid of slechthorendheid) minder goed of niet werken op zeer hoge leeftijd.

Dementie is een van de belangrijkste aandoeningen bij ouderen, niet enkel vanwege de symptomatologie maar eveneens vanwege de prevalentie. Het uitgebreide diagnostische proces leidt ertoe dat prevalentie onderzoek in kleine regio's wordt uitgevoerd en dat de resultaten geëxtrapoleerd worden. Zo werd de prevalentie van dementie in 1991 in België geschat op basis van de ERDA-studie. (Roelands 1994) Het is de enige studie in België die deze prevalentie schatte in de totale bevolking, zowel de geïnstitutionaliseerde als de niet-geïnstitutionaliseerde. Aangezien er tussen de verschillende studies duidelijke verschillen in de raming van milde dementie bestaan, onder andere door problemen met detectie en diagnosestelling, wordt dementie hier gedefinieerd als matige en ernstige dementie.

De prevalentie van matige en ernstige dementie neemt exponentieel toe met de leeftijd en steeg in de Belgische studie respectievelijk bij mannen en vrouwen van 0,6% en 0% in de leeftijdsgroep jonger dan 65 jaar tot 19,7% en 30,3% vanaf de leeftijd van 85 jaar (tabel 1). De leeftijdsspecifieke prevalentie van dementie, vasculaire dementie en ziekte van Alzheimer, zijn vanaf 75 jaar hoger bij vrouwen dan bij mannen en dit voor elke leeftijdsklasse. De prevalentie van dementie (milde dementie inbegrepen) in België kon uit deze studie geschat worden op 9% van de 65-plussers.

Tabel 2: leeftijdsspecifieke prevalentie van dementie in %, Heist-op-den-Berg, België, 1991

Leeftijd	MANNEN		VROUWEN	
	Matig & Ernstig	Totaal	Matig & Ernstig	Totaal
< 65 jaar	0,6	0,6	0	0,6
< 70 jaar	4,2	5,2	3,7	4,9
< 75 jaar	1,3	5,2	6,8	10,1
< 80 jaar	9,3	14,4	13,0	17,9
> 85 jaar	19,7	25,0	30,3	42,1

De ziekte van Alzheimer is verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de gevallen bij mannen en vrouwen. In ongeveer 1 op 3 van de gevallen zijn vasculaire stoornissen (mede)verantwoordelijk. Extrapolerend naar België komt men uit op ongeveer 100.000 personen met een bevestigde dementie, waarvan 2 op 3 een vrouw is. Ongeveer de helft van deze patiënten zou zorgbehoevend zijn, de andere helft heeft problemen die in ernst zullen toenemen, maar deze zijn niet of minder herkenbaar door niet-deskundigen. Bovendien is het moeilijk om dit cijfer objectief in te schatten aangezien recent epidemiologisch onderzoek ontbreekt. (de Lange 2003)

1.3. De toekomst

De grote naoorlogse geboortegolf gaat verouderen en wordt gevolgd door een diep geboortedal. Personen geboren in 1945 worden 65 in 2010. Met een levensverwachting van ongeveer 80 jaar betekent dit dat de grootste golf er aan komt tegen 2025 om een vijftiental jaar aan te houden. Een geringe toename van de levensverwachting heeft grote gevolgen voor het aantal hoogbejaarden met belangrijke gevolgen voor de prevalentie van dementie. De diagnose van dementie verhoogt de kans op overlijden aanzienlijk wat paradoxaal tot gevolg heeft dat door de behandeling het aantal personen met dementie toeneemt.

Door het gecombineerde effect van veroudering en verlengde levensverwachting kan geschat worden dat het aantal personen met dementie tegen 2030 zou kunnen verdubbelen in vergelijking met de huidige situatie.

2. De diagnosestelling van dementie

2.1. De diagnose van dementie

Aangezien de huisarts het best de familiale situatie van de patiënt kent, is deze goed geplaatst om een mogelijk geval van dementie te herkennen. Zijn diagnose dient eventueel bevestigd te worden in een multidisciplinaire setting (een team bestaande uit o.a. een neuroloog, een psychiater, een geriater, een psycholoog en een ergotherapeut). Op deze wijze zal niet alleen de ernst van dementie duidelijk kunnen worden vastgesteld, maar ook de meest waarschijnlijke etiologische diagnose kan worden gesteld. Onderliggende aandoeningen die eventueel in verband kunnen staan met dementie kunnen worden vastgesteld.

Om aan de hand van diagnostische criteria in de klinische praktijk de diagnose te stellen is het noodzakelijk om:

- een grondige anamnese en heteroanamnese te doen;
- de diagnose te stellen van neurologische, psychiatrische en internistische aandoeningen;
- aanvullende testen uit te voeren zoals de MMSE, ADAS-cog, klok-test, NPI, ADL-score, GDS-schaal....

De meest gebruikte methode om de diagnose van dementie te stellen, maakt gebruik van de criteria van de DSM IV.

A. De ontwikkeling van multiple cognitieve problemen worden aangetoond door de volgende elementen:

1. Geheugenproblemen
2. Eén of meer van de volgende cognitieve problemen:
 - (a) afasie
 - (b) apraxie
 - (c) agnosie
 - (d) problemen met de uitvoerende functies

B. De cognitieve problemen van criterium A veroorzaken elk een aanzienlijke beperking van het professioneel of sociaal functioneren en vertegenwoordigen een aanzienlijke achteruitgang ten opzichte van het vroegere functioneringsniveau.

C. Het verloop van de ziekte wordt gekenmerkt door een gradueel begin en een progressieve achteruitgang van de cognitieve functies.

D. De cognitieve problemen worden niet veroorzaakt door een van de volgende oorzaken:

- (1) andere aandoeningen van het central zenuwstelsel die progressieve problemen met het geheugen en de cognitie met zich meebrengen (vb. een cerebrovasculaire aandoening, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington, een subduraal hematoom, hydrocephalie bij 'normale druk', een hersentumor)
- (2) systeemziekten waarvan gekend is dat ze dementia veroorzaken (vb. hypothyroïdie, tekort aan vitamine B12 of foliumzuur, HIV besmetting)
- (3) problemen met toxicomanie

E. De problemen treden niet enkel op tijdens een delirium.

F. De problemen zijn niet te wijten aan andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel zoals depressie of schizofrenie.

2.2. De etiologische diagnose

2.2.1. Diagnostische criteria voor de ziekte van Alzheimer

De **NINCDS-ADRDA criteria** worden het meest gebruikt. Ze hebben een betere anatomisch-klinische correlatie dan de criteria die vroeger werden gebruikt.

Deze nieuwe classificatie geeft drie niveaus aan van diagnostische zekerheid: de waarschijnlijke, de mogelijke en de definitieve of zekere diagnose van de ziekte van Alzheimer.

A. Criteria voor de **waarschijnlijke** diagnose van de ziekte van Alzheimer

- Dementie die is gediagnosticeerd op basis van de klinische gegevens en gedocumenteerd door de MMSE of andere gelijkaardige tests en vervolgens bevestigd door aangepaste neuropsychologische tests.
- Achteruitgang die betrekking heeft op minstens twee cognitieve functies.
- Progressieve achteruitgang van het geheugen en andere cognitieve functies.
- Geen bewustzijnsstoornissen.
- Begin tussen 40 en 90 jaar, meestal na de leeftijd van 65 jaar en de afwezigheid van een systemische aandoening of een hersenaandoening die rechtstreeks of onrechtstreeks de stoornis zou kunnen verklaren.

B. De **waarschijnlijke** diagnose van de ziekte van Alzheimer is gebaseerd op:

- een progressieve achteruitgang van specifieke cognitieve functies (apraxie, agnosie, taalproblemen);
- een verandering in de dagelijkse activiteiten en de gedragschema's;
- een familiale voorgeschiedenis;
- gunstige para-klinische onderzoeken;
- normale EEG en LCR;
- een cerebrale CT-scan die een cerebrale atrofie aantoont met toelichting over de ontwikkeling van de atrofie.

C. Compatibele klinische symptomen na uitsluiting van andere oorzaken van dementie:

- gestage vooruitgang;
- verwante symptomen: depressie, slapeloosheid, incontinentie, delirium, hersenschimmen, hallucinaties, gewichtsverlies, verbale, emotionele of psychische uitbarstingen;
- in een later stadium: hypertonie, myocloniën, gangstoornissen, epileptische aanvallen.

D. Elementen die tegen de **waarschijnlijke** diagnose van de ziekte van Alzheimer pleiten:

- een plots begin;
- focale neurologische tekenen;
- gangstoornissen of epileptische aanvallen in het begin van de ziekte.

E. De **mogelijke** diagnose van de ziekte van Alzheimer wordt vermeld:

- als een atypische vorm van optreden, voorstellen of evolueren bestaat;
- bij aanwezigheid van een tweede systemische of neurologische aandoening die dementie zou kunnen veroorzaken, maar die in dat geval niet wordt beschouwd als veroorzaker van de dementie;
- wanneer een geïsoleerd cognitief gebrek progressief verergerd en wanneer geen andere oorzaak kan worden aangetoond.

F. Criteria voor een **zekere** diagnose van de ziekte van Alzheimer

- De criteria van de waarschijnlijke diagnose van de ziekte van Alzheimer.
- De aanwezigheid van kenmerkende pathologisch-anatomische veranderingen die bij een autopsie of biopsie worden ontdekt.

In de klinische praktijk leveren die criteria moeilijkheden op: ze zijn weinig operationeel en verduidelijken niet hoe een patiënt moet worden geëvalueerd of welke graad van ernst aanvaard moet worden om het criterium toe te kennen. Er is geen plaats voor een nieuwe para-klinische aanpak (specifieke doseringen voor de cerebrospinale vloeistof, NMR, SPECT, PET, ...). Toch verschaft geen enkel paraklinisch onderzoek een vaststaande diagnose.

In de interpretatie van de MMSE die in de criteria wordt aanbevolen, zal men moeten rekening houden met de invloed van de leeftijd (>75 jaar) en met het opleidingsniveau (< 8 schooljaren). (Iverson 1998) De MMSE heeft geen diagnostische functie, maar zal eerder waarnemingen geven over de verschillende cognitieve functies (maar minder interpretaties) en zal de ernst van de cognitieve stoornissen en hun ontwikkeling in de tijd evalueren. Met de test kunnen de licht dementerende patiënten niet van de normale personen worden onderscheiden. Er wordt voorgesteld om aan de MMSE-test een verbale vloetheids-test toe te voegen om de gevoeligheid van de test te verbeteren.

2.2.2. Diagnostische criteria voor de vasculaire dementie

De groep van vasculaire dementies bevat heterogene categorieën van zieken die aan significante cerebro-vasculaire aandoeningen leiden. Bij die classificatie zijn de gevallen die aan verstikking, ademhalingsinsufficiëntie of CO-intoxicatie zijn toe te schrijven, niet inbegrepen.

Er zijn 5 heterogene groepen van patiënten:

1. de dementies door multiple infarcten;
2. de dementies die aan een infarct zijn gelinkt in een strategisch territorium;
3. de toestanden die gekoppeld zijn aan een aandoening van de kleine bloedvaten:
 - lacunaire syndromen,
 - diffuse aandoening van de periventriculaire witte stof;
4. de hypoperfusie;
5. de bloedingen.

De Hachinsky-schaal wordt tegenwoordig niet meer gebruikt. De meest gebruikte criteria zijn de **NINCDS-AIREN criteria** die in 1993 zijn gepubliceerd. (Roman 1993)

Daarvoor moeten de drie voornaamste elementen aanwezig zijn:

- de patiënt moet aan een erkende vorm van dementie leiden;
- hij moet aan een cerebro-vasculaire aandoeningen leiden die significant is door de klinische voorgeschiedenis of door het (para)klinische onderzoek;
- de beide stoornissen moeten met elkaar in verband staan.

De classificatie deelt de zieken in verschillende categorieën in: waarschijnlijke, mogelijke en zekere vasculaire dementie.

De aanwezigheid van een dementie die wordt gedefinieerd door een achteruitgang van het geheugen en van minstens twee andere cognitieve domeinen, voldoende om met de ADL te interfereren.

De ziektes met verandering van het bewustzijn, het delirium, een ernstige afasie, een psychose en grote zintuigstoornissen zijn uitgesloten.

A. Waarschijnlijke vasculaire dementie: alle volgende elementen:

- cerebro-vasculaire aandoening met focale neurologische tekenen op het onderzoek en pertinente tekenen van een vasculair accident op de scan of NMR.
- een verband tussen de dementie en de cerebro-vasculaire aandoening die zich uit doordat het begin van de dementie in de drie weken die het CVA volgen, plaatsvindt;
- een plotse achteruitgang van de cognitieve functies;
- een veranderlijke evolutie in het trappenlopen.

B. De elementen die overeenstemmen met de diagnose van **waarschijnlijke** vasculaire dementie zijn:

- vroegtijdige gangstoornissen (kleine passen nemen);
- een voorgeschiedenis van onstabielheid of niet-uitgelokte vallen;
- vroegtijdige urinaire incontinentie;
- een pseudobulbair verlamming;

- persoonlijkheids- of stemmingsveranderingen.
- C. De diagnose van **mogelijke** vasculaire dementie kan worden vermeld bij aanwezigheid van een vorm van dementie en van focale neurologische tekenen wanneer:
- geen radiologisch onderzoek beschikbaar is;
 - er geen duidelijk tijdsverband is tussen de CVA en de dementie;
 - de stoornissen een verraderlijk begin en een wisselende evolutie kennen met aanwezigheid van een cerebro-vasculaire aandoening.
- D. De elementen waarmee de diagnose in twijfel kan worden getrokken, zijn:
- vroegtijdige geheugenstoornissen met een progressieve achteruitgang waarbij er geen focale neurologische tekenen en geen vasculaire letsels op de beeldvorming te zien zijn.

2.2.3. Diagnostische criteria voor de gemengde dementie

De gemengde dementie, waarbij tegelijk degeneratieve en vasculaire letsels optreden, is sinds 1962 beschreven.

Er bestaat momenteel geen consensus over het concept van de gemengde dementie zelf. Dat komt tot uiting in de diversiteit van de gebruikte diagnostische criteria. (Zekri 2005)

2.2.4. Diagnostische criteria voor Lewy Body dementie

De Lewy Body dementie is de vierde oorzaak van dementie. Haar prevalentie bij de patiënten die aan dementie leiden, varieert van 0 tot 26,3%, afhankelijk van de epidemiologische studies. Haar incidentie zou 0,1% per jaar bedragen bij de algemene bevolking en 3,2% per jaar bij alle nieuwe gevallen van dementie.

De klinische criteria voor de Lewy Body dementie volgens McKeith zijn in 1996 gepubliceerd en bevatten vier elementen: (McKeith 1996)

1. Een hoofdkenmerk:

De aanwezigheid van een cognitieve achteruitgang met een amplitude die voldoende is om met een normale sociale of professionele werking te interfereren. Een tijdelijke of blijvende achteruitgang van het geheugen treedt niet noodzakelijk op in de vroege stadia, maar wordt gewoonlijk duidelijk tijdens de ontwikkeling. De gebreken bij de tests in verband met aandacht, de fronto-subcorticale functies of het vermogen van het ruimtelijke inzicht kunnen in het bijzonder op de voorgrond treden.

2. De aanwezigheid van minstens twee van de drie hoofdkenmerken is vereist voor de diagnose van waarschijnlijke DLB. De aanwezigheid van minstens één hoofdkenmerk is nodig voor de diagnose van mogelijke DLB:

- het cognitief functioneren is fluctuerend, met schommelingen in de aandacht en de alertheid;
- terugkerende visuele hallucinaties, die typisch erg precies en gedetailleerd zijn;
- ongecontroleerde motorische kenmerken van de ziekte van Parkinson.

3. De aanwezigheid van symptomen die de diagnose ondersteunen:

- herhaald vallen,
- syncopen,
- kort bewustzijnsverlies,
- gevoeligheid voor neuroleptica,
- gesystematiseerde waanbeelden,
- andere hallucinaties dan visuele.

4. De aanwezigheid van elementen die de diagnose minder waarschijnlijk maken:

- een CVA die is aangetoond door neurologische tekenen of door medische beeldvorming;

- de aanwezigheid van een andere fysische of cerebrale aandoening die voldoende is om het klinische beeld te verklaren.

De reproduceerbaarheid van de criteria is uitstekend ($K = 0,80$). De reproduceerbaarheid is goed voor de criteria hallucinaties en tekenen van de ziekte van Parkinson, maar minder goed voor de schommelingen. Volgens retrospectieve pathologisch-anatomische studies bedraagt de gevoeligheid van de test om de ziekte te ontdekken ongeveer 54%, wat zwak is. De specificiteit bedraagt echter ongeveer 90%. (Geser 2000) Deze criteria zijn dus goed om de diagnose te bevestigen in een populatie van dementerende patiënten (weinig fout-positieve gevallen) maar hebben wel te maken met een hoog aantal fout-negatieve gevallen, wat het minder operationeel maakt bij screening.

De MMSE kan de aanwezigheid van cognitieve stoornissen bevestigen, maar kan DLB niet van een andere vorm van dementie onderscheiden. Andere, meer specifieke tests zoals de Trail Marking Test, de tests voor verbale vlothed, de CERAD-afbeeldingen en de kloktest worden aanbevolen.

2.3. Besluit

In de klinische praktijk zijn de meest gebruikte criteria de NINCDS-ADRDA criteria voor de ziekte van Alzheimer, de NINCDS-AIREN criteria voor de vasculaire dementie en de criteria van McKeith voor de Lewy Body dementie. Men beschikt niet over criteria die voldoende gevalideerd zijn om de gemengde dementie op te sporen. Wij raden aan om voorzichtig te zijn bij het gebruik van de MMSE om de ernst en de ontwikkeling van de stoornissen te evalueren.

De diagnose van dementie en de etiologische diagnose zijn complexe processen. Een multidisciplinaire benadering waarbij tijd beschikbaar is voor testen en hertesten van de cognitieve functies alsook observatie van het gedrag is noodzakelijk om een bruikbare en correcte diagnose te bekomen. Ook in de opvolging is deze benadering aangewezen.

Aanbeveling: ontwikkeling van een klinisch pad en een geheugenkliniek eventueel geïntegreerd in een geriatriesch dagziekenhuis.

3. Cognitief versterkende farmacotherapie

3.1. Welke therapieën hebben een aangetoond effect op de cognitie?

Donepezil, rivastigmine, galantamine en memantine (als add-on therapie bij donepezil) hebben een effect op de cognitie. De meting van dit effect gebeurde door middel van de ADAS-cog test. (Perras 2005, Ritchie 2004)

Voor piracetam (Waegemans 2002) en co-dergocrine mesylaate (Schneider 1994) werd geen effect op de cognitie aangetoond.

Het is op dit moment nog niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van Ginkgo biloba op de cognitie aangezien goed uitgevoerde studies nog ontbreken. (Birks 2002). Voor de andere oorzaken van dementie is er momenteel onvoldoende bewijskracht om het gebruik van ginkgo aan te bevelen. (RIZIV 2005)

3.2. Is er een klinisch waarneembaar gunstig effect?

Het ontbreken van een afdoende definitie van wat een klinisch waarneembaar gunstig effect is, maakt het beantwoorden van deze vraag moeilijk. Enkel de FDA en het EMEA hebben dit begrip gedefinieerd.

Het definiëren van een effectieve symptomatische behandeling van licht tot matig gevorderde dementie gebeurt op grond van 3 criteria:

1. Cognitief eindpunt: verbetering van de cognitieve functie (operationeel minstens 4 punten op de ADAS-cog schaal).
2. Globaal eindpunt: globale klinische waarneembare verbetering of stabilisatie vastgesteld op grond van een klinische evaluatie van de patiënt en interview met de zorgverlener (bijv. CGIC of CIBIC-plus, score 1 – 4).
3. Functioneel eindpunt: verbetering of stabilisatie van de activiteiten van het dagelijkse leven (bijv. IADL, PDS).

Eén primair eindpunt dient cognitief te zijn, het tweede eindpunt dient de klinische relevantie van het cognitieve aspect te weerspiegelen (globaal of functioneel eindpunt). Beide primaire eindpunten moeten significant zijn. Is dit het geval dan moet de respons geëvalueerd worden in de individuele patiënten en het effect van de behandeling geïllustreerd worden in termen van de proportie van de patiënten die een betekenisvol voordeel (respons) bewaarden. (Vandenbergh 2005)

Daarbij komt nog dat dit effect moeilijk objectief te meten is. Bepaalde instrumenten (ADAS-cog, CGIC, CIBIC-plus, ...) kunnen bijdragen tot het meten van het effect, maar men moet steeds voor ogen houden dat deze slechts een deel van de werkelijkheid reflecteren.

3.2.1. Bij licht tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer bij thuisverblijvende patiënten

Donepezil: Bij personen met milde, matige en ernstige vormen van Alzheimer dementie die behandeld werden gedurende 12, 24 en 52 weken, veroorzaakt 10 mg donepezil in een dosis van 10 mg per dag een verbetering van de cognitieve functies, van gemiddeld -2,9 punten (CI: -3,6 - -2,2). In dubbel blind onderzoek beoordeelden klinici de globale klinische toestand positiever bij de behandelde patiënten. Er was ook een gunstig effect van de behandeling op metingen van de activiteiten van het dagelijkse leven en van het gedrag. De voordelen van 10mg per dag waren minimaal ten opzichte van 5 mg per dag, een groter aantal drop-outs bij 10 mg per dag kan dit resultaat beïnvloed hebben. (Birks 2005) (**niveau Ia**)

Galantamine: De resultaten van deze studie suggereren dat een dosis van 16 mg per dag en meer, de cognitieve functies verbeteren en het globale functioneren eerder verbeteren of stabiliseren gedurende ten minste 6 maanden. Deze bevindingen gaan over patiënten met een mild of een matig cognitief disfunctioneren. Er is slechts beperkte informatie over de verbetering van de activiteiten van het dagelijkse leven en van het gedrag. De duurtijd van het resultaat is ongekend evenals de vereiste duurtijd van een behandeling. (Loy 2005) (**niveau la**)

Rivastigmine: in hoge dosissen (6 - 12 mg per dag) geeft het een beperkt maar significant verschil op cognitieve functionele en globale parameters. De lage dosis heeft enkel een effect op de ADAS-cog test. (RIZIV 2005) (Birks 2000) (**niveau la**)

Memantine: geen gegevens beschikbaar.

3.2.2. Bij matig tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer bij thuisverblijvende patiënten

Donepezil: één studie, uitgevoerd met een dosis van 10 mg, toonde een gunstig effect op de CIBIC-plus aan. (**niveau lb**) (Feldman 2001)

Galantamine: geen studies voorhanden.

Rivastigmine: geen studies voorhanden.

Memantine: er werd één studie uitgevoerd in combinatie met donepezil. Er was een significant effect op de CIBIC-plus ten opzichte van donepezil in monotherapie. (**niveau lb**) (Sastre 2005)

3.2.3. Bij licht tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Donepezil: er werd slecht één studie weerhouden. Deze toonde een niet significant effect aan op NPI en een significant effect op CDR-NH. (Tariot 2001)

Galantamine: geen studies voorhanden.

Rivastigmine: geen studies voorhanden.

Memantine: geen studies voorhanden.

3.2.4. Andere vormen van dementie

Vasculaire dementie

Donepezil: vermoedelijke vorm: geen significant effect op CIBIC-plus aangetoond, er werd wel een significant effect op de ADAS-cog aangetoond.
waarschijnlijke vorm: hier is het effect onduidelijk. (Black 2003, Wilkinson 2003)

Galantamine: een subgroepanalyse toonde een effect aan op de gemengde vorm met de ziekte van Alzheimer, maar niet bij primaire vasculaire dementie.

Rivastigmine: geen studies voorhanden.

Memantine: een klinische significante verbetering werd niet aangetoond (CIBIC-plus), er werd enkel minder cognitieve achteruitgang vastgesteld (ADAS-cog). (Orgogozo 2002, Wilcock 2002)

Lewy Body dementie

Donepezil: geen studies voorhanden.

Galantamine: geen studies voorhanden.

Rivastigmine: er is een gedeeltelijk bewijs voorhanden dat rivastigmine een effect heeft bij deze vorm van dementie. (Opmerking: de studie die dit aantoont heeft volgens de Cochrane-collaboration bepaalde methodologische tekortkomingen, zo blijkt de uitgevoerde statistische analyse niet correct te zijn uitgevoerd.) (McKeith 2000)

Memantine: geen studies voorhanden.

Dementie ten gevolge van Parkinson

Donepezil: geen studies voorhanden.

Galantamine: geen studies voorhanden.

Rivastigmine: één studie toont een discrete marginale verbetering op de ADAS-cog, maar niet overtuigend op de CGIC.

Memantine: geen studies voorhanden.

3.3. Wat is het effect op de levenskwaliteit?

Enkel de studies uitgevoerd met donepezil onderzochten dit aspect. De dosis van 10 mg toonde geen significant effect aan. De dosis van 5 mg toonde een effect aan op de levenskwaliteit van de patiënt (Rogers 1996, Burns 1999), er kon echter geen significant effect op de levenskwaliteit van de verzorgende vastgesteld worden. (Rogers 1996)

Er werden wat dit aspect betreft geen studies uitgevoerd met galantamine, rivastigmine of memantine.

3.4. Wat is het effect op de mantelzorg?

Eén studie uitgevoerd gedurende 24 weken met donepezil 10 mg bij 292 patiënten met de ziekte van Alzheimer in een vergevorderd stadium toonde een vermindering van de zorgtijd met 52,4 minuten per dag aan. (Feldman 2003)

Er werden wat dit aspect betreft geen studies uitgevoerd met galantamine, rivastigmine of memantine.

3.5. Bij welk type van populatie zijn deze effecten aangetoond?

De meeste studies werden uitgevoerd bij thuisverblijvende patiënten. Het is dan ook zeer moeilijk om een uitspraak te doen over het effect van deze geneesmiddelen bij andere dan thuisverblijvende patiënten.

3.6. Hoelang is het zinvol deze therapieën verder te zetten en wat zijn eventueel argumenten om het gebruik te verlengen?

De duur van de meeste studies is beperkt tot 24 weken. Op basis hiervan is het onmogelijk om een uitspraak te doen over effect op lange termijn van een behandeling met deze geneesmiddelen en over de wenselijkheid om de behandelingen gedurende een langere termijn verder te zetten.

3.7. Wat zijn de nevenwerkingen?

Zie bijlage (Perras 2005)

4. Neuroleptica

Voordat neuroleptica worden voorgeschreven is het noodzakelijk om de volgende etiologieën uit te sluiten:

- de stressfactoren uit de omgeving;
- de somatische ziekten;
- de iatrogene aandoeningen.

4.1. Welke zijn de indicaties voor het gebruik van neuroleptica?

In de gewone praktijk zijn neuroleptica een grote hulp bij de behandeling van gedragsstoornissen van dementerende patiënten.

De toediening ervan moet worden beperkt tot de ernstige stoornissen, in het bijzonder agressiviteit, hallucinatorische en paranoïde deliria.

Ze zijn niet aangewezen bij eenvoudige desoriëntatie, niet-gecompliceerde verwarring of poriomanie overdag.

Over het gebruik van een neurolepticum moet altijd worden nagedacht, want er zijn altijd nevenwerkingen. Het is dus belangrijk dat men een beroep doet op alle niet-medicamenteuze middelen voordat men neuroleptica voorschrijft: met die middelen kan op het niveau van de patiënt (sociaal contact, zintuiglijke prikkelingen), van de zorgverlener (opleiding en steun) en van de werkelijke omgeving (kalme sfeer waar poriomanie is toegestaan) worden ingegrepen.

De American Academy of Neurology richtlijnen stellen dan ook dat neuroleptica kunnen gebruikt worden bij personen met dementie als de aanpassing van de omgeving als interventie faalt (standaard). De AAN richtlijnen geven de bewijskracht van de bestaande gegevens met betrekking tot het gebruik van traditionele en atypische neuroleptica bij agitatie en psychose in dementie een niveau van klasse I mee, ondanks het feit dat de meeste studies aantonen dat vooral een verbetering wordt bekomen op de agressie en minder op de agitatie en ondanks het feit dat meerdere studies hun primaire eindpunten missen.

Het NICE heeft geen richtlijnen over het gebruik van typische en atypische neuroleptica bij dementie gepubliceerd.

De AAN vindt weinig of geen evidentie voor het gebruik van anti-epileptica, benzodiazepines, antihistaminica en SSRI in de behandeling van deze gedragsveranderingen. Voor depressie als symptoom zijn de SSRI wel aangewezen en bestaat er evidentie dat zij beter verdragen worden dan de klassieke antidepressiva zoals amitriptyline.

4.2. Wat zijn de effecten van de neuroleptica?

4.2.1. Haloperidol

Eén meta-analyse toonde geen verschil aan tussen haloperidol en placebo in de behandeling van acute agitatie bij dementie. Er was enkel een effect op de agressie maar niet op de andere elementen van de agitatie. De auteurs besluiten dat haloperidol nuttig kan zijn bij de behandeling van agressie bij dementie, maar niet voor andere symptomen en gedragsveranderingen. Zij besluiten eveneens dat haloperidol niet routinematig mag gebruikt worden bij de behandeling van geagiteerde personen met dementie. Indien toch haloperidol moet toegediend worden, moet de dosis lager liggen dan 2 mg en moet de behandeling aangepast worden aan de individuele patiënt. (Lonergan 2001)

4.2.2. Risperidon

Risperidon is een zogenaamd atypisch neurolepticum. De interesse voor deze klasse voor gebruik bij psychiatrische en gedragsstoornissen bij dementie is een gevolg van een lagere incidentie van extrapyramidale nevenwerkingen in vergelijking met de klassieke neuroleptica.

De oorspronkelijke studies en meta-analyses wijzen op een gunstig effect van risperidon op agressie bij demente ouderen. Andere aspecten van gedragsstoornissen reageren minder op de behandeling. Er zijn aanwijzingen dat deze effecten eveneens optreden bij een behandeling met dosissen lager dan 2 mg wat eveneens een gunstig effect heeft op de extrapyramidale stoornissen.

4.2.3. Olanzapine

Er zijn weinig dubbelblinde gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies met olanzapine bij dementie. De evidentie voor het gebruik van olanzapine in een dosis van 5 tot 10 mg per dag bij agitatie, agressie, hallucinaties en wanen in het kader van dementie bereikt een **niveau Ib** bij geïnstitutionaliseerde patiënten. De evidentie voor ambulante patiënten ontbreekt op dit moment. (RIZIV 2005)

4.2.4. Amisulpride en aripiprazol

Dit zijn recent geïntroduceerde atypische neuroleptica waarvan het werkingsmechanisme schijnbaar verschilt van de typische en andere atypische neuroleptica. Uit vergelijkende studies met risperidon en olanzapine blijkt dat hun effect nagenoeg vergelijkbaar is.

Wegens een gebrek aan studies is er momenteel nog geen evidentie over het gebruik van deze geneesmiddelen bij agitatie en psychose in dementie.

4.2.5. Quetiapine

Er is slechts één RCT gepubliceerd die het effect van quetiapine bij de ziekte van Alzheimer onderzocht. De studie kon geen significant effect aantonen van quetiapine of rivastigmine bepalen in de behandeling van agitatie bij geïnstitutionaliseerde personen met dementie ten opzichte van placebo. Quetiapine werd omwille van de anticholinerge werking geassocieerd met een grotere achteruitgang in de cognitieve functies in vergelijking met placebo. (Ballard 2005)

4.2.6. Clozapine

Er zijn tot op heden geen RCT uitgevoerd met clozapine bij dementie.

4.3. Wat is het effect op de levenskwaliteit?

De jury beschikt over te weinig gegevens om op deze vraag te antwoorden.

4.4. Wat is het effect op de mantelzorg?

Er zijn hierover geen gegevens beschikbaar.

4.5. Bij welk type van populatie zijn deze effecten aangetoond?

4.5.1. Haloperidol

De meeste studies werden uitgevoerd bij geïnstitutionaliseerde patiënten. Slechts enkele studies betreffen ambulante patiënten. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat gedragsstoornissen vooral optreden bij personen met matige tot ernstige dementie.

Bij opgenomen patiënten heeft haloperidol vooral een effect op de agressie. (**niveau Ia**) De vraag blijft of dit besluit veralgemeend mag worden naar het geheel van gedragsstoornissen die optreden bij dementie of deze resultaten gelden voor zowel geïnstitutionaliseerde als voor ambulante patiënten, vooral als men rekening houdt met de invloed van de omgeving op gedragsstoornissen.

4.5.2. Risperidon

De meeste studies werden uitgevoerd bij geïnstitutionaliseerde patiënten met ernstige vormen van dementie in zijn verschillende vormen.

4.5.3. Olanzapine

De enige studie werd uitgevoerd bij geïnstitutionaliseerde patiënten met de ernstige vorm van AD.

4.5.4. Amisulpride, aripiprazol, quetiapine en clozapine

Er zijn geen studies uitgevoerd met amisulpride en clozapine bij patiënten met dementie.

Voor aripiprazol voor de behandeling van psychosen bij AD is één abstract in een review voorhouden. Het effect van de behandeling is inconclusief, maar de tolerantie is goed. (Tariot 2004)

Een RCT onderzocht het gebruik van quetiapine bij klinisch vermoedelijke AD en kon geen significant verschil aantonen. (Ballard 2005)

4.6. Wat is het nut of de meerwaarde van neuroleptica?

Neuroleptica hebben een plaats in de behandeling van agressie en andere destructieve gedragsstoornissen die kunnen optreden bij personen met dementie. Hoewel dit niet specifiek onderzocht werd, kunnen zij de levenskwaliteit zowel van de patiënt als van de verzorgende verhogen.

4.7. Wat is de meerwaarde van de nieuwere ten opzichte van de oudere neuroleptica?

De analyse en de vergelijking van de verschillende studies met atypische neuroleptica is een complex gegeven, omwille van het gebruik van verschillende schalen en verschillende eindpunten.

De meest gebruikte schaal voor gedragsstoornissen bij de ziekte van Alzheimer (BEHAVE-AD) is een 25 itemschaal die een aantal gedragskenmerken scoort in zeven clusters: paranoïde en andere waanideeën, hallucinaties, motorische onrust, agressiviteit, stoornissen van het dag-nachtritme, affectieve symptomen en angsten en fobieën, gescoord op een 4 puntenschaal met oplopende ernst. Andere schalen zijn de CMAI, de NPI-NH, de BRPS en de CGI. Hoewel er een goede correlatie lijkt te bestaan tussen deze verschillende schalen onderling wordt de vergelijkbaarheid van de studies toch beperkt door de keuze van verschillende eindpunten.

Een tweede element van complexiteit is de beoordeling van de klinische respons waarbij in sommige studies de proportie van patiënten die een vermindering van meer dan 30% op de BEHAVE-AD schaal berekend werd waar in andere studies een 50% vermindering werd gebruikt. Bovendien vermelden de studies vaak de verandering in de subschalen samen met de verandering in de totale score, bijv. de agressiviteit subschaal van de BEHAVE-AD.

De drop-out frequentie in alle studies is vrij hoog en varieert tussen en 3 en 35%, terwijl het optreden van neveneffecten zeer frequent is (>75%).

Er zijn geen vergelijkende studies van de atypische neuroleptica onderling.

Hun mogelijke meerwaarde ligt in het feit dat zij minder extrapyramidale nevenwerkingen hebben dan de klassieke neuroleptica.

In ieder geval zijn er nog meer studies nodig om de plaats van de atypische neuroleptica in de behandeling van BPSD bij dementie te bepalen.

4.8. Wat zijn de neveneffecten en interacties? Hoe belangrijk zijn ze?

Neuroleptica hebben volgende mogelijke neveneffecten:

- verlenging van het QT-interval in combinatie CYP450-remmers;
- verhoogd risico op CVA;
- verhoogd risico op orthostatische hypertensie;
- metabole problemen: gewichtstoename, diabetes en dyslipidemie;
- verminderde cognitie, dit is bij de atypische neuroleptica minder uitgesproken.
- acute dystonie, onderdrukking van de ademhalingsreflex

4.8.1. Haloperidol, risperidon, olanzapine

De Cochrane-review onderzoekt eveneens de nevenwerkingen. Bij de analyse van de samengevoegde gegevens was er geen hogere drop-out frequentie in de met haloperidol behandelde groepen, hoewel dat in de twee afzonderlijke studies wel het geval bleek te zijn. Vooral bij een dosis hoger dan 2 mg geeft haloperidol meer extrapyramidale symptomen en meer kans op vroegtijdig overlijden.

Een bijzonder punt van aandacht is het al dan niet verhoogd risico op het optreden van CVA bij het gebruik van neuroleptica in de behandeling van dementie. De controverse rond het al dan niet verhoogde risico op CVA door de atypische neuroleptica in vergelijking met de conventionele neuroleptica is niet uitgeklaard en moet verder onderzocht worden. Eén retrospectieve cohortstudie vond een hogere sterfte in de groep die behandeld werd met conventionele neuroleptica. Grote retrospectieve studies spreken dit verhoogde risico eerder tegen, terwijl oudere studies misschien een vertekend beeld geven door het opnemen van patiënten met een verhoogd risico op CVA.

Het absolute risicoverschil om een beroerte te ontwikkelen bedraagt 1,2% (3,5% in de groep behandeld met atypische neuroleptica ten opzichte van 2,3% in de placebogroep) waardoor neuroleptica met omzichtigheid moeten gebruikt worden bij patiënten met andere risicofactoren zoals voorkamerfibrillatie.

4.8.2. Amisulpride en aripiprazol.

Hier is verder onderzoek nodig, hoewel een recente mededeling van de FDA stelt dat gebruik van aripiprazol bij oudere personen met dementie het gevaar op CVA verhoogt. (Hoewel deze mededeling van de FDA niet aangehaald werd tijdens de consensusvergadering op 24 november vond de jury het toch raadzaam deze op te nemen in het rapport.)

4.9. BESLUIT

Een behandeling met neuroleptica in het kader van dementie dient zich te beperken tot lage dosissen die gedurende een korte periode gegeven worden. Enkel agressie lijkt te reageren op deze geneesmiddelen. Agressie is vaak een teken van onmacht en frustratie, en vaak een reactie op de aanpak van de verzorgende. Instructie en ondersteuning van de verzorgende is daarom een eerste keuze aanpak. Een individuele inschatting van de patiënt en zijn situatie op regelmatige tijdstippen is een absolute noodzaak.

5. Te vermijden geneesmiddelen bij dementerende ouderen

5.1. Inleiding

Er is bij ouderen meer kans op moeilijkheden bij geneesmiddeleninname dan bij jongeren. Een eerste reden hiervoor is dat de medische praktijk bij geriatrische patiënten gekenmerkt wordt door multipathologie en een daaruit volgende polymedicatie. Daarnaast leidt ouderdom tot wijzigingen in de farmacokinetiek en/of de farmacodynamiek. Tenslotte hebben ouderen dikwijls problemen met een verminderd gezichtsvermogen, met de coördinatie, met het geheugen, enz.

5.2. Te vermijden geneesmiddelen

Bijna alle geneesmiddelenklassen kunnen acute verwardheid veroorzaken bij kwetsbare personen. Naast dit centraal werkende effect, moeten ook cardiovasculaire (risico op valpartijen) en anticholinerge effecten vermeden worden.

Vooraf geneesmiddelen met een uitgesproken psychoactieve werking kunnen een afname van mentale vermogens en acute verwardheid met zich meebrengen. Volgende geneesmiddelenklassen moeten dan ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij ouderen:

- **hypnotica en sedativa:** benzodiazepines (vooral de langwerkende) en barbituraten;
- **geneesmiddelen met een uitgesproken anticholinerge werking:** atropine, scopolamine, bepaalde H₁-antihistaminica, spasmolytica, TCA, neuroleptica en anti-Parkinsongeneesmiddelen;
- **narcotica:** zowel de analgetica als de antitussiva;
- **cardiovasculaire geneesmiddelen:** digitalispreparaten, anti-aritmica (kinidine, procaïnamide en lidocaïne) en antihypertensiva (β-blokkers en methyldopa);
- **gastro-intestinale geneesmiddelen:** H₂-antihistaminica en metoclopramide;
- **andere:** NSAï, corticosteroïden, anti-epileptica en lithium.

Naast deze verschillende geneesmiddelen kunnen ontwenning van alcohol, benzodiazepines of opiaten eveneens acute verwardheid bij ouderen veroorzaken. Ook een intoxicatie met deze middelen kan leiden tot acute verwardheid.

5.3. BESLUIT

Oudere patiënten worden vaak behandeld met geneesmiddelen die een afname van de mentale vermogens kunnen veroorzaken. Het voorschrift moet wel doordacht zijn en de voor- en nadelen moeten afgewogen worden. De frequente multipathologie leidt gemakkelijk tot inname van verschillende geneesmiddelen terwijl de homeostase alleen al door het verouderingsproces al verminderd is. Indien een geneesmiddel noodzakelijk blijkt, moet de arts zich er van vergewissen dat de patiënt weet hoe het in te nemen en welke de te verwachte bijwerkingen zijn. De instructies verklaren en ze met de patiënt overlopen in het bijzijn van een familielid, voorkomt heel wat doseringsfouten.

6. Niet-farmacologische behandelingen

Er zijn twee doelgroepen waarop niet-farmacologische behandelingen zich richten. Enerzijds is er de demente persoon en zijn leefomgeving (thuis of een instelling), anderzijds is er de zorgverlener zowel mantelzorg als professionele zorg.

6.1. De persoon met dementie en zijn leefomgeving

Verschillende niet-farmacologische behandelingen kunnen gebruikt worden bij de **persoon met dementie**.

Voorbeelden hiervan zijn:

- cognitieve rehabilitatie vooral onder de vorm van geheugentraining;
- sensorimotorische stimulatie zoals massage, lichttherapie, aromatherapie, snoezelen en contact met huisdieren;
- creatieve activiteiten onder andere zingen, dansen en muziek maken;
- behandelingen door kinesitherapeuten en ergotherapeuten;
- fysieke activiteit.

Het positieve effect van deze niet-farmacologische behandelingen zou duidelijker zijn in het beginstadium van de aandoening en is meer uitgesproken voor de functies die specifiek geoefend worden. Het is minder zeker of zij ook een effect hebben op de algemene functionaliteit. Drie methodologisch goed uitgevoerde studies, weliswaar met een aantal beperkingen, tonen waarneembare positieve trainingseffecten aan. (Ball 2002, Olazaran 2004, Loewenstein 2004)

Interventies op het niveau van de **leefomgeving** omvatten onder andere aanpassingen om het rondwalen te beïnvloeden, maar er is geen garantie dat zij het beoogde doel bereiken. De Cochranegroep vond hierover geen RCT noch gecontroleerde studies, de andere studies werden als van onvoldoende kwaliteit beoordeeld. (Price 2005) Het opnemen van de patiënt in gespecialiseerde residentiële centra (de zgn. 'special care units') zou een invloed hebben op de gedragsstoornissen, het gebruik van fixatiemiddelen en van geneesmiddelen. Doody stelt dat het therapeutisch van een speciale omgeving moeilijk te evalueren is. (Doody 2001). Eén review vermeldt enkel studies van een onzekere kwaliteit en pleit voor een betere studieopzet, meer bepaald voor wat betreft de methodologie van de studies en de analyse van de resultaten. (Opie 1999) Als besluit kan gesteld worden dat een positief effect onvoldoende is aangetoond. Het moet wel gezegd worden dat dit praktisch zeer moeilijk is omdat "blinderen" in deze aandoening niet voor de hand liggend is.

De verbetering van de levenskwaliteit van patiënten in een instelling rechtvaardigt alle niet-farmacologische behandelingen zoals:

- een poriomaniezone voor patiënten met zwerfdrang;
- zichtbare toiletomgeving zodat de patiënten onafhankelijker kunnen zijn;
- periodes met 'helder' licht om 24-uursritme te verbeteren en om hun nacht te kunnen verlengen;
- aangename omgeving om te baden om agressiviteit en opwinding te verminderen;
- een eetzaal om de voeding te verbeteren.

6.2. De zorgverlener

Het aanbieden van specifieke opleidingen en programma's kunnen de kwaliteit van de patiëntenzorg sterk verbeteren door het verminderen van agitatie en agressie. Dit kan er toe leiden dat de zorgverlener het problematische gedrag van de persoon met dementie anders gaat ervaren en er anders mee omgaat. Dit kan opname in een instelling uitstellen of vertragen. (Mittelman 2004)

6.3. BESLUIT

De niet-farmacologische behandeling van personen met dementie is zeer arbeidsintensief en vergt de nodige deskundige omkadering zowel mensen als middelen.

In de huidige omstandigheden is er nog te weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar om de eventuele waarde of meerwaarde van niet-farmacologische behandelingen aan te tonen. Vele auteurs dringen dan ook aan op meer RCT, zonder uit het oog te verliezen dat dementie, ondermeer door zijn progressief karakter, methodologische problemen betreffende wetenschappelijke evidentie stelt.

7. Aanbevelingen

7.1. Farmacologische behandelingen bij de ziekte van Alzheimer

Alle RCT met **cholinesteraseremmers** waren korte termijn studies bij niet geïnstitutionaliseerde patiënten. Vele van deze studies hebben methodologische tekortkomingen, bijv. de beperkte therapeutische relevantie van de gebruikte eindpunten. Bovendien blijkt uit de studies dat slechts een beperkt aantal patiënten reageert op een behandeling met deze geneesmiddelen en dat het onmogelijk is om vooraf te bepalen welke patiënt gaat reageren en welke niet.

De jury pleit er dan ook voor om een behandeling met deze geneesmiddelen te laten beginnen met een proefbehandeling van 6 maanden. In dit kader moeten ook eveneens duidelijke criteria vastgelegd worden voor het stopzetten van een behandeling als deze noodzaak zich voordoet.

De jury pleit er eveneens voor dat het vergoeden van deze middelen door verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen gepaard gaat met een objectieve meting van het effect van een behandeling met deze geneesmiddelen. Vooral aangezien uit de studies niet blijkt dat deze geneesmiddelen de opname in een instelling vertragen. Een centrale registratie van de patiënten die met deze geneesmiddelen behandeld worden en de effecten ervan is dan ook een noodzaak.

Tijdens de consensusvergadering heeft de jury vastgesteld dat er nog veel onduidelijkheid blijft over het effect van deze geneesmiddelen en over de epidemiologie van dementie. Er bestaat dan ook grote noodzaak aan onafhankelijk onderzoek dat zich best kan toespitsen op volgende onderwerpen: epidemiologie, uitvoeren van studies op lange termijn met voldoende patiënten om de meerwaarde van de huidige cholinesteraseremmers te bepalen, het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en preventieve maatregelen.

De jury wenst ook nog te benadrukken dat er evenveel aandacht dient te gaan naar de zorg die geleverd wordt aan personen met dementie (de 'care') als aan de behandeling met geneesmiddelen (de 'cure').

De noodzaak voor een behandeling van agressie met neuroleptica moet gebeuren op basis van een regelmatige individuele evaluatie van de patiënt. Een eventuele behandeling dient van korte duur te zijn en met de laagst mogelijke dosis.

7.2. Niet-farmacologische behandelingen

Elk zorgprogramma dat gericht is op personen met dementie, ongeacht of zij thuis of in een instelling verblijven, moet een niet-farmacologische component bevatten.

Gelet op de nog beperkte wetenschappelijke evidentie pleit de jury voor meer onderzoek naar het effect van deze behandelingen op de levenskwaliteit van de patiënt en de zorgverlener (mantelzorg en professionele zorg).

Cognitieve rehabilitatie is mogelijkwijze de niet-farmacologische behandeling die het meeste effect heeft op de persoon met dementie zelf.

7.3. Andere aanbevelingen

De huisarts heeft door zijn meestal langere relatie, contacten met familie, kennis van het gezin, de familie en de omgeving, regelmatige contacten om allerlei redenen, een unieke positie in het diagnostisch proces. Deze medaille heeft ook keerzijden, deze betrokkenheid kan ook een beperking zijn. Het is daarom belangrijk te onderstrepen dat een diagnostisch proces nooit door huisartsen alleen kan gedaan worden (wat wel de stelling is in Nederland) maar in een proces van 'shared care' tot stand moet komen. Hierbij is medewerking en ondersteuning van allerlei aard noodzakelijk zoals neuropsychologische testing en specialistisch advies. Overwogen dient te worden of en in welke mate referentieartsen dementie dit diagnostische proces kunnen stimuleren.

Een persoon met dementie in je omgeving hebben is een zware belasting, vooral voor de mantelzorgers. Het geven van opleidingen hoe om te gaan met personen met dementie, zou hierbij hulp kunnen bieden. Verder moet men er zich van bewust zijn dat het ondersteunen van de verzorgende essentieel is voor een kwaliteitsvolle aanpak.

7.4. De prioriteiten voor de overheid

De overheid dient werk te maken van een zorgprogramma dementie dat zich onder meer richt naar de ziekenhuizen. De nadruk dient hierbij te liggen op 'care' en minder op 'cure' (cf. de palliatieve zorg). Dit houdt in dat er onderzoek moet komen naar de niet-farmacologische interventies, zoals hierboven meermaals werd aangehaald.

De mantelzorger speelt een essentiële rol als zorgverlener bij personen met dementie. De afwezigheid van mantelzorg houdt in dat de persoon met dementie vroegtijdig in een instelling zal geplaatst worden. Zo geldt ook: hoe meer de mantelzorger zijn taak als een last ervaart, hoe sneller de patiënt dreigt te worden opgenomen. (Mittelman 1996) Tot 50% van de mantelzorgers hebben belangrijke psychologische symptomen tijdens de periode waarin ze een zieke verzorgen.

Interventies bij de mantelzorger zijn van ondersteunend en educatief belang en kunnen de levenskwaliteit van de persoon met dementie en de mantelzorger gunstig beïnvloeden. Informatie dient gefaseerd aangereikt te worden. In die zin dient de overheid na te gaan of de formule van de Expertisecentra die nu in Vlaanderen en Brussel bestaan een goed middel kan zijn. Het zijn tevens laagdrempelige informatie- en steunpunten waar mantelzorgers hun verhaal kunnen doen. Hierdoor wordt hun draagkracht nog versterkt. Het concept van de "referentiepersoon / referentieverpleegkundige dementie™" werd door hen ontwikkeld en is een middel om de deskundigheid in de ziekenhuizen, de residentiële zorg en de thuisverpleging verder te ondersteunen.

De huisvesting van personen met dementie dient zo normaal mogelijk te gebeuren, in kleine leefgroepen. Initiatieven zoals kleinschalig groepswonen moeten aangemoedigd worden.

Personen met (beginnende) dementie die een 0 of A scoren op de Katz-schaal worden momenteel geconfronteerd met weigeringen tot opname in een ROB of een RVT. De invoering van een nieuwe schaal dringt zich op.

De rol van de geheugenkliniek moet duidelijk gedefinieerd worden door het invoeren van een duidelijk stappenplan voor de diagnose. De Nederlandse Alzheimercentra en de geheugenklinieken van Rijsel en Parijs kunnen hierbij als voorbeeld dienen.

In de ziekenhuizen dient er een klinische pad voor dementie ontwikkeld te worden. Hierbij moet de nadruk liggen op detectie en op een professionele houding op het gebied van de ondersteuning van de mantelzorger.

Er moet meer epidemiologisch onderzoek komen naar de incidentie en prevalentie van dementie in België, met inbegrip van dementie op jonge leeftijd ('working age dementia').

De overheid moet zich bewust worden van verschillende punten:

- een ethisch probleem ten opzichte van de patiënt en zijn familie met betrekking tot de problematiek van de geneeskundige verzorging en van het patrimonium van de persoon met dementie;
- informatie over dementie voor de bevolking;
- de organisatie van een adequate opleiding voor het bezoldigde personeel om het agressieve en psychotische gedrag van sommige patiënten het hoofd te kunnen bieden;
- de organisatie van ergotherapie, kinesitherapie en alle andere niet-farmacologische middelen die zorgen voor een betere levenskwaliteit van de persoon met dementie;
- de mogelijkheid van ambulante verzorging of dagcentra om de families bij de tenlasteneming van personen met dementie te helpen;
- alle mogelijkheden van farmacologische en niet-farmacologische behandelingen in aanmerking nemen voor een betere levenskwaliteit van personen met dementie en hun familie;
- de ROB, RVT en de geriatrie diensten van de verschillende ziekenhuizen toestaan om subsidies te ontvangen zodat adequate omgevingen kunnen worden gecreëerd voor personen met

dementie, zoals een poriomaniezone, een badkamer, een ontspanningsruimte met muziektherapie,

- psychologische begeleiding van de familie van personen met dementie;
- gerichte of verklarende hulp over de aandoening, de toekomst en het ondersteunen van de familie van personen met dementie.

Algemeen besluit

Ondersteuning van de zorg en de verzorgende is primordiaal bij de aanpak van dementie. Meer middelen moeten hiervoor vrijgemaakt worden en onderzoek in dit domein moet gestimuleerd worden.

De medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn eerder beperkt. De behandeling van dementie bij ouderen moet dan ook op regelmatige tijdstippen geëvalueerd worden en bij niet-responders moet afbouw systematisch overwogen worden.

De klinische studies met cholinesteraseremmers vertonen heel wat beperkingen (zie besluit 3.8.).

Hierbij zijn volgende opmerking op hun plaats:

Geen enkele studie kon aantonen dat de opname in een instelling wordt uitgesteld, onder andere door hun korte duur. De AD2000-studie was de enige studie dit als primair eindpunt had. Zij kon na drie jaar geen verschil aantonen tussen de donepezil- en de placebogroep, maar zij had te kampen met methodologische problemen.

Het gemiddeld gunstig effect van de cholinesteraseremmers is afkomstig van een subgroep met een gunstige respons ten opzichte van placebo. Op dit moment kan deze subgroep niet geïdentificeerd worden, maar beschouwt men ongeveer 10% van de personen met AD als responders.

Het gebruik van cholinesteraseremmers wijzigt de onderliggende pathologie niet. Zij werken zuiver symptomatisch en niet preventief. In het beste geval kunnen zij een verslechtering uitstellen met zes maanden.

Het placebo effect is in alle studies redelijk hoog, waardoor een clinicus makkelijk het effect van de cholinesteraseremmers kan overschatten.

De studie van Kaduszkiewicz heeft tal van methodologische problemen vastgesteld in de uitgevoerde RCT, waardoor de gevonden resultaten met voorzichtigheid moeten gehanteerd worden. (Kaduszkiewicz 2005)

Levenskwaliteit en dagelijks functioneren zijn weinig onderzocht.

Er is weinig geweten over het effect van de cholinesteraseremmers op gedragsproblemen. Gedragsstoornissen veroorzaken dikwijls overbelasting en bespoedigen zo de opname in een instelling.

De veiligheid van cholinesteraseremmers op lange termijn is nog niet onderzocht. Het aantal neveneffecten is niet gering. Daarnaast zullen personen met dementie niet altijd kunnen communiceren over bepaalde nevenwerkingen (bijv. nausea en duizeligheid).

Een behandeling met neuroleptica in het kader van dementie dient zich te beperken tot lage dosissen die gedurende een korte periode gegeven worden. Enkel agressie lijkt te reageren op deze geneesmiddelen.

In de huidige omstandigheden is er nog te weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar om de eventuele waarde of meerwaarde van niet-farmacologische behandelingen aan te tonen. De niet-farmacologische behandeling van personen met dementie is zeer arbeidsintensief en vergt de nodige deskundige omkadering zowel mensen als middelen.

De jury is dan ook van oordeel dat de aandacht meer moet uitgaan naar 'care' en minder naar 'cure'. De toewijzing van de beschikbare middelen dient heroverwogen te worden en eventueel een nieuwe oriëntatie te krijgen.

Bibliografie

Ball et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2271 – 81.

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everratt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 847 – doi: 10.1136/bmj.38369.459988.8F

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (4); CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001119.

Birks J, Grimley EV et al. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (4); CD003120.

Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3); CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD00190.

Black S et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323 – 32.

Burns A et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237 – 44.

de Lange J, Gijzen R, Poosen MJJC. Hoe vaak komt dementie voor en hoeveel mensen sterven er aan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM 2003. <http://www.nationaalkompas.nl>

Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an Evidence-based Review). *Neurology* 2001; 56: 1154 – 66.

Engelborghs S. Cognition enhancing drugs in de dagelijkse praktijk. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen. RIZIV; Brussel, 24 november 2005.

Feldman H et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613 – 620.

Feldman H et al. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *JAGS* 2003; 51: 737 – 44.

Geser F, Wenning GK, Poewe W et al. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Movement Disorders* 2000; 20: S11 – S20.

Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao K et al. Sensitivity and specificity of newly proposes clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49: 690 – 94.

Hofman A, Rocca WA, Brayne C et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Eurodem Prevalence Research Group. Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736 – 48.

IPH. <http://www.iph.fgov.be/epidemiomorbidity/NL/Zie/ZIEK13.htm>

Iverson GL. Interpretation of Mini-Mental State Examination Scores in community dwelling elderly and geriatric neuropsychiatry patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 661 – 6.

Kaduszkiewicz, Zimmerman T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321 – 27. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321

Kukull WA, Larson EB, Reifler BV et al. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neurology* 1990; 40: 1364 – 69.

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 11): S4 – S9.

Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 395 – 402.

Lonergan E et al. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002852.

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4); 10.1002/14651858.CD001747.pub2.

McKeith. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 34: 1113 – 24.

McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 2000; 356: 2031 – 6.

Mittelman MS, Ferns SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1725 – 31.

Mittelman et al. Effects of a caregiver intervention on negative caregiver appraisals of behavior problems in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol Psychol Sci* 2004; 59B: 27 – 34.

Muskens J, Huygen F, van Weel C. De prevalentie van dementie bij ouderen. Een literatuur onderzoek naar het verschil tussen gegevens uit huisartsregistratieprojecten en uit onderzoek in open populaties. *Huisarts en Wetenschap* 1991; 34: 491 – 499.

Olazaran J et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 2348 – 53.

Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW. The efficacy of psychosocial approaches to behavior disorders in dementia: a systematic literature review. *Aus NZ J Psychiatry* 1999; 33: 789 – 99.

Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33 : 1834 – 39.

Perras C. et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Technology Report n° 58*, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005.

Price JD, Hermans DG, Grimley Evans J. Subjective barriers to prevent wandering of cognitive impaired people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3).

RIZIV. Overzicht van de systematische review van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Brussel, 24 november 2005.

Roelands M, Wostyn P, Dom H, Baro F. The prevalence of dementia in Belgium: a population based door-to-door survey in a rural community. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 155 – 161.

Rogers SL et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7: 293 – 303.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 49: 690 – 4.

- Ritchie CW et al. Meta-analysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 358 – 69.
- Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4); CD003154.DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
- Schneider LS et al. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 787 – 98.
- Schoevaerds D. Critères diagnostiques. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées. INAMI; Bruxelles, 24 novembre 2005
- STG. Zorgen voor geestelijke gezondheid in de toekomst. Utrecht. Bohn, Scheltema & Holkema. 1990.
- Tariot PN et al. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 11): 11 – 15.
- Vandenberghe R. Samenvatting van het bibliografisch onderzoek: cognition enhancing drugs. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen. RIZIV; Brussel, 24 november 2005.
- Waegemans T et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 217 – 24.
- Wilcock G et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17: 297 – 305.
- Wilkonson D et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479 – 486.
- Zekri D, Hauw JJ, Gold G, Kosaka K et al. Mixed Dementia: Epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 50: 1431 – 38.

Bijlagen

1. Overzicht van de vergoedingsvoorwaarden

De hieronder vermelde vergoedingsvoorwaarden zijn deze zoals opgenomen in hoofdstuk IV van de bijlage gevoegd bij het KB van 21.12.2001 op 1 april 2006. Voor de meest recente versie van deze vergoedingsvoorwaarden dient u de webstek van het RIZIV te raadplegen.

(URL: http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/CNS2/Pages/SpecialityCns.asp?qs_PagRtr=)

a. Aricept (5 mg en 10 mg), Exelon (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg en 6 mg), Reminyl (4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg en 4mg/ml)

a) Voorwaarden met betrekking tot de klinische situatie van de patiënt: De specialiteit mag slechts worden terugbetaald wanneer ze wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van rechthebbers die lijden aan lichte tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer en die tegelijk voldoen aan de volgende drie voorwaarden:

1. Diagnose bevestigd door een psychiater, een neuropsychiater, een internist-geriater of een neuroloog, op basis van de DSM-IV criteria (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4de uitgave);
2. Het behalen van een MMSE-score hoger of gelijk aan 12 (Mini Mental State Examination), met, wanneer de MMSE-score hoger is dan 24, bevestiging van de diagnose door een aangepaste, gevalideerde en gestandaardiseerde neuropsychologische evaluatie, uitgevoerd door professionelen deskundig in het domein van de neuropsychologie;
3. Afwezigheid van andere pathologieën als oorzaak van de dementie, bevestigd door beeldvormingstechnieken van de hersenen, door computergestuurde tomografie of door kernspinresonantie.

b) Voorwaarden met betrekking tot de geïntegreerde tenlasteneming van de patiënt: De terugbetaling wordt toegekend voor zover vóór het begin van de vergoede behandeling het volgende werd uitgevoerd:

1. een functionele evaluatie van de betrokken patiënt, waaronder minstens een basale ADL (Activities of Daily Living) door gebruik te maken van de 6 items van de Katz-schaal, een instrumentele ADL door gebruik te maken van de 9 punten van de Lawton-schaal, evenals een gedragsobservatie met een Global Deterioration Scale en een schaal van gedragsstoornis (NPI-Q of NeuroPsychiatric Inventory Questionnaire);
2. een voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt, met name volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling. Bij dit multidisciplinaire voorstel moeten de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist die in punt a) hierboven is vermeld, betrokken zijn.

c) Maximaal terugbetaalbare dosering: Bij het aantal terugbetaalbare verpakkingen wordt rekening gehouden met een maximale dagelijkse dosering van 10 mg voor de specialiteit ARICEPT, van 12 mg voor de specialiteit EXELON, en van 24 mg voor de specialiteit REMINYL.

- d) Eerste aanvraag: De terugbetaling gebeurt op voorwaarde dat vooraf een formulier voor eerste aanvraag wordt overhandigd aan de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf. Het formulier moet worden ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:
1. Verklaart dat de betrokken patiënt voldoet aan alle voorwaarden vermeld in punt a) hierboven voordat met de behandeling wordt begonnen.
 2. Verklaart dat hij het formulier met de klinische beschrijving, de functionele evaluatie en het voorstel voor multidisciplinaire zorgstructuur ter beschikking houdt van de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage B bij deze paragraaf, en waarvan alle rubrieken behoorlijk ingevuld zijn, met name met de identificatie van de behandelende huisarts en de handtekening van de in het punt a) 1 bedoelde geneesheer-specialist.
 3. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
 4. De naam van de gewenste specialiteit vermeldt.
 5. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de terugbetaling van het eventueel voorschrijven van de toegestane specialiteit aan te vragen wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 10 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
 6. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt h) hierna volgend.
- e) Afl levering van de eerste terugbetalingsperiode van 6 maanden: Op basis van het formulier voor eerste aanvraag waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, zal de adviserend geneesheer:
1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgesteld onder « b » van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 6 maanden;
 2. De betrokken rechthebbende een uniek, specifiek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. In dit nummer moet het identificatienummer van de verzekeringsinstelling voorkomen;
 3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt;
 4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt h) hierna volgend.

f) Aanvraag tot verlengingen na 6 maanden terugbetaling: Na de eerste machtigingsperiode van zes maanden kan de terugbetaling worden toegestaan voor verlengingsperiodes van maximum 12 maanden telkens, op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd :

1. Verklaart dat de MMSE-score van de patiënt op het moment van de betrokken aanvraag tot verlenging niet lager is dan 10;
2. Verklaart dat de voortzetting van de behandeling nuttig wordt geacht na evaluatie door de geneesheer-specialist vermeld in punt a)1 die tenminste een globale klinische evaluatieschaal zoals Clinical Global Impression of Change (CGI-C) omvat;
3. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking van de adviserend geneesheer te houden;
4. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;
5. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de terugbetaling van het eventueel voorschrijven van de toegestane specialiteit aan te vragen wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 10 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand;
6. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt h) hierna volgend.

g) Aflevering van verlengingen van terugbetaling: Op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de procedure vermeld in punt f), zal de adviserend geneesheer de rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgelegd in "e" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, waarvan het aantal toegestane verpakkingen beperkt is in functie van de maximale dagelijkse dosering beschreven in punt c), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot periodes van maximaal 12 maanden.

h) Evaluatie volgens de therapeutische en sociale behoeften: Om de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, in staat te stellen de opdrachten bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet uit te voeren, met name wat betreft een latere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteiten, wordt de terugbetaling van de specialiteit slechts toegekend voor zover gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de rechthebbenden die deze terugbetaling krijgen, kunnen worden geregistreerd en geëvalueerd. De modaliteiten met betrekking tot de aard van de gegevens, de registratie, het verzamelen en de evaluatie ervan worden door de Minister vastgelegd op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen na advies van de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Hiervoor moet de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling zoals hierboven vermeld in de punten d) of f), zich ertoe verbinden voor zijn patiënten die de terugbetaling hebben gekregen, aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de betrokken patiënten mee te delen, volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister.

Hiervoor ook zal de adviserend geneesheer volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister, voor elke periode van vergoede behandeling:

1. Elke betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. Dit gecodeerde nummer blijft identiek bij de machtiging(en) tot verlenging die eventueel worden toegekend aan de rechthebbende voor een specialiteit uit deze paragraaf. In het gecodeerde nummer moet de identificatie van de betrokken verzekeringsinstelling duidelijk voorkomen.
2. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de bewuste periode van vergoede behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt.
3. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, een lijst overmaken met vermelding van de specifieke unieke nummers die overeenstemmen met de rechthebbenden aan wie de terugbetaling werd toegekend, met voor elk nummer vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, maar zonder de identiteit van deze rechthebbenden te vermelden.

i) Intolerantie voor de terugbetaalde specialiteit:

- 1° Wanneer blijkt dat de rechthebbende intolerant is voor de toegestane specialiteit tijdens de eerste toegestane periode van zes maanden, toegekend volgens de procedure vermeld in punt e), en voor zover de toediening van deze specialiteit werd stopgezet, kan de betrokken rechthebbende de terugbetaling verkrijgen van ARICEPT, EXELON, REMINYL tijdens de overblijvende duur van de toegestane periode zonder een nieuwe aanvraag tot terugbetaling te moeten indienen bij de adviserend geneesheer. Wanneer de rechthebbende beschikt over een machtiging waarvan het model is vastgesteld in "b" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, voor één van de specialiteiten ARICEPT, EXELON, REMINYL, en wanneer de geneesheer een andere specialiteit heeft voorgeschreven dan de specialiteit die voorkomt op de machtiging, mag de apotheker de derdebetalersregeling toepassen voor de aflevering van de voorgeschreven specialiteit, voor zover deze laatste één van de specialiteiten is die zijn vermeld in punt j).
- 2° Wanneer blijkt dat de rechthebbende intolerant is voor de toegestane specialiteit gedurende een verlengingsperiode, en wanneer de behandelende geneesheer de behandeling wil voortzetten met een andere van de specialiteiten ARICEPT, EXELON of REMINYL, kan een nieuwe machtiging worden toegekend voor deze andere specialiteit tot op het einde van de periode die oorspronkelijk werd toegekend, op basis van een gemotiveerd verslag van de behandelend geneesheer.
- 3° De terugbetaling van de gelijktijdige toediening van meerdere specialiteiten uit deze paragraaf, of van specialiteiten aanvaard onder de vergoedingsgroep B-254 is nooit toegestaan.

b. Tavonin 40 mg

a) Voorwaarden met betrekking tot de klinische situatie van de patiënt:

De specialiteit mag slechts worden terugbetaald wanneer ze wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van rechthebbenden die lijden aan lichte tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer en die tegelijk voldoen aan de volgende drie voorwaarden:

1. Diagnose bevestigd door een psychiater, een neuropsychiater, een internist-geriater of een neuroloog, op basis van de DSM-IV criteri (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4de uitgave),
2. Het behalen van een MMSE-score hoger of gelijk aan 12 (Mini Mental State Examination), met, wanneer de MMSE-score hoger is dan 24, bevestiging van de diagnose door een ADAS-cog (cognitive scale of the Alzheimer Disease Assessment Scale) of een CAM-cog (cognitive section of the CAMDEX [Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination]),
3. Afwezigheid van een herseninfarct, bevestigd door beeldvormingstechnieken van de hersenen, door computergestuurde tomografie of door kernspinresonantie.

b) Voorwaarden met betrekking tot de geïntegreerde tenlasteneming van de patiënt:

De terugbetaling wordt toegekend voor zover vóór het begin van de behandeling het volgende werd uitgevoerd:

1. een functionele evaluatie van de betrokken patiënt, waaronder minstens een basale ADL (Activities of Daily Living) door gebruik te maken van de 6 items van de Katz-schaal, een instrumentele ADL door gebruik te maken van de 9 punten van de Lawton-schaal, evenals een gedragsobservatie met een Global Deterioration Scale en een schaal van gedragsstoornis (NPI of NeuroPsychiatric Inventory),
2. een voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt, met name volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling. Bij dit multidisciplinaire voorstel moeten de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist die in punt a) hierboven is vermeld, betrokken zijn.

c) Maximaal terugbetaalbare dosering:

Bij het aantal terugbetaalbare verpakkingen wordt rekening gehouden met een maximale dagelijkse dosering van 240 mg voor de specialiteit TAVONIN.

d) Eerste aanvraag:

De terugbetaling gebeurt op voorwaarde dat vooraf een formulier voor eerste aanvraag wordt overhandigd aan de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf. Het formulier moet worden ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de betrokken patiënt voldoet aan alle voorwaarden vermeld in punt a) hierboven voordat met de behandeling wordt begonnen.
2. Verklaart dat hij het formulier met de klinische beschrijving, de functionele evaluatie en het voorstel voor multidisciplinaire zorgstructuur ter beschikking houdt van de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage B bij deze paragraaf, en waarvan alle rubrieken behoorlijk ingevuld zijn, met name met de handtekeningen van de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist, zoals vermeld in punt b) 2.
3. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
4. De naam van de gewenste specialiteit vermeldt.

5. Zich ertoe verbindt de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
6. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

e) Aflevering van de eerste terugbetalingsperiode van 6 maanden:

Op basis van het formulier voor eerste aanvraag waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgesteld onder "b" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 6 maanden,
2. De betrokken rechthebbende een uniek, specifiek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. In dit nummer moet het identificatienummer van de verzekeringsinstelling voorkomen;
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,
4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

f) Aanvraag tot verlenging na 6 maanden terugbetaling:

Na de eerste machtigingsperiode van zes maanden kan de terugbetaling worden toegestaan voor een eerste verlengingsperiode van maximum 12 maanden, op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt II betreffende de verlenging na 6 maanden terugbetaling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat op het moment van de aanvraag tot verlenging de MMSE-score van de patiënt dezelfde is, of met niet meer dan één punt is gedaald, ten opzichte van de score die werd behaald vóór het begin van de behandeling, en dat de huidige score niet lager is dan 12,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 1, uitgevoerd ten vroegste na de eerste drie maanden van de behandeling, bij de betrokken patiënt een verbetering heeft aangetoond van minstens één element (ofwel de basale ADL, ofwel de instrumentele ADL, ofwel de gedragsobservatie) ten opzichte van de functionele evaluatie uitgevoerd vóór het begin van de behandeling,
3. Verklaart dat het voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt zoals bedoeld in punt b) 2. opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake is, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling,
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking van de adviserend geneesheer te houden,
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;

6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

g) Aanvraag tot verlenging na 18 maanden terugbetaling:

Na de eerste 18 toegestane maanden kan de terugbetaling worden verlengd met periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt III betreffende de verlenging na 18 maanden behandeling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de MMSE-score van de patiënt op het moment van de betrokken aanvraag tot verlenging niet lager is dan 12,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 2. werd uitgevoerd bij de betrokken patiënt vóór de opstelling van de betrokken aanvraag tot verlenging,
3. Verklaart dat het vorige voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling.
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;
6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

h) Aflevering van verlengingen van terugbetaling:

Op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, ofwel volgens de procedure vermeld in punt f), ofwel indien nodig volgens de procedure vermeld in punt g), zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgelegd in "e" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, waarvan het aantal toegestane verpakkingen beperkt is in functie van de maximale dagelijkse dosering beschreven in punt c), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 12 maanden.
2. De betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat identiek is aan het nummer dat werd toegekend bij de aflevering aan hem van de voorgaande machtiging(en).
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,

4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

i) Evaluatie volgens de therapeutische en sociale behoeften:

Om de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, in staat te stellen de opdrachten bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet uit te voeren, met name wat betreft een latere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteiten, wordt de terugbetaling van de specialiteit slechts toegekend voor zover gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de rechthebbenden die deze terugbetaling krijgen, kunnen worden geregistreerd en geëvalueerd. De modaliteiten met betrekking tot de aard van de gegevens, de registratie, het verzamelen en de evaluatie ervan worden door de Minister vastgelegd op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen na advies van de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Hiervoor moet de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling zoals hierboven vermeld in de punten d), f) of g), zich ertoe verbinden voor zijn patiënten die de terugbetaling hebben gekregen, aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de betrokken patiënten mee te delen, volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister.

Hiervoor ook zal de adviserend geneesheer volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister:

1. Elke betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. Dit gecodeerde nummer blijft identiek bij de machtiging(en) tot verlenging die eventueel worden toegekend aan de rechthebbende voor een specialiteit vermeld in punt k). In het gecodeerde nummer moet de identificatie van de betrokken verzekeringsinstelling duidelijk voorkomen.
2. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt.
3. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, een lijst overmaken met vermelding van de specifieke unieke nummers die overeenstemmen met de rechthebbenden aan wie de terugbetaling werd toegekend, met voor elk nummer vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, maar zonder de identiteit van deze rechthebbenden te vermelden.

j) De terugbetaling van de gelijktijdige toediening van Tavonin en één van de specialiteiten die zijn vermeld in § 2230000 is nooit toegestaan.

c. Ebixa (10 mg en 10mg/g)

a) Voorwaarden met betrekking tot de klinische situatie van de patiënt:

De specialiteit mag slechts worden terugbetaald wanneer ze wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van rechthebbenden die lijden aan matig ernstige en ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer en die tegelijk voldoen aan de volgende drie voorwaarden:

1. Diagnose bevestigd door een psychiater, een neuropsychiater, een internist-geriater of een neuroloog, op basis van de DSM-IV criteri (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4de uitgave),
2. Het behalen van een MMSE-score lager dan 15 en hoger of gelijk aan 3 (Mini Mental State Examination),
3. Afwezigheid van een herseninfarct, bevestigd door beeldvormingstechnieken van de hersenen, door computergestuurde tomografie of door kernspinresonantie.

b) Voorwaarden met betrekking tot de geïntegreerde tenlasteneming van de patiënt:

De terugbetaling wordt toegekend voor zover vóór het begin van de behandeling het volgende werd uitgevoerd:

1. een functionele evaluatie van de betrokken patiënt, waaronder minstens een basale ADL (Activities of Daily Living) door gebruik te maken van de 6 items van de Katz-schaal, een instrumentele ADL door gebruik te maken van de 9 punten van de Lawton-schaal, evenals een gedragsobservatie met een Global Deterioration Scale en een schaal van gedragsstoornis (NPI of NeuroPsychiatric Inventory),
2. een voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt, met name volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling. Bij dit multidisciplinaire voorstel moeten de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist die in punt a) hierboven is vermeld, betrokken zijn.

c) Maximaal terugbetaalbare dosering:

Bij het aantal terugbetaalbare verpakkingen wordt rekening gehouden met een maximale dagelijkse dosering van 20 mg voor de specialiteit EBIXA.

d) Eerste aanvraag:

De terugbetaling gebeurt op voorwaarde dat vooraf een formulier voor eerste aanvraag wordt overhandigd aan de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf. Het formulier moet worden ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de betrokken patiënt voldoet aan alle voorwaarden vermeld in punt a) hierboven voordat met de behandeling wordt begonnen.
2. Verklaart dat hij het formulier met de klinische beschrijving, de functionele evaluatie en het voorstel voor multidisciplinaire zorgstructuur ter beschikking houdt van de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage B bij deze paragraaf, en waarvan alle rubrieken behoorlijk ingevuld zijn, met name met de handtekeningen van de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist, zoals vermeld in punt b) 2.
3. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
4. De naam van de gewenste specialiteit vermeldt.
5. Zich ertoe verbindt de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer.

heimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 3 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.

6. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

e) Aflevering van de eerste terugbetalingsperiode van 6 maanden:

Op basis van het formulier voor eerste aanvraag waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgesteld onder "b" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 6 maanden,
2. De betrokken rechthebbende een uniek, specifiek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. In dit nummer moet het identificatienummer van de verzekeringsinstelling voorkomen;
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,
4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

f) Aanvraag tot verlenging na 6 maanden terugbetaling:

Na de eerste machtigingsperiode van zes maanden kan de terugbetaling worden toegestaan voor een eerste verlengingsperiode van maximum 12 maanden, op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt II betreffende de verlenging na 6 maanden terugbetaling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat op het moment van de aanvraag tot verlenging de MMSE-score van de patiënt dezelfde is, of met niet meer dan één punt is gedaald, ten opzichte van de score die werd behaald vóór het begin van de behandeling, en dat de huidige score niet lager is dan 3,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 1, uitgevoerd ten vroegste na de eerste drie maanden van de behandeling, bij de betrokken patiënt een verbetering of stabilisatie heeft aangetoond van minstens één element (ofwel de basale ADL, ofwel de instrumentele ADL, ofwel de gedragsobservatie) ten opzichte van de functionele evaluatie uitgevoerd vóór het begin van de behandeling,
3. Verklaart dat het voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt zoals bedoeld in punt b) 2. opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling,
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking van de adviserend geneesheer te houden,
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;
6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 3 op-

levert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.

7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

g) Aanvraag tot verlenging na 18 maanden terugbetaling:

Na de eerste 18 toegestane maanden kan de terugbetaling worden verlengd met periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt III betreffende de verlenging na 18 maanden behandeling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de MMSE-score van de patiënt op het moment van de betrokken aanvraag tot verlenging niet lager is dan 3,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 2. werd uitgevoerd bij de betrokken patiënt vóór de opstelling van de betrokken aanvraag tot verlenging,
3. Verklaart dat het vorige voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling.
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;
6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 3 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

h) Aflevering van verlengingen van terugbetaling:

Op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, ofwel volgens de procedure vermeld in punt f), ofwel indien nodig volgens de procedure vermeld in punt g), zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgelegd in "e" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, waarvan het aantal toegestane verpakkingen beperkt is in functie van de maximale dagelijkse dosering beschreven in punt c), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 12 maanden.
2. De betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat identiek is aan het nummer dat werd toegekend bij de aflevering aan hem van de voorgaande machtiging(en).
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,
4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebben-

de meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

i) Evaluatie volgens de therapeutische en sociale behoeften:

Om de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, in staat te stellen de opdrachten bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet uit te voeren, met name wat betreft een latere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteiten, wordt de terugbetaling van de specialiteiten vermeld in k) slechts toegekend voor zover gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de rechthebbenden die deze terugbetaling krijgen, kunnen worden geregistreerd en geëvalueerd. De modaliteiten met betrekking tot de aard van de gegevens, de registratie, het verzamelen en de evaluatie ervan worden door de Minister vastgelegd op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen na advies van de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Hiervoor moet de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling zoals hierboven vermeld in de punten d), f) of g), zich ertoe verbinden voor zijn patiënten die de terugbetaling hebben gekregen, aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de betrokken patiënten mee te delen, volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister.

Hiervoor ook zal de adviserend geneesheer volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister:

1. Elke betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. Dit gecodeerde nummer blijft identiek bij de machtiging(en) tot verlenging die eventueel worden toegekend aan de rechthebbende voor een specialiteit vermeld in punt k). In het gecodeerde nummer moet de identificatie van de betrokken verzekeringsinstelling duidelijk voorkomen.
2. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt.
3. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, een lijst overmaken met vermelding van de specifieke unieke nummers die overeenstemmen met de rechthebbenden aan wie de terugbetaling werd toegekend, met voor elk nummer vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, maar zonder de identiteit van deze rechthebbenden te vermelden.

j) De terugbetaling van de gelijktijdige toediening van EBIXA en één van de specialiteiten die zijn vermeld in § 2230000 en 2520000 is nooit toegestaan.

d. Tanakan (40 mg en 40 mg/ml)

a) Voorwaarden met betrekking tot de klinische situatie van de patiënt:

De specialiteit mag slechts worden terugbetaald wanneer ze wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van rechthebbenden die lijden aan lichte tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer en die tegelijk voldoen aan de volgende drie voorwaarden:

1. Diagnose bevestigd door een psychiater, een neuropsychiater, een internist-geriater of een neuroloog, op basis van de DSM-IV criteri (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4de uitgave),
2. Het behalen van een MMSE-score hoger of gelijk aan 12 (Mini Mental State Examination), met, wanneer de MMSE-score hoger is dan 24, bevestiging van de diagnose door een ADAS-cog (cognitive scale of the Alzheimer Disease Assessment Scale) of een CAM-cog (cognitive section of the CAMDEX [Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination]),
3. Afwezigheid van een herseninfarct, bevestigd door beeldvormingstechnieken van de hersenen, door computergestuurde tomografie of door kernspinresonantie.

b) Voorwaarden met betrekking tot de geïntegreerde tenlasteneming van de patiënt:

De terugbetaling wordt toegekend voor zover vóór het begin van de behandeling het volgende werd uitgevoerd:

1. een functionele evaluatie van de betrokken patiënt, waaronder minstens een basale ADL (Activities of Daily Living) door gebruik te maken van de 6 items van de Katz-schaal, een instrumentele ADL door gebruik te maken van de 9 punten van de Lawton-schaal, evenals een gedragsobservatie met een Global Deterioration Scale en een schaal van gedragsstoornis (NPI of NeuroPsychiatric Inventory),
2. een voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt, met name volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling. Bij dit multidisciplinaire voorstel moeten de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist die in punt a) hierboven is vermeld, betrokken zijn.

c) Maximaal terugbetaalbare dosering:

Bij het aantal terugbetaalbare verpakkingen wordt rekening gehouden met een maximale dagelijkse dosering van 240 mg voor de specialiteiten op basis van gestandaardiseerd extract van Ginkgo biloba.

d) Eerste aanvraag:

De terugbetaling gebeurt op voorwaarde dat vooraf een formulier voor eerste aanvraag wordt overhandigd aan de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf. Het formulier moet worden ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de betrokken patiënt voldoet aan alle voorwaarden vermeld in punt a) hierboven voordat met de behandeling wordt begonnen.
2. Verklaart dat hij het formulier met de klinische beschrijving, de functionele evaluatie en het voorstel voor multidisciplinaire zorgstructuur ter beschikking houdt van de adviserend geneesheer, waarvan het model is opgenomen in bijlage B bij deze paragraaf, en waarvan alle rubrieken behoorlijk ingevuld zijn, met name met de handtekeningen van de behandelende huisarts en de geneesheer-specialist, zoals vermeld in punt b) 2.
3. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
4. De naam van de gewenste specialiteit vermeldt.

5. Zich ertoe verbindt de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
6. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

e) Aflevering van de eerste terugbetalingsperiode van 6 maanden:

Op basis van het formulier voor eerste aanvraag waarvan het model is opgenomen in bijlage A bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgesteld onder "b" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 6 maanden,
2. De betrokken rechthebbende een uniek, specifiek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. In dit nummer moet het identificatienummer van de verzekeringsinstelling voorkomen;
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,
4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

f) Aanvraag tot verlenging na 6 maanden terugbetaling:

Na de eerste machtigingsperiode van zes maanden kan de terugbetaling worden toegestaan voor een eerste verlengingsperiode van maximum 12 maanden, op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt II betreffende de verlenging na 6 maanden terugbetaling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat op het moment van de aanvraag tot verlenging de MMSE-score van de patiënt dezelfde is, of met niet meer dan één punt is gedaald, ten opzichte van de score die werd behaald vóór het begin van de behandeling, en dat de huidige score niet lager is dan 12,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 1, uitgevoerd ten vroegste na de eerste drie maanden van de behandeling, bij de betrokken patiënt een verbetering heeft aangetoond van minstens één element (ofwel de basale ADL, ofwel de instrumentele ADL, ofwel de gedragsobservatie) ten opzichte van de functionele evaluatie uitgevoerd vóór het begin van de behandeling,
3. Verklaart dat het voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt zoals bedoeld in punt b) 2. opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling.
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking van de adviserend geneesheer te houden,
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;

6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

g) Aanvraag tot verlenging na 18 maanden terugbetaling:

Na de eerste 18 toegestane maanden kan de terugbetaling worden verlengd met periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld, met name punt III betreffende de verlenging na 18 maanden behandeling, door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, die aldus tegelijkertijd:

1. Verklaart dat de MMSE-score van de patiënt op het moment van de betrokken aanvraag tot verlenging niet lager is dan 12,
2. Verklaart dat een nieuwe functionele evaluatie zoals bepaald in punt b) 2. werd uitgevoerd bij de betrokken patiënt vóór de opstelling van de betrokken aanvraag tot verlenging,
3. Verklaart dat het vorige voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt opnieuw werd geëvalueerd volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de nieuwe functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd of wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling.
4. Zich ertoe verbindt de bewijselementen die stellen dat de betrokken patiënt zich in de beschreven situatie bevond ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer.
5. De naam van de specialiteit, de dosering, de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;
6. Zich ertoe verbindt bij de betrokken patiënt niet langer de toegestane specialiteit voor te schrijven wanneer de intensiteit van de problemen verbonden met de evolutie van de ziekte van Alzheimer, gemeten door een MMSE, bij deze rechthebbende een score van minder dan 12 oplevert bij de uitvoering van deze test, en dit twee keer na elkaar met een tussenperiode van een maand.
7. Zich ertoe verbindt om de gecodeerde gegevens in verband met de evolutie en de prognose van de betrokken patiënt, mee te delen aan een college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

h) Aflevering van verlengingen van terugbetaling:

Op basis van het formulier voor aanvraag tot verlenging, waarvan het model is opgenomen in bijlage C bij deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, ofwel volgens de procedure vermeld in punt f), ofwel indien nodig volgens de procedure vermeld in punt g), zal de adviserend geneesheer:

1. De rechthebbende het attest bezorgen waarvan het model is vastgelegd in "e" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, waarvan het aantal toegestane verpakkingen beperkt is in functie van de maximale dagelijkse dosering beschreven in punt c), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximaal 12 maanden.
2. De betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat identiek is aan het nummer dat werd toegekend bij de aflevering aan hem van de voorgaande machtiging(en).
3. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt,

4. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, het unieke, specifieke nummer overeenstemmende met de betrokken rechthebbende meedelen, zonder zijn identiteit te vermelden, maar met de vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, volgens de modaliteiten beschreven in punt i) hierna volgend.

i) Evaluatie volgens de therapeutische en sociale behoeften:

Om de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, in staat te stellen de opdrachten bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet uit te voeren, met name wat betreft een latere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteiten, wordt de terugbetaling van de specialiteit slechts toegekend voor zover gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de rechthebbenden die deze terugbetaling krijgen, kunnen worden geregistreerd en geëvalueerd. De modaliteiten met betrekking tot de aard van de gegevens, de registratie, het verzamelen en de evaluatie ervan worden door de Minister vastgelegd op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen na advies van de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Hiervoor moet de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling zoals hierboven vermeld in de punten d), f) of g), zich ertoe verbinden voor zijn patiënten die de terugbetaling hebben gekregen, aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie en de toestand van de betrokken patiënten mee te delen, volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister.

Hiervoor ook zal de adviserend geneesheer volgens de modaliteiten die zijn vastgelegd door de Minister:

1. Elke betrokken rechthebbende een specifiek, uniek nummer toekennen, dat gecodeerd is zodat het onmogelijk is voor derden om de rechthebbende te identificeren. Dit gecodeerde nummer blijft identiek bij de machtiging(en) tot verlenging die eventueel worden toegekend aan de rechthebbende voor een specialiteit die vergoedbaar is volgens deze paragraaf. In het gecodeerde nummer moet de identificatie van de betrokken verzekeringsinstelling duidelijk voorkomen.
2. Aan de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling van elke rechthebbende het specifieke, unieke nummer meedelen dat werd toegekend aan zijn patiënt.
3. Aan het college van geneesheren, aangeduid door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, een lijst overmaken met vermelding van de specifieke unieke nummers die overeenstemmen met de rechthebbenden aan wie de terugbetaling werd toegekend, met voor elk nummer vermelding van de identiteit van de geneesheer die verantwoordelijk is voor de behandeling, maar zonder de identiteit van deze rechthebbenden te vermelden.

j) De terugbetaling van de gelijktijdige toediening van deze specialiteit en één van de specialiteiten, vergoedbaar volgens § 2230000, § 2520000 of deze huidige paragraaf 3100000, is nooit toegestaan.

2. Overzicht van de uitgevoerde studies met cognitief versterkende geneesmiddelen

Naam werkzaam bestand-deel	Effect ADAS -cog		Effect CIBIC-plus of CGIC		Andere primaire uitkomst	Graad van evidentie	Effect op levenskwaliteit		Ernst en type	Woon-situatie	Max. geteste termijn	Neveneffecten (NNH)	Opm.
		NNT ⁹		NNT			patiënt	verzorgende					
Donepezil													
5 mg	-	7		7 – 14		la	positief	NS	L – M AD	T	24	Diarree 15 Hoofdpijn 27 Anorexia 30 Braken 31 Gewichtsverlies 38 Duizeligheid 40 Nausea 49	Gunstig effect verdwijnt 6 weken na stoppen
10 mg	-	5 – 7		7 – 9		la	NS	-	L – M AD	T	24		
10 mg	-	-		9		lb	-	-	M – E AD	T	24		
5 of 10 mg?	-	-		NS	NPI-NH = NS	lb	-	-	L – E AD	RVT	24		
10 mg	- 2,7	-		7 – 14		2	-	-	VD	?	24		
Galantamine													
8 mg	-	NS		-	-	-	-	-	L – M AD	T	24	Nausea 5 Braken 9 Anorexia 11 Hoofdpijn 15 Duizeligheid 16 Diarree 29	1. Kleinereffect t.o.v. donepezil en meer neveneffecten. 2. Geen gegevens voor VD en M – E AD.
16 mg	-	6		6		la	-	-	L – M AD	T	24		
24 mg	-	6 – 7		6 – 9		la	-	-	L – M AD	T	24		
32 mg	-	-				la	-	-	L – M AD	T	24		
Rivastigmine													
6 – 12 mg	-0,8 à - 2,1	17		-	-	la	-	-	L – M AD	T?	26	Nausea 3 Braken 4 Diarree 13 Anorexia Hoofdpijn Syncope Abdominale pijn Duizeligheid	1. klinische relevantie? 2. geen gegevens voor VD
9 mg	pos?	-		NS	-	2	-	-	M – E AD ¹⁰	?	24		
3 – 12 mg	-	-		pos?	-	lb	-	-	DLB	?	20		
3 – 12 mg	pos	-		NS NS	- -	lb	- -	- -	Parkinson	? ?	20		

⁹ Deze cijfers zijn gebaseerd op het verschil in het aantal responders zoals gedefinieerd in de desbetreffende Cochrane Systematic Reviews (Birks (2x), Loy en Sastre)

¹⁰ subgroepanalyse

Naam werkzaam bestanddeel	Effect ADAS -cog		Effect CIBIC-plus of CGIC		Andere primaire uitkomst	Graad van evidentie	Effect op levenskwaliteit		Ernst en type	Woon-situatie	Geteste termijn	Neveneffecten (NNH)	Opm.
		NNT		NNT			patiënt	verzorgende					
Memantine													
20 mg monother.	-	-	-	NS	ADCS-ADL = S	lb	-	-	M – E AD	T	28	Hallucinaties 1,3% Verwardheid 1% Duizeligheid 0,7% Hoofdpijn 0,3% Vermoeidheid 0,7%	Geen data bij L – M AD
	pos	-	-	NS		lb	-	-	VD	T	28		
Add-on bij donepezil	-	-	-	10	ADCS-ADL = S	lb?	-	-	M – E AD	T	24		
Ginkgo biloba 80 – 600 mg	-	NS	-	NS		-	-	-	heterogeen	?	12 – 24	Geen vermeld	Goede tolerantie
Co-dergocrine mesylaate		NS		NS									Geen goede studies
Piracetam		NS		NS									Geen goede studies