

Conceptrichtlijnmodules cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

4^e cyclus modulair onderhoud

INITIATIEF

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

IN SAMENWERKING MET

Alzheimer Nederland

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Orthopedische Vereniging (NOV)

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)

Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

MET ONDERSTEUNING VAN

Het kennisinstituut van de Federatie voor Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

Conceptringrichtlijnmodules cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

© 2026

5

10

15

20

25

30

35

40 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Richtlijnen-database aanvragen.

45

Inhoudsopgave

	Startpagina richtlijn Dementie en lichte cognitieve stoornissen (Mild Cognitive Impairment, MCI).....	4
	<i>Module 1 – Verantwoording.....</i>	<i>6</i>
5	<i>Module 1 – Deprescribing cholinesteraseremmers bij dementie</i>	<i>16</i>
	<i>Module 2 – Verantwoording.....</i>	<i>32</i>
	<i>Module 2 – Diagnose dementie bij bipolaire stoornis</i>	<i>43</i>
	<i>Module 3 - Verantwoording</i>	<i>57</i>
	<i>Module 3 – Ziekte van Creutzfeldt-Jakob.....</i>	<i>69</i>
10	<i>Module 4 - Verantwoording.....</i>	<i>84</i>
	<i>Module 4 – Behandeling slaapstoornissen bij dementie</i>	<i>95</i>

Startpagina richtlijn Dementie en lichte cognitieve stoornissen (Mild Cognitive Impairment, MCI)

Deze richtlijn valt onder het cluster Cognitieve stoornissen en dementie.

5

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn Dementie en lichte cognitieve stoornissen (mild cognitive impairment, MCI) richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met cognitieve stoornissen. De richtlijn berust daar waar mogelijk op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met overwegingen en patiëntenvoorkeuren. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

10

- Diagnostiek van lichte cognitieve stoornissen en dementie
- Behandeling van lichte cognitieve stoornissen en dementie
- Besluitvorming
- Organisatie dementiezorg
- Cognitieve stoornissen als comorbiditeit in het ziekenhuis

15

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweede- en derde lijn zorg voor patiënten met cognitieve stoornissen of verdenking daarop.

20

Voor patiënten

Dementie is de naam voor een combinatie van symptomen waarbij de verwerking van informatie in de hersenen is verstoord. Dementie kenmerkt zich door een geleidelijke achteruitgang van het geestelijk functioneren. Soms vallen aanvankelijk vooral geheugenstoornissen op, maar dit is lang niet altijd het geval. Patiënten kunnen ook problemen krijgen met denken, taal of oriëntatie. Ook kunnen het karakter en gedrag veranderen. Naarmate de ziekte vordert, verliest iemand met dementie steeds meer de regie over zijn eigen leven. De patiënt wordt meer afhankelijk van de hulp van anderen en dagelijkse handelingen worden steeds moeilijker.

25

30

De meest voorkomende oorzaken van dementie zijn de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie, fronto-temporale dementie, dementie met gemengde etiologie, dementie met Lewy bodies en dementie bij de ziekte van Parkinson. Eén op de vijf mensen krijgt dementie. Bij vrouwen is de kans nog groter: één op de drie vrouwen krijgt gedurende haar leven dementie. De kans op dementie neemt toe met het ouder worden.

35

Meer informatie over dementie en lichte cognitieve stoornissen is te vinden op Thuisarts:

[Dementie](#)
[Snel dingen vergeten](#)

40

Meer informatie over dementie en lichte cognitieve stoornissen is ook te vinden op de website van Alzheimer Nederland:

[Wat is dementie?](#)
[Mild Cognitive Impairment \(MCI\)](#)

45

Het syndroom 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) wordt in het Nederlands met 'lichte cognitieve stoornis' aangeduid. Voor de patiënt is het het duidelijkst om de Nederlandse term 'lichte cognitieve stoornis' te blijven gebruiken, in de richtlijn spreken we verder kortheidshalve over MCI. Iemand met MCI heeft problemen met het geheugen of een andere denkfunctie, waarbij vaak ook emotioneel-gedragsmatige veranderingen een belangrijke rol spelen. Maar hij/zij kan vaak nog zo goed als

normaal functioneren in het dagelijks leven. MCI kan een voorstadium van dementie zijn, maar dit hoeft niet (bron: Alzheimer Nederland).

- 5 Mensen met een MCI hebben vaak last van geheugenproblemen, moeite met overzicht houden of het uitvoeren van handelingen. De klachten en stoornissen zijn minder ernstig dan bij dementie. Vaak vergeet iemand de details van een gebeurtenis of handeling, terwijl mensen met dementie de hele gebeurtenis vergeten (bron: Alzheimer Nederland).

- 10 Een bijzondere groep van patiënten met cognitieve stoornissen betreft de groep met een verstandelijke beperking en dan met name de groep met een Down syndroom, bij wie vaak cognitieve stoornissen en dementie ontstaan in de loop van hun ziekteverloop. Voor diagnostiek van deze speciale groep patiënten is in samenwerking met de NVAVG een aparte [module](#) gemaakt (NVKG, 2023).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

- 15 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de huisartsen, internisten, klinisch chemici, laboratoriumartsen, neurologen, nucleair geneeskundigen, psychiaters, psychologen, arts verstandelijk gehandicapten, radiologen, sociaal geriaters, specialisten ouderengeneeskunde, verpleegkundigen, verzorgenden en
- 20 ziekenhuisapothekers. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Alzheimer Nederland ten aanzien van communicatie met de patiënt. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar Alzheimer Nederland.

Modulair onderhoud

- 25 Vanaf 2022 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Cognitieve stoornissen en dementie. Onder de tab 'verantwoording' staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.
- Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Module 1 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriater; NVKG
- Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog; NVA
- Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog; NVvR
- Mevr. W.P. (Wendie) Derks, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
- Dhr. R.P. (Ruben) Hijlkema, psychiater; NVvP
- Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist; NIV
- Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog; NVN
- Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus; NVKC
- Dhr. dr. R.A.W. (Ronald) Verhagen, orthopedisch chirurg; NOV

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Mevr. M.E.A. (Marlise) van Eersel, internist; NIV
- Mevr. L. (Lieke) Mitrov-Winkelmolen, ziekenhuisapotheker; NVZA

Met ondersteuning van

- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. L.C. (Laura) van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. A. (Alies) Oost, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

5 Clusterstuurgroepleden

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marcel Olde Rikkert	Hoogleraar Geriatrie Radboudumc	Hoofdredacteur NTvG Lid Advies Commissie Pakket, ZIN (urenvergoeding)	Geen	Geen	Geen; ik doe nu uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma onderzoek meer	Geen	Geen	02-07-2025	Geen
Tony Absalom	Hoogleraar anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen Hoogleraar anesthesiologie, stafid anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen	Consultancy werkzaamheden diverse bedrijven (betaald, met alle betalingen aan mijn instelling) 1. Werk voor British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022 was ik editor). Sinds Sept 2022 “trustee” met portfolio “financial director” van de BJA Charitable Company. Ik heb nu geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar ben vaak reviewer van farmacologische artikelen (for which I am paid an honorarium quarterly). 2. Actieve consultancy werk en PI-schap van een sponsor (Philips) – geïnitieerd pijnproject. Geen conflict m.b.t. dementie/MCI/delir. Consultancy advice/medical advisory board – about a proposed pain monitor for intra-operative use Unrestricted research grant for conduct of a planned study to acquire data needed for development of such a monitor.	Geen Historical conflicts (none currently active): 1. Sponsor initiated research (no potential for conflicts with role in Cluster): a. Philips BV (pain study). b. Rigel Inc (phase 1 study of IRAK1 and IRAK4 inhibitor) c. The Medicines Company (Parsippany, USA)(phase 1 study of an etomidate analogue) 2. Consultancy (all payments to my institution)(all non-active > 6 years) a. Ever Pharma (Salzburg, Austria) b. PAION (Germany) c. Terumo (Japan) d. Janssen Pharmaceutica NV (Beerse, Belgium) e. Medtronic (Dublin, Ireland)	Geen	Ik heb extern gefinancierd onderzoeken, maar in geen geval kan de financier belangen hebben bij het advies of de richtlijn. *Rigel Pharmaceuticals (San Francisco, USA)(PAST). Sponsor-initiated phase 1 research, for which I was the PI (for an IRAK1 and IRAK4 inhibitor intended for use in auto-immune disorders) *The Medicines Company (Parsippany, NJ, USA)(PAST)/. Sponsor-initiated phase 1 research, consultancy advice/medical advisory board – relating to an etomidate analogue – no longer in development.	Geen	Geen	19-08-2025	Geen

		This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended. 3. Vorige consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine). 4. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma (mbt dexmedetomidine). Hiervoor gaf ik advies over een EMA aanvraag voor registratie (van een nieuwe formulatie) en indicatie uitbreiding van dexmedetomidine voor procedurele sedatie. In dit werk was de focus alleen op het gebruik van dit middel voor sedatie. Er bestaat wetenschappelijke bewijs dat dexmedetomidine toediening tijdens een operatie onder algehele narkose de kansen van post-operatieve delier verlaagt. Ook wordt dit middel soms toegediend ter behandeling van “emergence agitation” (dwz onrust en verwardheid direct na ontwaking uit narkose). Deze indicaties zijn niet geregistreerde indicaties, en ik heb Ever Pharma dan ook geen raad hierover gegeven. De link met dementie/MCI/delier is daarom zwak. 5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION – hiervoor gaf ik advies aan Ever en PAION over (potentiele aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen (potentiele) link met dementie/MCI/delier; en niet meer actief. 6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland)**	f. BD (Franklin Lakes, NJ, USA)						
--	--	---	---------------------------------	--	--	--	--	--	--

		en Terumo (Tokyo, Japan)* – technische advies over spuitpompen. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps. In the past my department received an unrestricted research grant to perform a pilot study on a new device we were developing for patient-controlled analgesia and sedation systems. 7. Vorige advies aan Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. Financial trustee/director: British Journal of Anaesthesia Company (onbetaald) Treasurer/director: European Society for Anesthesiology and Intensive Care (onbetaald)							
Jeroen de Bresser	Neuroradioloog en associate professor, LUMC	Geen	Geen	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft bij mijn weten geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn. Alzheimer Nederland; Early detection of increased dementia risk by new cerebrovascular imaging markers, PL, ja Alzheimer Nederland; Brain clearance MRI as an early marker for cognitive decline and dementia , PL, ja Medical Delta; Medical delta dementia 3.0: applying advanced brain imaging for efficient	Geen	Geen	21-07-2025	Geen restricties Indien IMDEM start: Restricties ten aanzien van besluitvorming betreffende plaatsbepaling van MRI

					dementia diagnosis and prediction: when, what, and for whom? PL, ja LUMC research theme high potential grant ; Ageing related changes in the brain clearance system as a biomarker for early prediction of cognitive decline, PL, ja ZonMW/ZE&GG; Clinical added value of brain MRI in memory clinic patients (IMDEM); financieringstraject loopt nog – nog niet gestart/ gehonoreerd, PL, ja Alzheimer's research UK grant ; Feasibility of obtaining brain structural diagnostic markers in dementia with ultra-low field MRI , PL nee				
Wendie Derks	Belangenbehartiger bij Alzheimer Nederland	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	15-07-2025	Geen
Ruben Hijlkema	Psychiater, GGZ InGeest	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	06-08-2025	Geen
Barbara van Munster	*04/2015 - heden: Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen (20%), vanaf 2019 fulltime *2019 - heden: Hoogleraar Interne Geneeskunde , i.h.b. Ouderengeneeskunde/Geriatrie *2019 - heden: Plaatsvervangend opleider geriatrie Martini Ziekenhuis	- 2020 – heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen - 2020 - heden Afgevaardigde NIV DHFA - 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' - 2019 - heden Expertgroep 'Aging Academy' - 2016 - heden Voorzitter (2019 lid) werkgroep kwaliteit en richtlijnen, kerngroep ouderengeneeskunde - 2016 - heden Redacteur 'Tijdschrift gerontologie en geriatrie' - 2017 - heden Lid platform kwaliteit NIV namens kerngroep ouderengeneeskunde - 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie - 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group,	Geen	Heb familie met cognitieve problematiek. Ben voorzitter van alzheimer centrum	*2022 ZONMw: Young Onset Dementia- INCLUDED: Advance care planning. 2022 ZEGG/ZONMw: "The impact of a comprehensive geriatric assessment including advance care planning in acutely hospitalized frail patients with cognitive disorders: the GOAL study" * 2021 Innovatiesubsidie ONO: 'Regieondersteuning bij multimorbiditeit' ABOARD (medeaanvrager); Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Esophagogastric Cancer in the elderly patient' * 2020 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Perioperatieve mobiliteit'; Hersenstichting 'No guts no glory' (medeaanvrager); ZonMw Wetenschap voor de praktijk: 'Eigen huis als polikliniek: de ervaren kwaliteit van beeldbel zorg bij kwetsbare ouderen met multi-morbiditeit en hun families'; Methodiekontwikkeling geïntegreerd Richtlijn gebruik bij Multimorbiditeit. 2019 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Gezondheidsvaardigheden van patiënten met multimorbiditeit en meerdere betrokken behandelaars in het ziekenhuis'; Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'PRESurgery Thoughts'.	Er zijn diverse onderzoeken die lopen tav herkenning van cognitieve problematiek bij mulrimorbiditeit, delier en acp bij dementie.	Geen	01-07-2025	Geen restricties, extern gefinancierd onderzoek raakt niet aan de onderwerpen van de geprioriteerde modules voor deze cyclus

Groningen (60%) Vanaf november 2022 Internist-geriater. Neventaak: wetenschap en innovatie toekomstbestendigere regionale ouderenzorg, en zorg voor multimorbiditeit Universitair Medisch Centrum Groningen (40%) 2020 - heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen 2018 - heden Hoogleraar Interne Geneeskunde, ihb. Ouderengeneeskunde/Geriatrie	Guideline International Network alle functies zijn onbetaald Onbetaalde functies: 2021 - heden Lid nationale werkgroep Dementie Vriendelijk Ziekenhuis 2021 - heden Lid Stuurgroep Richtlijn Cluster cognitieve stoornissen 2021 - heden Voorzitter Nederlands Platform voor multimorbiditeit 2021 - heden Kwartiermaker Regievoering bij multimorbiditeit NIV 2021 - heden Member multimorbidity working group European Federation of Internal Medicine 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network			Ik ben PI tenzij anders vermeld. Alzheimer Nederland;1-2-2025 Ziekenhuiszorg bij dementie, PL ja Vrienden van het MZH;16-6-2025 Integrale gecoördineerde zorg veelgebruikers MZH, PL ja					
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

Edo Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, lokatie AMC, gastvrijheidsaanstelling - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofddirecteur Leerboek Neurologie (Bohn Stafleu van Loghem)	Geen	Geen	Geen: ik ontvang uitsluitend onderzoeksfinanciering van non-profit instellingen, zoals ZonMW, Europese Commissie	Geen	Geen	01-07-2025	Geen
Charlotte Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium afdeling Klinische Chemie, Amsterdam UMC, lokatie VUmc.	*Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Editor-in-chief van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (jaarlijks kleine vergoeding). *Ad hoc adviseurschap over implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Dit houdt in: ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. "De adviezen die ik geef hebben betrekking op praktische aspecten bij de lab-analyse, bijvoorbeeld of wij de CSF monsters afdraaien, hoe vaak we meten, en hoe we de rapporteren, en hoe we de nieuwe bepalingen gevalideerd hebben. Dat zijn vragen van met name laboratoriumspecialisten die overwegen om de CSF biomarkers te gaan implementeren. Dit is ook de inhoud van presentaties die ik geef (waar Roche mijn instituut voor betaalt) voor gebruikers elders in de wereld. Tot nog toe zijn de CSF biomarkers nog niet geëvalueerd in het cluster."	Geen Geen enkele directe financiële belangen: alle contracten zijn met Amsterdam UMC. CET has research contracts with Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, C2N diagnostics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Merck, Muna, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vaccinex, Vivoryon. She has consultancy/speaker contracts for Aribio, Biogen, Beckman-Coulter, Cognition Therapeutics, Danaher, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk,	Geen	*Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie. Het doel van het Marie Curie project is om een nieuwe generatie van onderzoekers in het biomarker veld op te leiden, tot experts in alle aspecten van biomarker onderzoek. Aan het einde van de ontwikkeling van biomarkers zullen deze via bedrijven op de markt moeten komen, en omdat niet alle wetenschappers uiteindelijk in de academische wereld blijven, is het belangrijk dat jonge onderzoekers ervaring opdoen met de manier van onderzoek doen in het bedrijfsleven. In Marie Curie projecten gebeurt dat door een deel van het onderzoek bij een bedrijf uit te voeren. *Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vivoryon. Dit zijn meestal biomarker-analyses voor hun trials, bij inclusies en als uitkomstmaten. *Grants: Research of CET is supported by the European Commission (Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADe) and TAME, Innovative Medicines Initiatives 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) and JPNP (bPRIDE, CCAD), European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and	*Deelname aan de commissie is erkenning van het potentiële belang van de vloeistof biomarkers voor de diagnostiek op zich, wat belangrijk is voor mijn vakgebied. Het is ook eervol en daardoor mogelijk goed voor mijn reputatie als wetenschapper. *Mocht de richtlijn een belangrijke rol voor vloeistofbepalingen zien, dan zou dat misschien tot meer productie in het klinische chemisch lab van VUmc kunnen leiden. Daar heb ik persoonlijk geen baat bij,	Geen	04-07-2025	Geen

		Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC. *Associate editor van wetenschappelijke tijdschriften: Neurology; Molecular Neurodegeneration, Alzheimer's & Dementia (geen vergoeding).	Novartis, Olink, Roche, Sanofi and Veravas.		Innovation Programme and by the Participating States ((22HLT07 NEuroBioStand), CANTATE project funded by the Alzheimer Drug Discovery Foundation, Alzheimer Association, Michael J Fox Foundation, Health Holland, the Dutch Research Council (ZonMW), Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands. CT is recipient of ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National Dementia Strategy. European commissie;Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE), PL ja European commissie;Grant No 101119596 (TAME), PL, nee Innovative Medicines Initiatives;3TR (Horizon 2020, grant no 831434) PL, nee Innovative Medicines Initiatives ;EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) , PL nee JPND; bPRIDE, PL ja JPND; CCAD, PL nee European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States;22HLT07 NEuroBioStand, PL nee Horizon Europe; PREDICTFTD, 101156175), PL nee Alzheimer Drug Discovery Foundation;CANTATE , ja Alzheimer Association; Pre-analytics Next, PL ja Michael J Fox Foundation;E-DLB consortium: staging of asyn disease criteria, PL nee Michael J Fox Foundation;SORL1 as novel biomarker for PD, , ja Health Holland; Trinitas, PL ja ZonMW, Alzheimer Netherlands, HH.;BOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project	evenmin als mijn onderzoeksgroep. Wel kan de grotere productie leiden tot een lagere kostprijs. *Aanvullingen op de bedrijven waar mijn lab contractresearch voor doet. Aard van het analyses is doorgaans analysis in trials, of technisch en klinische validatie van nieuwe biomarker tests. CET performed contract research for ADx Neurosciences, AC-Immune, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Grifols, Instant Nano Biosensors,			
--	--	---	--	--	---	---	--	--	--

					(#10510032120003) in the context of the Dutch National, PL nee	Merck, Olink, Novo Nordisk, PeopleBio, Quanterix, Roche, Siemens, Toyama, Vivoryon			
Ronald Verhagen	Orthopedisch chirurg/ opleider in Tergooi MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	31-08-2025	Geen

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marlise van Eersel	Internist-ouderengeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen	Lid van Wetenschapscommissie Ouderengeneeskunde NIV/NVKG (onbetaald)	Geen	Geen	ZonMW (#73305095007) - ABOARD, A Personalized Medicine Approach for Alzheimer's Disease. (nee) ZonMw - Young Onset Dementia- INCLUDED (nee)	Geen	Geen	04-07-2025	Geen
Lieke Mitrov-Winkel molen	Ziekenhuisapotheeker, Flevoziekenhuis, Almere	Special Interest Group Farmacotherapie bij ouderen (NVKG/NVZA), onbetaald	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	01-07-2025	Geen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

5

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Deprescribing cholinesteraseremmers bij dementie	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (>40.000 patiënten), volgt uit de toetsing dat het overgrote deel van de zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening betreft, het geen toename in het aantal voltijdsequivalenten of wijziging in het opleidingsniveau van zorgverleners betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.

Module 1 – Deprescribing cholinesteraseremmers bij dementie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale strategie met betrekking tot het stoppen van cholinesteraseremmers bij patiënten met dementie die cholinesteraseremmers gebruiken?

Introduction (English)

In patients newly diagnosed with dementia, particularly Alzheimer’s disease, cholinesterase inhibitors (ChEIs) are often initiated as a first-line symptomatic treatment, offering modest short- to medium-term benefits. However, their long-term effectiveness is uncertain, and not all patients respond. Despite this, many patients continue on ChEIs indefinitely due to lack of clear guidance on when to reassess or discontinue therapy. The central issue is variation in practice and uncertainty about the optimal timing and criteria for stopping ChEIs.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): *What is the effect of discontinuation of cholinesterase inhibitors in patients with dementia on cognitive function, bradycardia, weight loss, gastrointestinal complications, daily functioning, and quality of life, compared to the continuation of cholinesterase inhibitors?*

Table 1. PICO

Patients	Patients with dementia
Intervention	Discontinuation of cholinesterase inhibitors
Control	Continuation of cholinesterase inhibitors
Outcomes	Cognitive function, bradycardia, weight loss, gastrointestinal complications, daily functioning, quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

The guideline panel considered cognitive function, bradycardia, weight loss, and gastrointestinal complications as a **critical** outcome measure for decision making; and daily functioning and quality of life as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For all outcome measures the guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) and 0.5 SD or $-0.5 \geq SMD \geq 0.5$ for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2005 to 29 July 2025 for systematic reviews and from 10 October 2020 to 8 August 2025 for RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from the following primary search concepts: (1) dementia; (2) cholinesterase inhibitors; (3) discontinuation. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 333 records were imported for title/abstract screening. Initially, three studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was

excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one systematic review and one RCT were included.

Summary of literature

5 Description of studies

A total of two studies were included in the analysis of the literature. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

- 10 **Parsons (2021)** performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors (ChEIs) or memantine, or both, in people with Alzheimer's disease. A systematic search was performed up to 17 October 2020 in relevant databases using search terms appropriate for the identification of reports of trials studying ChEIs (donepezil, rivastigmine, galantamine and tacrine) and memantine. RCTs were included that compared withdrawal of ChEIs or memantine, or both, with continuation of the
- 15 same drug or drugs. A total of seven studies were included. Of these, one study was not included in our analyses because the study did not differentiate between participants who were discontinuing donepezil and those discontinuing memantine for all outcome measures (Hong, 2018).
- 20 **Moo (2021)** performed an RCT to study the long-term effects of ChEIs used in the treatment of patients with various types of dementia. The study was part of a multisite Veterans Affairs (VA) Clinical Science Research and Development-funded double-blind, placebo-controlled study. Pharmacy records were used to identify participants who had been dispensed the study medications (donepezil, galantamine, or oral rivastigmine) for 1 year or more,
- 25 regardless of diagnosis or symptoms. Potential participants were contacted via telephone for discussion of the study aims and procedures. Because the study was underpowered, it had to be terminated early. The manuscript focuses on a subset of participants (n=6) with Parkinson disease-associated dementia (PDD).
- 30 Important additional study characteristics and results are summarized in table 2.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Diagnosis	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias*
<i>Included in systematic review Parsons (2021)</i>							
Gaudig, 2011 <i>GAL-USA-5 United States</i>	Diagnosis of mild to moderate probable Alzheimer's disease according to NINDS-ADRDA criteria, MMSE range 11 to 24 and score of ≥ 2 on the standard cognitive subscale of the ADAS-Cog.	N at baseline Intervention: 39 Control: 32 Age (mean, SD) Intervention: 76.5 (1.3) years Control: 75.3 (1.1) years Sex Intervention: 51.3% female Control: 65.6% female ADAS-Cog/11 score (mean, SE) Intervention: 24.9 (1.5) Control: 23.6 (2.2)	Intervention: Discontinuation of galantamine (patients received placebo) Control: Continuation of galantamine (24-32 mg/day)	6 weeks	Cognitive function Daily functioning	Source of funding: Janssen-Cilag EMEA, a division of Janssen Pharmaceutica NV. Withdrawal study was sponsored by Janssen-Cilag EMEA, a division of Janssen Pharmaceutica NV. Post hoc analyses were funded by Janssen Pharmaceutica NV. Assistance with writing the manuscript (Gaudig 2011) was provided by Bioscript Stirling Ltd, UK, and funded by Janssen EMEA Medical Affairs, Beerse, Belgium.	Some concerns
Herrmann, 2016 <i>Canada</i>	Diagnosis of probable Alzheimer's disease according to NINDS-ADRDA criteria or primary degenerative dementia according to DSM-IV criteria, sMMSE ≤ 15 .	N at baseline Intervention: 19 Control: 21 Age (mean, SD) Intervention: 89.7 (3.8) years Control: 88.9 (3.3) years Sex Intervention: 26.3% female Control: 14.3% female SMMSE score (mean, SD)	Intervention: ChEI discontinuation, received an identical-looking placebo substitution (patients were tapered off their ChEI for the first two weeks and continued on placebo for the remaining six weeks) Control: ChEI continuation at current dose	8 weeks	Cognitive function Bradycardia Weight loss Daily functioning Quality of life	Source of funding: Alzheimer's Society of Canada and internal funding, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada. The authors declared no potential conflicts of interest.	Some concerns

		Intervention: 10.0 (5.1) Control: 6.4 (4.8)					
Holmes, 2004 <i>United Kingdom</i>	Diagnosis of probable Alzheimer's disease of more than six months duration, according to NINDS-ADRDA criteria, NPI score ≥ 11 points.	N at baseline Intervention: 55 Control: 41 Age (mean, SD) Intervention: 78.8 (1.2) years Control: 78.6 (1.4) years Sex Intervention: 67% female Control: 54% female MMSE score (mean, SE) Intervention: 20.8 (0.6) Control: 21.1 (0.9)	Intervention: Discontinuation of donepezil, patients received placebo Control: Continuation of donepezil (10 mg/day)	24 weeks	Cognitive function Daily functioning	Source of funding: Unrestricted project grant in excess of \$10,000 from Pfizer/Eisai to Drs C Holmes and D Wilkinson. Both Dr C Holmes and Dr D Wilkinson have received sponsorship from Pfizer/Eisai to attend educational meetings and as speakers.	High
Howard, 2012 <i>DOMINO-AD United Kingdom</i>	Probable or possible moderate or severe Alzheimer's disease, according to NINCDS-ADRDA criteria, sMMSE range 5 to 13.	N at baseline Intervention: 73 Control: 73 Age (mean, SD) Intervention: 77.7 (8.0) years Control: 77.2 (7.5) years Sex Intervention: 64% female Control: 70% female SMMSE score (mean, SD) Intervention: 9.1 (2.4) Control: 9.0 (2.8)	Intervention: Discontinuation of donepezil (5 mg/day during weeks 1 through 4, and placebo donepezil starting in week 5), with placebo memantine Control: Continuation of donepezil (10 mg/day), with placebo memantine	52 weeks	Cognitive function Gastrointestinal complications Daily functioning Quality of life	Source of funding: UK Medical Research Council and the Alzheimer's Society. Pfizer-Eisai and Lundbeck donated supplies of the drugs. Pfizer-Eisai and Lundbeck were not involved in the design or conduct of the study or the analysis or the reporting of the data.	Low

Scarpini, 2011 <i>GAL-ITA-2 Italy</i>	Diagnosis of probable Alzheimer's disease according to NINDS-ADRDA criteria, MMSE range 11 to 24.	N at baseline Intervention: 63 Control: 76 Age (mean) Intervention: 74.4 years Control: 74.5 years Sex Intervention: 54.0% female Control: 64.5% female ADAS-Cog/11 score (mean, SD) Intervention: 23.0 (7.8) Control: 20.4 (8.8)	Intervention: Discontinuation of galantamine (patients received placebo) Control: Galantamine (16 mg/day) <i>Patients were titrated from 4 mg twice daily (8 mg/day) of immediate-release galantamine to 8 mg twice daily (16 mg/day) during the first 4 weeks of the 12-month open-label phase.</i>	24 months	Cognitive function Gastrointestinal complications	Source of funding: Trial medication was provided by Janssen Cilag SpA. Janssen-Cilag EMEA provided funding for this manuscript and was involved in the design and review of the manuscript and approved it with regard to consistency with the scientific and safety information of Reminyl® galantamine. Ute Richarz, Maren Gaudig, Marina Adami and Barbara Schäuble are employees and stockholders of Johnson and Johnson. (Janssen Cilag is part of the Johnson and Johnson family of companies)	High
Johannsen, 2006 <i>Belgium, Denmark, Greece, Hungary, Iceland, the Netherlands, Poland, the USA</i>	Diagnosis of mild to moderate probable or possible Alzheimer's disease according to DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria, MMSE range 10 to 26.	N at baseline Intervention: 103 Control: 99 Age (mean, SD) Intervention: 71.4 (9.3) years Control: 74.1 (7.6) years Sex Intervention: 63.1% female Control: 59.6% female MMSE score (mean, SD) Intervention: 18.5 (4.8)	Intervention: Discontinuation of donepezil (patients received placebo) Control: Continuation of donepezil (10 mg/day)	12 weeks	Cognitive function Gastrointestinal complications Daily functioning	Source of funding: Pfizer Inc., New York, NY, USA and Eisai Inc., Teaneck, NJ, USA. Dr Johannsen has received honoraria from the study sponsors. Dr Hampel has received an investigator-initiated research grant and honoraria from the study sponsors. Dr Salmon has received honoraria for participating in conferences organised by the study sponsors. Drs Xu and Schindler are employees of Pfizer Inc.,	High

		Control: 18.8 (4.8)				and also hold equity in the company. Dr Qvitzau was an employee of Pfizer Denmark when the study was being conducted. Dr Richardson is an employee of Eisai Inc. PPS International Communications (Worthing, UK) assisted in the development of the manuscript.	
<i>Individual studies</i>							
Moo, 2021	Diagnosis of Parkinson disease-associated dementia.	N at baseline Intervention: 3 Control: 3 Age (mean)^ Intervention: 77.3 years Control: 77.9 years Sex^ Intervention: ~100% female Control: ~100% female MMSE/ADAS-Cog score: Not reported.	Intervention: ChEI medication treatment discontinuation via tapering (real-taper group) Control: Continued treatment with ChEI medication (sham-taper group)	6 weeks	Cognitive function Daily functioning	This study was a part of a multisite Veterans Affairs (VA) Clinical Science Research and Development– funded double-blind, placebo-controlled study. The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of the report of the study.	Some concerns

Abbreviations: BADLS = Bristol Activities of Daily Living Scale; ChEI = cholinesterase inhibitors; DEMQOL-Proxy = Dementia Quality of Life Proxy measure; EMEA = Europe, the Middle East and Africa; SD = standard deviation; SMMSE = Standardized Mini-Mental State Examination.

*For further details, see risk of bias table in the appendix

^Data are reported for the total study population only (n=62).

Results

1. Cognitive function

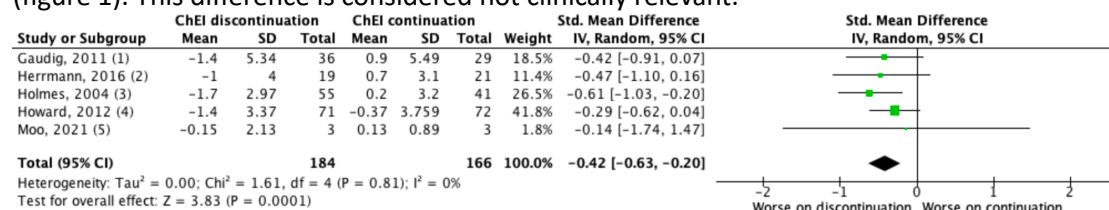
Seven studies reported on cognitive function (Howard, 2012; Gaudig, 2011; Herrmann, 2016; Holmes, 2004; Johannsen, 2006; Moo, 2021, Scarpini, 2011). The effect of discontinuation versus continuation of ChEIs was considered at three different timepoints, short term (up to 2 months), medium term (3 to 11 months), and long-term (over 11 months). As different cognitive outcome measures were employed by the studies, we used standardized mean differences (SMD) as the measure of effect size.

- 10 Data of Scarpini (2011) were not included in the analyses. Scarpini (2011) withdrew participants when they experienced a deterioration in ADAS-Cog/11 score of 4 points or more, and reported time to deterioration as the study endpoint.

Short-term

- 15 Five studies reported data on the short-term effect of ChEI discontinuation on cognitive function (Howard, 2012; Gaudig, 2011; Herrmann, 2016; Holmes, 2004; Moo, 2021). Johannsen (2006) also measured cognitive function at six weeks, but did not report the results. Data of Howard (2012) was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age. Data of Herrmann (2016) was adjusted for baseline sMMSE scores.

The pooled data show a SMD of -0.42 (95%CI -0.63 to -0.20) in favor of ChEI continuation (figure 1). This difference is considered not clinically relevant.



Footnotes

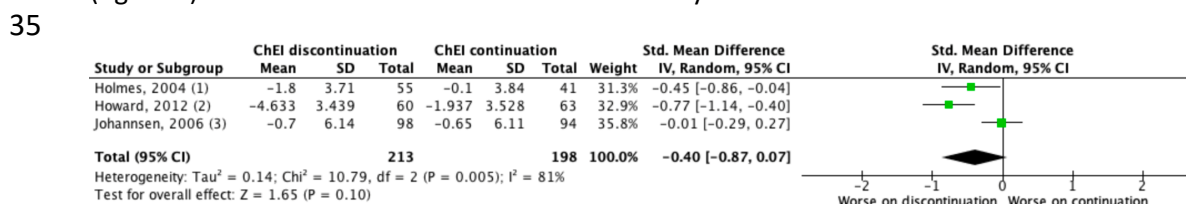
- (1) ADAS-Cog/11, 6 weeks
 (2) sMMSE, 8 weeks
 (3) MMSE, 6 weeks
 (4) sMMSE, 6 weeks
 (5) Six-Item Screener, 6 weeks

- 25 **Figure 1: The short-term effect of ChEI discontinuation compared with ChEI continuation on cognitive function.**
 Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Medium-term

- 30 Three studies reported data on the medium-term effect of ChEI discontinuation on cognitive function (Howard, 2012; Holmes, 2004; Johannsen, 2006). Data of Howard (2012) was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age.

The pooled data show a SMD of -0.40 (95%CI -0.87 to 0.07) in favor of ChEI continuation (figure 2). This difference is considered not clinically relevant.



Footnotes

- (1) MMSE, 12 weeks
 (2) sMMSE, 18 weeks
 (3) ADAS-Cog, 12 weeks

- Figure 2: The medium-term effect of ChEI discontinuation compared with ChEI continuation on cognitive function.**

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Long-term

One study reported data on the long-term effect of ChEI discontinuation on cognitive function (Howard, 2012). Data was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age. At week 52, the authors reported a mean (SD) change in sMMSE score from baseline of -5.89 (3.14) for the ChEI discontinuation group (n=54) and -3.80 (3.92) for the ChEI continuation group (n=54). Mean difference is -2.09 (95%CI -3.43 to -0.75) in favor of ChEI continuation. This difference is considered clinically relevant.

2. Bradycardia

One study reported data on bradycardia (Herrmann, 2016). The authors reported bradycardia in 0 out of 19 patients in the ChEI discontinuation group, and in 1 out of 21 patients in the ChEI continuation group. Risk ratio is 0.37 (95%CI 0.02 to 8.50) in favor of ChEI discontinuation. This difference is considered clinically relevant.

3. Weight loss

One study reported data on weight loss, defined as the number of people with unintentional weight loss (<1.66%) (Herrmann, 2016). The authors reported unintentional weight loss in 26.3% (5/19) of patients in the ChEI discontinuation group and in 14.3% (3/21) of patients in the ChEI continuation group. Risk ratio is 1.84 (95%CI 0.51 to 6.69) in favor of ChEI continuation. This difference is considered clinically relevant.

4. Gastrointestinal complications

Three studies reported on gastrointestinal complications (Howard, 2012; Scarpini, 2011; Johannsen, 2016). The pooled data show a risk ratio of 0.73 (95%CI 0.31 to 1.71) in favor of ChEI discontinuation (figure 3). This difference is considered clinically relevant.

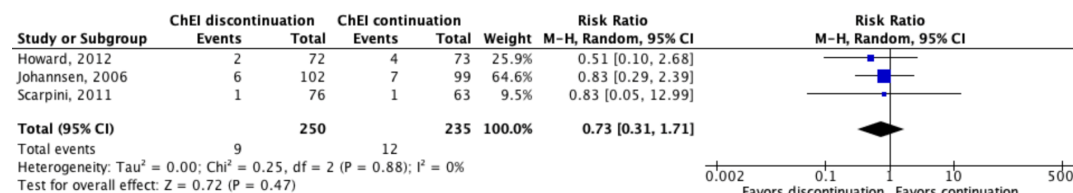


Figure 3: The effect of ChEI discontinuation compared with ChEI continuation on gastrointestinal complications.
Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval

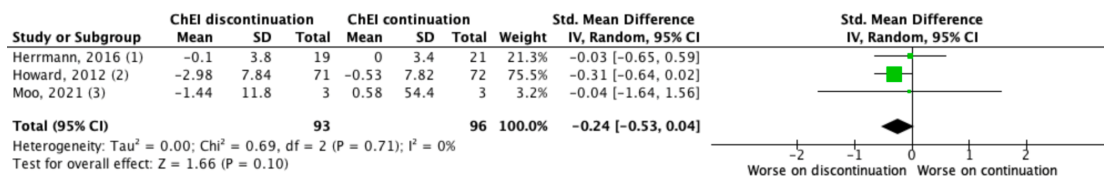
5. Daily functioning

Six studies reported on daily functioning (Howard, 2012; Gaudig, 2011; Herrmann, 2016; Holmes, 2004; Johannsen, 2006; Moo, 2021). The effect of discontinuation versus continuation of ChEIs was considered at three different timepoints, short term (up to 2 months), medium term (3 to 11 months), and long-term (over 11 months). As different daily functioning outcome measures were employed by the studies, we used standardized mean differences (SMD) as the measure of effect size.

Short-term

Three studies reported data on the short-term effect of ChEI discontinuation on daily functioning (Howard, 2012; Herrmann, 2016; Moo, 2021). Data of Howard (2012) was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age. Data of Herrmann (2016) was adjusted for baseline sMMSE scores.

The pooled data show a SMD of -0.24 (95%CI -0.53 to 0.04) in favor of ChEI continuation (figure 4). This difference is considered not clinically relevant.



Footnotes

(1) ADCS-ADL-sec, 8 weeks

(2) BADLS, 6 weeks

(3) ADCS-ADL, 6 weeks

Figure 4: The short-term effect of ChEI discontinuation compared with ChEI continuation on daily functioning.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

5 Medium-term

Two studies reported data on the medium-term effect of ChEI discontinuation on daily functioning (Howard, 2012; Johannsen, 2006). Data of Howard (2012) was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age.

- 10 Howard (2012) used the Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) to assess daily functioning (range: 0-60). Higher scores indicate greater impairment. At week 18, Howard (2012) reported a mean (SD) change in BADLS score from baseline of -9.7 (8.73) for the ChEI discontinuation group (n=60) and -5.03 (7.23) for the ChEI continuation group (n=63). Mean difference is -4.67 (95%CI -7.51 to -1.83) in favor of ChEI continuation. This difference is
- 15 considered clinically relevant.

- Johannsen (2006) used the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale (range: 0-100), where 100 represents maximum function and 0 represents complete dependence. At week 12, Johannsen (2006) reported a mean (SD) change in DAD score of -2.54 (15.65) for the ChEI discontinuation group (n=97) and 0.71 (15.51) for the ChEI continuation group (n=94). Mean difference is -3.25 (95%CI -7.67 to 1.17) in favor of ChEI continuation. This difference is
- 20 considered not clinically relevant.

Long-term

- 25 One study reported data on the long-term effect of ChEI discontinuation on daily functioning (Howard, 2012). Data was adjusted for center, duration of donepezil treatment before entry, baseline sMMSE, and age. At week 52, the authors reported a mean (SD) change in BADLS score from baseline of -13.22 (8.97) for the ChEI discontinuation group (n=55) and -9.83 (8.52) for the ChEI continuation group (n=54). Mean difference is -3.38 (95%CI -6.67 to -0.10)
- 30 in favor of ChEI continuation. This difference is considered not clinically relevant.

6. Quality of life

- One study reported on quality of life (Herrmann, 2016). Data was adjusted for baseline sMMSE scores. Data of Howard (2012) were not included in the analyses, as the data
- 35 reported for continuation and discontinuation groups were average values across patients who received active and placebo memantine.

- Herrmann (2016) used the Quality of Life in late stage Dementia (QUALID) to assess quality of life (range: 11-55), with lower scores indicating a higher quality of life. Herrmann (2016)
- 40 reported quality of life as change in QUALID scores from baseline to 8 weeks. A mean (SD) change in QUALID score of 0.3 (3.1) was reported for the ChEI discontinuation group (n=19), and -0.1 (4.8) for the ChEI continuation group (n=21). Mean difference is 0.40 (95%CI -2.08 to 2.88) in favor of ChEI discontinuation. This difference is considered not clinically relevant.

Summary of Findings

Summary of Findings table: ChEI discontinuation compared to ChEI continuation in patients with dementia

Population: Patients with dementia

Intervention: ChEI discontinuation

Comparator: ChEI continuation

5

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		ChEI discontinuation	ChEI continuation		
Cognitive function Short-term <i>(crucial)</i>	Based on data from 350 participants in 5 studies.	Difference: SMD 0.42 lower (95%CI 0.63 lower to 0.20 lower)		Low Due to serious risk of bias* and imprecision ¹	On the short-term, ChEI discontinuation may result in little to no difference in cognitive function when compared with ChEI continuation in patients with dementia. <i>(Howard, 2012; Gaudig, 2011; Herrmann, 2016; Holmes, 2004; Moo, 2021)</i>
Cognitive function Medium-term <i>(crucial)</i>	Based on data from 411 participants in 3 studies.	Difference: SMD 0.40 lower (95%CI 0.87 lower to 0.07 higher)		Low Due to serious risk of bias* and imprecision ²	On the medium-term, ChEI discontinuation may result in little to no difference in cognitive function when compared with ChEI continuation in patients with Alzheimer’s disease. <i>(Howard, 2012; Holmes, 2004; Johannsen, 2006)</i>
Cognitive function Long-term <i>(crucial)</i>	Based on data from 108 participants in 1 study.	Difference: MD 2.09 lower (95%CI 3.43 lower to 0.75 lower)		Low Due to very serious imprecision ³	On the long-term, ChEI discontinuation may worsen cognitive function when compared with ChEI continuation in patients with Alzheimer’s disease. <i>(Howard, 2012)</i>
Bradycardia <i>(crucial)</i>	Relative risk: 0.37 (95%CI 0.02 to 8.50) Based on data from 40 participants in 1 study.	2 per 100	5 per 100	Very low Due to serious risk of bias* and very serious imprecision ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of ChEI discontinuation on bradycardia when compared with ChEI continuation in patient with Alzheimer’s disease. <i>(Herrmann, 2016)</i>
		Difference: 3 fewer per 100 (95%CI 5 fewer to 38 more)			
Weight loss <i>(crucial)</i>	Relative risk: 1.84 (95%CI 0.51 to 6.69) Based on data from 40 participants in 1 study.	26 per 100	14 per 100	Very low Due to serious risk of bias* and very serious imprecision ⁵	The evidence is very uncertain about the effect of ChEI discontinuation on weight loss when compared with ChEI continuation in patient with Alzheimer’s disease. <i>(Herrmann, 2016)</i>
		Difference: 12 more per 100 (95%CI 7 fewer to 80 more)			
Gastrointestinal complications <i>(crucial)</i>	Relative risk: 0.73 (95%CI 0.31 to 1.71) Based on data from 485 participants in 3 studies.	4 per 100	5 per 100	Very low Due to serious risk of bias* and very serious imprecision ⁶	The evidence is very uncertain about the effect of ChEI discontinuation on gastrointestinal complications when compared with ChEI continuation in patient with Alzheimer’s disease.
		Difference: 1 fewer per 100			

		(95%CI 3 fewer to 4 more)		(Howard, 2012; Scarpini, 2011; Johannsen, 2016)
Daily functioning Short-term (important)	Based on data from 189 participants in 3 studies.	Difference: SMD 0.24 lower (95CI 0.53 lower to 0.04 higher)	Low Due to serious risk of bias* and imprecision ⁷	On the short-term, ChEI discontinuation may result in little to no difference in daily functioning when compared with ChEI continuation in patients with dementia. (Howard, 2012; Herrmann, 2016; Moo, 2021)
Daily functioning Medium-term (important)	Based on data from 314 participants in 2 studies.	Results could not be pooled. For more details, see Results section.	Low Due to serious risk of bias* and imprecision ⁸	On the medium-term, ChEI discontinuation may result in little to no difference in daily functioning when compared with ChEI continuation in patients with Alzheimer's disease. (Howard, 2012; Johannsen, 2006)
Daily functioning Long-term (important)	Based on data from 109 participants in 1 study.	Difference: MD 3.38 lower (95%CI 6.67 lower to 0.10 lower)	Low Due to very serious imprecision ⁹	On the long-term, ChEI discontinuation may result in little to no difference in daily functioning when compared with ChEI continuation in patients with Alzheimer's disease. (Howard, 2012)
Quality of life (important)	Based on data from 40 participants in 1 study.	Difference: MD 0.40 higher (95% CI 2.08 lower to 2.88 higher)	Very low Due to serious risk of bias* and very serious imprecision ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of ChEI discontinuation on quality of life when compared with ChEI continuation in patient with Alzheimer's disease. (Herrmann, 2016)

¹ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about the randomization procedure, attrition bias, missing information about blinding, and potential selection bias. **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance.

² **Risk of bias: serious.** Due to missing information about the randomization procedure and blinding, potential attrition bias, and selective outcome reporting. **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance.

5 ³ **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance and the low number of patients.

⁴ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure, and attrition bias. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with both borders of clinical relevance.

⁵ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure, and attrition bias. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with both borders of clinical relevance.

⁶ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure and blinding, attrition bias, and selective outcome reporting. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with both borders of clinical relevance.

10 ⁷ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure, attrition bias, and potential selection bias. **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance.

⁸ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure and blinding, and selective outcome reporting. **Imprecision: serious.** Due to wide confidence intervals of the individual studies.

⁹ **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance and the low number of patients.

¹⁰ **Risk of bias: serious.** Due to missing information about randomization procedure, and attrition bias. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with both borders of clinical relevance.

15 *For further details, see risk of bias table in the appendix.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Licht tot matig ernstige dementie

De gepoolde resultaten uit de studies met patiënten met licht tot matige dementie van ziekte van Alzheimer lieten geen duidelijke verschillen zien in cognitieve functie tussen staken of continueren van cholinesteraseremmers. De risico ratio voor het optreden van gastro-intestinale complicaties lijkt lager bij het staken van cholinesteraseremmers, hoewel dit in de gepoolde resultaten niet klinisch relevant is gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen.

10 *Gevorderde dementie*

De gepoolde resultaten lieten een mogelijke verslechtering op de lange termijn in cognitieve functie van gemiddeld 2,09 punten gerapporteerd middels de MMSE score zien voor de patiënten waarbij cholinesteraseremmers werden gestopt ten opzichte van patiënten waarbij deze werden gecontinueerd. Deze resultaten op middel en lange termijn zijn gebaseerd de studie van Howard, waarbij uitsluitend patiënten met een matig ernstige en gevorderde dementie van ziekte van Alzheimer (MMSE 5 tot 13) waren geïncludeerd. Hoewel deze bevinding methodologisch als klinisch relevant kan worden bestempeld, is de klinische relevantie van dit verschil van 2 punten op de MMSE score in de praktijk beperkt bij patiënten met reeds een vergevorderd stadium van dementie. Het staken van cholinesteraseremmers leidt ook niet tot toename in gedragssymptomen, gemeten met NPI score. Het beperkte klinische voordeel moet per patiënt worden afgewogen tegen het optreden van bijwerkingen, waarbij patiënten in een verder gevorderd stadium mogelijk een hoger risico hebben op het optreden van bijwerkingen gezien reeds bestaand laag lichaamsgewicht of algehele kwetsbaarheid. Het staken van cholinesteraseremmers liet in de studie van Hermann, bij patiënten met een gevorderde dementie van ziekte van Alzheimer (MMSE 6-10), een verlaagde risico ratio zien voor bradycardie ten opzichte van het continueren van de cholinesteraseremmers. De risico ratio voor het optreden van gastro-intestinale complicaties lijkt lager bij het staken van cholinesteraseremmers, hoewel dit in de gepoolde resultaten niet klinisch relevant is gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen. Wel is bekend dat gastro-intestinale bijwerkingen en gewichtsverlies vaak optreden (1-10%), met name in de titratiefase (Birks, 2015; EPHOR, 2022).

Algemeen

Internationale desprescribing richtlijnen benoemen ook het belang van het afwegen van resultaat en risico voor de individuele patiënt, waarbij verminderd effect van cholinesteraseremmers is benoemd bij patiënten met een verder gevorderd stadium van dementie en een beperkte levensverwachting, en vergroot risico bij patiënten met ondergewicht, kwetsbaarheid en comorbiditeiten. Een proefstop kan volgens deze aanbeveling worden overwogen bij patiënten met ziekte van Alzheimer, Lewy Body Dementie, Parkinson dementie, vasculaire dementie en samengestelde varianten van dementie nadat de medicatie voor minstens 12 maanden is gebruikt (Primary Health Tasmania, 2022).

De aanwezigheid van polyfarmacie geeft een additioneel risico door potentiële versterking van farmacologische effecten of bijwerkingen zoals bradycardie enerzijds of interacterende werking, bijvoorbeeld door inzet van urologische spasmolytica anderzijds. Bij patiënten met verminderde therapietrouw of moeite met innemen van medicatie is dit een potentiële extra reden om de therapie te staken. Eventueel kan bij verminderde therapietrouw besloten worden tot medicatie inname onder toezicht.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige:

- 5 • Risk of Bias: methodologische beperkingen (ontbrekende informatie over de randomisatie procedure en blinding, mogelijke selectie bias, vertekening door uitval van patiënten, selectieve rapportage van uitkomsten);
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grenzen van klinische relevantie overschrijdt en vanwege het kleine aantal patiënten.

10 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Parsons (2019) beschrijven in een kwalitatieve studie de perspectieven en ervaringen van mantelzorgers rondom het stoppen van cholinesteraseremmers bij patiënten met gevorderde dementie. Uit de studie komen vier verschillende perspectieven en ervaringen van mantelzorgers naar voren met betrekking tot de klinische conditie van patiënt na het staken van deze medicatie:

- 15 1. Geen merkbare verandering in klinisch conditie.
2. Verbetering van de klinisch conditie, waaronder vermindering van gedrags- en psychologische symptomen van dementie (zoals stemming, agressie en angst), evenals verbetering van de fysieke conditie en functionele status door beter eten,
- 20 3. Verslechtering van de klinisch conditie, zowel in gedrags- en psychologische symptomen als in fysieke gezondheid.
4. Gemengd beeld, waarbij zowel verbetering als achtergang wordt gezien, bijvoorbeeld verbetering van psychologische symptomen maar verslechtering van de
- 25 fysieke conditie, of andersom.

Daarentegen zijn mantelzorgers vaak onzeker over het nut van cholinesteraseremmers, omdat de effecten niet objectief meetbaar zijn. Onzekerheid bestaat of achteruitgang van cognitieve functie het gevolg is van stoppen met cholinesteraseremmers of van de natuurlijke ziekteprogressie, zoals beschreven door McCloskey (2018). Besluitvorming over

30 de medicatie wordt door mantelzorgers als complex en emotioneel belastend ervaren. Na stoppen van de cholinesteraseremmers rapporteren mantelzorgers gevoelens van zorg, stress, schuld en zelfverwijt, vooral wanneer zij denken dat hun beslissing een negatieve impact heeft gehad op hun naaste. Echter sommige mantelzorgers rapporteren daarentegen juist een gevoel van comfort of opluchting.

35 Gezien de uiteenlopende ervaringen en perspectieven van mantelzorgers rondom het stoppen van cholinesteraseremmers bij patiënten met gevorderde dementie is duidelijke communicatie tussen zorgverlener en mantelzorger over de indicatie, risico's en baten van de medicatie essentieel. Bespreek verwachtingen van mantelzorgers hierbij rondom het staken

40 van cholinesteraseremmers. Neem het besluit gezamenlijk, op basis van goede informatie en overleg. En zorg voor actieve begeleiding van zowel patiënt als mantelzorger na het besluit tot staken. Hierbij kan overwogen worden om 4-6 weken na staken van cholinesteraseremmers of memantine een afspraak in te plannen met patiënt en mantelzorger om het dagelijks functioneren te beoordelen.

45 Kostenaspecten

De interventie levert naar verwachting gelijke kosten op ten opzichte van de controle behandeling. De inzet van cholinesteraseremmers bij milde tot matige dementie in een kosteneffectiviteitsanalyse met >99% waarschijnlijkheid kosteneffectief bevonden (Bond,

50 2012). De in Nederland in de handel zijnde cholinesteraseremmers zijn allen uit patent en hebben een lage kostprijs van <2 euro per dag (Medicijnkosten.nl, 2025). Bij patiënten met

milde tot matige dementie waarbij cholinesteraseremmers worden gecontinueerd, blijven de kosten gelijk.

Het is niet duidelijk wat de kosten zijn van het staken van de cholinesteraseremmers. Bij patiënten met reeds gevorderde dementie zijn de kosten met betrekking tot geleverde (chronische) zorg en mantelzorg aanzienlijk en zijn de medicatiekosten slechts een zeer gering deel. Het is niet de verwachting dat een potentiële, waarschijnlijk niet klinisch relevante verslechtering in cognitie en daarmee zorgzwaarte na staken van cholinesteraseremmers bijdraagt aan hogere kosten in deze zorg.

10 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een toename of afname van gezondheidsgelijkheid. Het effect van het stoppen van cholinesteraseremmers wordt niet beïnvloedt door ongelijkheden in gezondheid die ontstaan door factoren zoals sociaaleconomische status, opleidingsniveau, woonomgeving, ras of andere sociale determinanten. In de toekomst kan bij toenemende arbeidsmarkt tekorten beschikbaarheid van thuiszorg voor medicatie inname of opplakken rivastigmine pleister mogelijk wel regionaal verschillen opleveren.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

20 De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

25 Bij de interventie spelen de volgende duurzaamheidsaspecten een rol, o.a. het voorkomen van het gebruik van cholinesteraseremmers (R1 Refuse) (NVvH, 2025). Dit kan leiden tot minder afval van medicatiestrips. Tevens door het gebruik van cholinesteraseremmers te verminderen leidt dit op den duur tot minder gebruik van grondstoffen (R2 Reduce) (NVvH, 2025).

30 Haalbaarheid

De interventie lijkt wel haalbaar. De interventie is over het algemeen al toepasbaar in de zorg. Samen met de patiënt en naasten moeten de voor- en nadelen van het staken van cholinesteraseremmers worden afgewogen.

35 **Aanbevelingen**

Gezien de beperkte klinische relevantie en onzekerheid van de geobserveerde uitkomsten uit de studies is het belang van gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt, mantelzorger en arts over het staken van cholinesteraseremmers groot. We geven een sterke aanbeveling tot het samen beslissen gesprek.

40

Eindoordeel: Conditionele aanbeveling voor

Bespreek periodiek met patiënt en naasten tijdens progressie van dementie door de ziekte van Alzheimer de voor- en nadelen over het voortzetten van de behandeling van cholinesteraseremmers.

Bespreek het continueren van cholinesteraseremmers bij ziekteprogressie binnen indicatiegebied van lichte tot matig ernstige dementie door de ziekte van Alzheimer gezien het mogelijke risico op achteruitgang van cognitief functioneren na het stoppen.

Bespreek het stoppen van cholinesteraseremmers bij vergevorderd stadium van dementie door de ziekte van Alzheimer buiten indicatiegebied van lichte tot matige dementie

Stop de behandeling van cholinesteraseremmers bij hinderlijke bijwerkingen in overleg met patiënt.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Wat is het effect van het stoppen met cholinesteraseremmers bij patiënten met dementie in vergelijking met het voortzetten van cholinesteraseremmers?

P: Patiënten met dementie

I: Stoppen met cholinesteraseremmers

C: Voortzetten van cholinesteraseremmers

O: Cognitieve functie, bradycardie, gewichtsverlies, gastro-intestinale complicaties, dagelijks functioneren, kwaliteit van leven

Tijdens de bestudering van de literatuur is gebleken dat er te weinig prospectief onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende power met gevalideerde meetinstrumenten en heldere rapportage is uitgevoerd bij specifiek patiënten met het matige en gevorderde stadium van dementie.

Literatuur

Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 22;9(9):CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub4. PMID: 26393402; PMCID: PMC7050299.

Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, Moxham T, Davis S, Thokala P, Wailoo A, Jeffreys M, Hyde C. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2012;16(21):1-470. doi: 10.3310/hta16210. PMID: 22541366; PMCID: PMC4780923.

Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (EPHOR). Rivastigmine – monografie [Internet]. Utrecht: EPHOR; 2022 [geraadpleegd op 6 februari 2025]. Beschikbaar via: <https://ephorapp.nl/tabs/home/node/81799/type/accordion/external-link>

Gaudig M, Richarz U, Han J, Van Baelen B, Schäuble B. Effects of galantamine in Alzheimer's disease: double-blind withdrawal studies evaluating sustained versus interrupted treatment. Curr Alzheimer Res. 2011 Nov;8(7):771-80. doi: 10.2174/156720511797633205. PMID: 21707533.

Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M, Kiss A, Eryavec G, Williams E, Lanctôt KL. A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study of Cholinesterase Inhibitors in Institutionalized Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease. J Am Med Dir Assoc. 2016 Feb;17(2):142-7. doi: 10.1016/j.jamda.2015.08.019. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26482056.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita-Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J. The efficacy of donepezil in the treatment of

- neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):214-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000129990.32253.7b. PMID: 15277611.
- Hong YJ, Choi SH, Jeong JH, Park KW, Na HR. Effectiveness of Anti-Dementia Drugs in Extremely Severe Alzheimer's Disease: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Single-Blind Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(3):1035-1044. doi: 10.3233/JAD-180159. PMID: 29710726.
- Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668. PMID: 22397651.
- Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, Schindler R; AWARE Study Group. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2006;20(4):311-25. doi: 10.2165/00023210-200620040-00005. Erratum in: *CNS Drugs*. 2006;20(10):866. PMID: 16599649.
- McCloskey B, Hughes C, Parsons C. A qualitative exploration of proxy decision makers' expectations of prescribed medications for people with advanced dementia. *Palliat Med*. 2018 Jun;32(6):1114-1123. doi: 10.1177/0269216318757163. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29485337.
- Medicijnkosten.nl. Geneesmiddelprijzen [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2025 [geraadpleegd op 6 februari 2025]. Beschikbaar via: <https://www.medicijnkosten.nl>
- Moo LR, Martinez E, Padala K, Dunay MA, Scali RR, Chen S, Thielke SM. Unexpected Findings During Double-blind Discontinuation of Acetylcholinesterase Inhibitor Medications. *Clin Ther*. 2021 Jun;43(6):942-952. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.05.010. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34127273.
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). Leidraad Duurzaamheid in richtlijnen [Internet]. 2025 [geraadpleegd op 6 februari 2025]. Beschikbaar via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/leidraad_duurzaamheid_in_richtlijnen/startpagina_-_leidraad_duurzaamheid_in_richtlijnen.html
- Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, Hughes C. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 3;2(2):CD009081. doi: 10.1002/14651858.CD009081.pub2. PMID: 35608903; PMCID: PMC8094886.
- Parsons C, Gamble S. Caregivers' perspectives and experiences of withdrawing acetylcholinesterase inhibitors and memantine in advanced dementia: a qualitative analysis of an online discussion forum. *BMC Palliat Care*. 2019 Jan 17;18(1):6. doi: 10.1186/s12904-018-0387-0. PMID: 30654782; PMCID: PMC6337775.
- Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing cholinesterase inhibitors [Internet]. Hobart: Primary Health Tasmania; 2023 [geraadpleegd op 6 februari 2025]. Beschikbaar via: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2023/03/A-guide-to-deprescribing-cholinesterase-inhibitors.pdf>
- Scarpini E, Bruno G, Zappalà G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schäuble B. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(2):211-20. doi: 10.3233/JAD-2011-110134. PMID: 21606568.

Module 2 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriater; NVKG
- Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog; NVA
- Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog; NVvR
- Mevr. W.P. (Wendie) Derks, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
- Dhr. R.P. (Ruben) Hijlkema, psychiater; NVvP
- Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist; NIV
- Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog; NVN
- Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus; NVKC
- Dhr. dr. R.A.W. (Ronald) Verhagen, orthopedisch chirurg; NOV

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dhr. dr. J.B. (Joost) Sanders, klinisch geriater; NVKG
- Mevr. S.V. (Surekha) Vishwas Gadgil, AIOS geriatrie; NVKG

Met ondersteuning van

- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. L.C. (Laura) van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. A. (Alies) Oost, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

5

Clusterstuurgroepen

Tabel 3 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marcel Olde Rikkert	Hoogleraar Geriatrie Radboudumc	Hoofdredacteur NTVG Lid Advies Commissie Pakket, ZIN (urenvergoeding)	Geen	Geen	Geen; ik doe nu uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma onderzoek meer	Geen	Geen	02-07-2025	Geen
Tony Absalom	Hoogleraar anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen Hoogleraar anesthesiologie, staflid anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen	Consultancy werkzaamheden diverse bedrijven (betaald, met alle betalingen aan mijn instelling) 1. Werk voor British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022 was ik editor). Sinds Sept 2022 “trustee” met portfolio “financial director” van de BJA Charitable Company. Ik heb nu geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar ben vaak reviewer van farmacologische artikelen (for which I am paid an honorarium quarterly). 2. Actieve consultancy werk en PI-schap van een sponsor (Philips) – geïnitieerd pijnproject. Geen conflict m.b.t. dementie/MCI/delir. Consultancy advice/medical advisory board – about a proposed pain monitor for intra-operative use Unrestricted research grant for conduct of a planned study to	Geen Historical conflicts (none currently active): 1. Sponsor initiated research (no potential for conflicts with role in Cluster): a. Philips BV (pain study). b. Rigel Inc (phase 1 study of IRAK1 and IRAK4 inhibitor) c. The Medicines Company (Parsippany, USA)(phase 1 study of an etomidate analogue) 2. Consultancy (all payments to my institution)(all non-active > 6 years) a. Ever Pharma (Salzburg, Austria) b. PAION (Germany) c. Terumo (Japan) d. Janssen Pharmaceutica NV (Beerse, Belgium)	Geen	Ik heb extern gefinancierd onderzoeken, maar in geen geval kan de financier belangen hebben bij het advies of de richtlijn. *Rigel Pharmaceuticals (San Francisco, USA)(PAST). Sponsor-initiated phase 1 research, for which I was the PI (for an IRAK1 and IRAK4 inhibitor intended for use in auto-immune disorders) *The Medicines Company (Parsippany, NJ, USA)(PAST)/. Sponsor-initiated phase 1 research, consultancy advice/medical advisory board – relating to an etomidate analogue – no longer in development.	Geen	Geen	19-08-2025	Geen

		acquire data needed for development of such a monitor. This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended. 3. Vorige consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine). 4. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma (mbt dexmedetomidine). Hiervoor gaf ik advies over een EMA aanvraag voor registratie (van een nieuwe formulatie) en indicatie uitbreiding van dexmedetomidine voor procedurele sedatie. In dit werk was de focus alleen op het gebruik van dit middel voor sedatie. Er bestaat wetenschappelijke bewijs dat dexmedetomidine toediening tijdens een operatie onder algehele narkose de kansen van post-operatieve delier verlaagt. Ook wordt dit middel soms toegediend ter behandeling van “emergence agitation” (dwz onrust en verwardheid direct na ontwaking uit narkose). Deze indicaties zijn niet geregistreerde indicaties, en ik heb Ever Pharma dan ook geen raad hierover gegeven. De link met dementie/MCI/delier is daarom zwak. 5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION – hiervoor gaf ik advies aan Ever en PAION over (potentiele aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen (potentiele) link met dementie/MCI/delier; en niet meer actief.	e. Medtronic (Dublin, Ireland) f. BD (Franklin Lakes, NJ, USA)							
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

		6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland)** en Terumo (Tokyo, Japan)* – technische advies over spuitpompen. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps. In the past my department received an unrestricted research grant to perform a pilot study on a new device we were developing for patient-controlled analgesia and sedation systems. 7. Vorige advies aan Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. Financial trustee/director: British Journal of Anaesthesia Company (onbetaald) Treasurer/director: European Society for Anesthesiology and Intensive Care (onbetaald)							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Jeroen de Bresser	Neuroradioloog en associate professor, LUMC	Geen	Geen	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft bij mijn weten geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn. Alzheimer Nederland; Early detection of increased dementia risk by new cerebrovascular imaging markers, PL, ja Alzheimer Nederland; Brain clearance MRI as an early marker for cognitive decline and dementia, PL, ja Medical Delta; Medical delta dementia 3.0: applying advanced brain imaging for efficient dementia diagnosis and prediction: when, what, and for whom? PL, ja LUMC research theme high potential grant ; Ageing related changes in the brain clearance system as a biomarker for early prediction of cognitive decline, PL, ja ZonMW/ZE&GG; Clinical added value of brain MRI in memory clinic patients (IMDEM); financieringstraject loopt nog – nog niet gestart/gehonoreerd, PL, ja Alzheimer's research UK grant ; Feasibility of obtaining brain structural diagnostic markers in dementia with ultra-low field MRI , PL nee	Geen	Geen	21-07-2025	Geen restricties Indien IMDEM start: Restricties ten aanzien van besluitvorming betreffende plaatsbepaling van MRI
Wendie Derks	Belangenbehartiger bij Alzheimer Nederland	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	15-07-2025	Geen
Ruben Hijlkema	Psychiater, GGZ InGeest	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	06-08-2025	Geen
Barbara van Munster	*04/2015 - heden: Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen (20%), vanaf 2019 fulltime *2019 - heden: Hoogleraar Interne	- 2020 – heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen - 2020 - heden Afgevaardigde NIV DHFA - 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' - 2019 - heden Expertgroep 'Aging Academy' - 2016 - heden Voorzitter (2019 lid) werkgroep kwaliteit en richtlijnen, kerngroep ouderengeneeskunde	Geen	Heb familie met cognitieve problematiek. Ben voorzitter van alzheimer centrum	*2022 ZONMw: Young Onset Dementia-INCLUDED: Advance care planning. 2022 ZEGG/ZONMw: "The impact of a comprehensive geriatric assessment including advance care planning in acutely hospitalized frail patients with cognitive disorders: the GOAL study" * 2021 Innovatiesubsidie ONO: 'Regioondersteuning bij multimorbiditeit' ABOARD (medeaanvrager); Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Esophagogastric Cancer in the elderly patient' * 2020 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Perioperatieve mobiliteit'; Hersenstichting 'No	Er zijn diverse onderzoeken die lopen tav herkenning van cognitieve problematiek bij multimorbiditeit, delier en acp bij dementie.	Geen	01-07-2025	Geen restricties, extern gefinancierd onderzoek raakt niet aan de onderwerpen van de geprioriteerde modules voor deze cyclus

Geneeskunde , ihb. Ouderengeneeskunde/Geriatrie *2019 - heden: Plaatsvervangend opleider geriatrie Martini Ziekenhuis Groningen (60%) Vanaf november 2022 Internist-geriater. Neventaak: wetenschap en innovatie toekomstbestendig regionale ouderenzorg, en zorg voor multimorbiditeit Universitair Medisch Centrum Groningen (40%) 2020 - heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen 2018 - heden Hoogleraar Interne Geneeskunde , ihb. Ouderengene	- 2016 - heden Redacteur 'Tijdschrift gerontologie en geriatrie' - 2017 - heden Lid platform kwaliteit NIV namens kerngroep ouderengeneeskunde - 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie - 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network alle functies zijn onbetaald Onbetaalde functies: 2021 - heden Lid nationale werkgroep Dementie Vriendelijk Ziekenhuis 2021 - heden Lid Stuurgroep Richtlijn Cluster cognitieve stoornissen 2021 - heden Voorzitter Nederlands Platform voor multimorbiditeit 2021 - heden Kwartiermaker Regievoering bij multimorbiditeit NIV 2021 - heden Member multimorbidity working group European Federation of Internal Medicine 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network			guts no glory' (medeaanvrager); ZonMw Wetenschap voor de praktijk: 'Eigen huis als polikliniek: de ervaren kwaliteit van beeldbel zorg bij kwetsbare ouderen met multi-morbiditeit en hun families'; Methodiekontwikkeling geïntegreerd Richtlijn gebruik bij Multimorbiditeit. 2019 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Gezondheidsvaardigheden van patiënten met multimorbiditeit en meerdere betrokken behandelaars in het ziekenhuis'; Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'PREsurgery Thoughts'. Ik ben PI tenzij anders vermeld. Alzheimer Nederland;1-2-2025 Ziekenhuiszorg bij dementie, PL ja Vrienden van het MZH;16-6-2025 Integrale gecoördineerde zorg veelgebruikers MZH, PL ja					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	eskunde/Geriatrie								
Edo Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, lokatie AMC, gastvrijheidsaanstelling - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Staffleu van Loghem)	Geen	Geen	Geen: ik ontvang uitsluitend onderzoeksfinanciering van non-profit instellingen, zoals ZonMW, Europese Commissie	Geen	Geen	01-07-2025	Geen
Charlot te Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium afdeling Klinische Chemie, Amsterdam UMC, lokatie VUmc.	*Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Editor-in-chief van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (jaarlijks kleine vergoeding). *Ad hoc adviseurschap over implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Dit houdt in: ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. "De adviezen die ik geef hebben betrekking op praktische aspecten bij de lab-analyse, bijvoorbeeld of wij de CSF monsters afdraaien, hoe vaak we meten, en hoe we de nieuwe bepalingen gevalideerd hebben. Dat zijn vragen van met name laboratoriumspecialisten die overwegen om de CSF biomarkers te gaan implementeren. Dit is ook de inhoud van presentaties die ik geef (waar Roche mijn instituut voor betaalt) voor gebruikers elders in de wereld. Tot nog toe	Geen Geen enkele directe financiële belangen: alle contracten zijn met Amsterdam UMC. CET has research contracts with Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, C2N diagnostics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Merck, Muna, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vaccinex, Vivoryon. She has consultancy/speaker contracts for Aribio, Biogen, Beckman-Coulter, Cognition	Geen	*Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie. Het doel van het Marie Curie project is om een nieuwe generatie van onderzoekers in het biomarker veld op te leiden, tot experts in alle aspecten van biomarker onderzoek. Aan het einde van de ontwikkeling van biomarkers zullen deze via bedrijven op de markt moeten komen, en omdat niet alle wetenschappers uiteindelijk in de academische wereld blijven, is het belangrijk dat jonge onderzoekers ervaring opdoen met de manier van onderzoek doen in het bedrijfsleven. In Marie Curie projecten gebeurt dat door een deel van het onderzoek bij een bedrijf uit te voeren. *Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vivoryon. Dit zijn meestal biomarker-analyses voor hun trials, bij inclusies en als uitkomstmaten. *Grants: Research of CET is supported by the European Commission (Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIAD) and TAME, Innovative Medicines Initiatives 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) and JPND (bPRIDE, CCAD), European	*Deelname aan de commissie is erkenning van het potentiële belang van de vloeistof biomarkers voor de diagnostiek op zich, wat belangrijk is voor mijn vakgebied. Het is ook eervol en daardoor mogelijk goed voor mijn reputatie als wetenschapper. *Mocht de richtlijn een belangrijke rol voor vloeistofbepalingen zien, dan zou dat misschien tot meer productie in het klinische chemisch lab van VUmc kunnen leiden.	Geen	04-07-2025	Geen

		zijn de CSF biomarkers nog niet geevalueerd in het cluster." Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC. *Associate editor van wetenschappelijke tijdschriften: Neurology; Molecular Neurodegeneration, Alzheimer's & Dementia (geen vergoeding).	Therapeutics, Danaher, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Novartis, Olink, Roche, Sanofi and Veravas.		Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States ((22HLT07 NEuroBioStand), CANTATE project funded by the Alzheimer Drug Discovery Foundation, Alzheimer Association, Michael J Fox Foundation, Health Holland, the Dutch Research Council (ZonMW), Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands. CT is recipient of ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National Dementia Strategy. European commissie; Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE), PL ja European commissie; Grant No 101119596 (TAME), PL, nee Innovative Medicines Initiatives; 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) PL, nee Innovative Medicines Initiatives ; EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) , PL nee JPND; bPRIDE, PL ja JPND; CCAD, PL nee European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States; 22HLT07 NEuroBioStand, PL nee Horizon Europe; PREDICTFTD, 101156175), PL nee Alzheimer Drug Discovery Foundation; CANTATE , ja Alzheimer Association; Pre-analytics Next, PL ja Michael J Fox Foundation; E-DLB consortium: staging of asyn disease criteria, PL nee Michael J Fox Foundation; SORL1 as novel biomarker for PD, , ja Health Holland; Trinitas, PL ja ZonMW, Alzheimer Netherlands, HH.; ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health	Daar heb ik persoonlijk geen baat bij, evenmin als mijn onderzoeksgroep. Wel kan de grotere productie leiden tot een lagere kostprijs. *Aanvullingen op de bedrijven waar mijn lab contractresearch voor doet. Aard van het analyses is doorgaans analysis in trials, of technisch en klinische validatie van nieuwe biomarker tests. CET performed contract research for ADx Neurosciences, AC-Immune, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly			
--	--	--	---	--	--	---	--	--	--

					(PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National, PL nee	Fujirebio, Grifols, Instant Nano Biosensors, Merck, Olink, Novo Nordisk, PeopleBio, Quanterix, Roche, Siemens, Toyama, Vivoryon			
Ronald Verhagen	Orthopedisch chirurg/opleider in Tergooi MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	31-08-2025	Geen

Betrokken clusterexpertisegroepen

Tabel 4 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Joost Sanders	Klinisch geriater; patiëntenzorg, betaald Parnassia GGZ	Voorzitter Commissie GGZ van de NVKG	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	23-07-2025	Geen

Surekha Vishwas Gadgil	AIOS geriatric, heden werkzaam bij ProPersona Nijmegen ouderenpsychiatrie	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	17-05-2025	Geen
------------------------	---	------	------	------	------	------	------	------------	------

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

5

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Diagnose dementie bij bipolaire stoornis	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) toepasbaar zijn op <5.000 patiënten. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.

Module 2 – Diagnose dementie bij bipolaire stoornis

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen strategie (en wat zijn versturende factoren) om dementie te diagnosticeren bij patiënten met een bipolaire stoornis en het vermoeden op dementie?

Introduction

10 Cognitive impairment is a well-recognized feature of bipolar disorder (BD), that can be present from illness onset and persist throughout life. While in many patients these deficits remain relatively stable, a subgroup experiences progressive decline at older ages, raising concern for comorbid dementia. At present, recommendations for the diagnostic evaluation of suspected dementia in individuals with BD are scarce and heterogeneous, and the use of additional investigations such as neuropsychological testing, neuroimaging, serum or cerebrospinal fluid analysis is inconsistent. Consequently, clinicians often lack structured guidance on how to proceed, which may lead to delayed, missed or incorrect diagnoses. To address this gap, we performed a systematic literature search. With the evidence-to-decision framework, we synthesize the evidence and translate it into actionable diagnostic steps for routine care.

20 A major challenge in this population is the presence of potentially reversible causes of cognitive decline, including manic or depressive episodes and psychotropic medication effects. In our considerations, we explicitly delineate these confounding factors and preconditions for a valid assessment. These elements are described and weighed in formulating the recommendations to support nuanced clinical judgment and to improve diagnostic accuracy in individuals with BD and suspected dementia.

Search and select

30 The ideal body of evidence would include studies that directly compare the test strategies under consideration (i.e., randomized trials) and the resulting interventions and consequences (i.e., patient-important outcomes). Such studies would, by design, address all of the issues in the analytical framework and allow guideline panelists to apply the familiar GRADE approach for interventions' (Schünemann, 2019). For most tests or test and treat strategies, however, this direct evidence does not exist. Therefore, a second search question on test accuracy outcomes is formulated, whereby linked evidence that connects test accuracy to downstream consequences is required for decision-making.

40 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): *What is the most accurate diagnostic strategy to diagnose dementia during the initial work-up in adults with bipolar disorder and suspected dementia?*

Table 1. PIC(R)O's

Patients	Patients with bipolar disorder and suspected dementia
Index test	Diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessment, brain MRI, CT/other neuroimaging (i.e. PET, SPECT), CSF or blood biomarkers, or predefined combined pathways) to establish dementia
Comparator test	Other diagnostic strategy (e.g., usual care or alternative combinations of tests) to establish dementia
Reference test	Multidisciplinary clinical diagnosis of dementia according to standard criteria (DSM/ICD/NIA-AA) based on heteroanamnesis, clinical assessment, and neuropsychological evaluation, with the investigated index test excluded

from the reference diagnosis to avoid incorporation bias, or postmortem diagnosis.

Outcomes	Diagnostic test accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value)
Other selection criteria	Timing/setting: initial work-up

Relevant outcome measures

The guideline panel considered specificity as a **critical** outcome measure for decision making; and sensitivity, positive predictive value, negative predictive value as an **important** outcome measure for decision making. From a clinical perspective, high specificity is more important than sensitivity. In other words, avoiding false-positive diagnoses is more important than avoiding false-negative diagnoses, due to the absence of disease-modifying treatments (see Table 2).

Table 2. Consequences of diagnostic test characteristics

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP)	Monitoring for the development of dementia can be justified.	Important
True negatives (TN)	No further action is justified. Progression to dementia in the coming years is unlikely.	Critical
False positives (FP)	Monitoring for development of dementia is not warranted. May lead to wrong expectations about potential cognitive decline in the upcoming years.	Critical
False negatives (FN)	Possibly further monitoring was justified. May lead to unjustified relief of good prognosis.	Important

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel deliberately did not define minimal clinically (patient) important differences. Rather, evaluated progression to a clinical dementia syndrome. From a clinical perspective, progression of dementia is most clear and unambiguous. Measures of cognitive decline alone may still be uncertain, because the magnitude of clinically relevant decline varies between individuals, and cognitive performance in patients with bipolar disorder may fluctuate over time due to mood episodes, medication effects, or other confounders. Consequently, an apparent decline on cognitive tests may not always reflect true progression to dementia.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline all. Both databases were searched from 2005 to September 29th, 2025, for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary and natural language keywords. The overall search strategy was derived from the following primary search concepts: (1) dementia; (2) bipolar disorder; (3) diagnostic accuracy. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 662 records were imported for title/abstract screening.

Initially, two studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, two studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and zero studies were included.

Summary of literature

Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

5

Results

1. Sensitivity

No studies reporting on sensitivity were found.

10

2. Specificity

No studies reporting on specificity were found.

3. Positive predictive value

15

No studies reporting on positive predictive value were found.

4. Negative predictive value

No studies reporting on negative predictive value were found.

Summary of Findings

The level of evidence could not be graded as no studies were found.

Population: Patients with bipolar disorder and suspected dementia

Index: Diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessment, brain MRI, CT/other neuroimaging (i.e. PET, SPECT), CSF or blood biomarkers, or predefined combined pathways) to establish dementia

Comparator: Other diagnostic strategy (e.g., usual care or alternative combinations of tests) to establish dementia;

Reference: Multidisciplinary clinical diagnosis of dementia according to standard criteria (DSM/ICD/NIA-AA) based on heteroanamnesis, clinical assessment, and neuropsychological evaluation, with the investigated index test excluded from the reference diagnosis to avoid incorporation bias or postmortem diagnosis.

Outcome: Diagnostic test accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value)

Timing/setting: Initial work-up

Outcome	Study results and measurements	Effect estimates	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
Specificity (critical)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding on the specificity of any diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessments, neuroimaging or biomarker testing) for establishing a dementia diagnosis during the initial work-up in adults with bipolar disorder and suspected dementia.</i>
Sensitivity (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding on the sensitivity of any diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessments, neuroimaging or biomarker testing) for establishing a dementia diagnosis during the initial work-up in adults with bipolar disorder and suspected dementia.</i>
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding on the positive predictive value of any diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessments, neuroimaging or biomarker testing) for establishing a dementia diagnosis during the initial work-up in adults with bipolar disorder and suspected dementia.</i>
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding on the negative predictive value of any diagnostic strategy or modality (e.g., structured neuropsychological assessments, neuroimaging or biomarker testing) for establishing a dementia diagnosis during the initial work-up in adults with bipolar disorder and suspected dementia.</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Cognitieve stoornissen komen frequent voor bij patiënten met een bipolaire stoornis gedurende het hele leven. Uit longitudinaal onderzoek blijkt dat deze cognitieve stoornissen, los van hun episodisch
verloop, meestal stabiel blijven in de tijd en aldus op zichzelf geen dementieel proces vormen
(Samamé, 2022). Met name oudere patiënten met een bipolaire stoornis hebben daarnaast echter
wel een verhoogde kans om een comorbide dementie te ontwikkelen (Stafford, 2022). Tegelijkertijd
zijn er, zeker bij ouderen, vaak ook meer reversibele oorzaken van cognitieve stoornissen aanwezig.
10 Dit onderstreept het belang van alertheid op dementie bij mensen met een bipolaire stoornis, maar
ook het rekening houden met versturende factoren in het diagnostisch proces.
Er is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar de meest geschikte diagnostische
strategieën of modaliteiten voor het vaststellen van dementie bij volwassenen met een bipolaire
stoornis en een verdenking op dementie. Er werden geen studies geïdentificeerd die specifiek de
15 diagnostische accuratesse van testen in deze patiëntengroep hebben onderzocht. Op dit gebied ligt
een kennislacune. De beschikbare literatuur richt zich voornamelijk op het onderscheiden van
psychiatrische stoornissen (waaronder de bipolaire stoornis) van neurodegeneratieve aandoeningen
in een algemene populatie en niet op het aantonen van dementie binnen een populatie van
patiënten met een bestaande bipolaire stoornis. Hieronder geven we een overzicht van de
20 beschikbare literatuur over een aantal diagnostische modaliteiten, aangevuld door de
praktijkervaring van de expertiseleden. Vervolgens bespreken we de beschikbare literatuur ten
aanzien van versturende factoren in het diagnostisch proces.

Diagnostische modaliteiten

Cognitief screeningsonderzoek en neuropsychologisch onderzoek

25 Er is beperkt onderzoek beschikbaar naar het onderscheidend vermogen van neuropsychologische
testen of specifieke instrumenten uit het NPO bij patiënten met een bipolaire stoornis en een
verdenking op dementie.
De werkgroep is van mening dat de aanbevelingen in de module ‘Neuropsychologisch onderzoek en
cognitieve screeningsinstrumenten bij dementie’ van deze richtlijn (geparafraseerd: 1. Neem een
30 cognitief screeningsinstrument af bij het klinisch vermoeden van cognitieve achteruitgang en 2.
Verricht bij twijfel een NPO) in essentie ook van toepassing zijn bij bipolaire patiënten met een
verdenking op dementie. Bij patiënten met een bipolaire stoornis is een juiste timing van het
cognitief onderzoek wel van groot belang. Onderzoek naar cognitieve functies dient idealiter plaats
te vinden nadat de patiënt hersteld is van een depressieve of manische episode, omdat cognitieve
35 functies tijdens de herstelfase nog kunnen verbeteren. Te vroege afname kan leiden tot
overschatting van stoornissen.

Cognitieve functiestoornissen komen in alle fasen van de bipolaire stoornis voor, maar zijn gemiddeld
ernstiger tijdens depressieve en (hypo)manische episoden dan in euthymie (Kurtz, 2009; Malhi, 2007;
40 Tian, 2025). Tijdens depressieve episoden worden vooral tekorten in verbaal geheugen, executieve
functies en psychomotorische/verwerkingssnelheid gezien (Ha, 2014; Volkert, 2016). (Hypo)manische
episoden gaan vaker gepaard met aandachts- en executieve disfunctie (Malhi, 2007). In de stabiele,
euthyme fase blijven doorgaans mildere maar persisterende beperkingen bestaan in verschillende
cognitieve domeinen, waaronder complexe aandacht, geheugen en executieve functies (Cardenas,
45 2016; Palazzo, 2017; Schouws, 2009; Swidzinski, 2025; Volkert, 2016). Hoewel enkele longitudinale
onderzoeken wijzen op relatief stabiele cognitieve beperkingen ongeacht stemming (Easter, 2022;
Gruber, 2007; Roux, 2019; Xu, 2012), ondersteunt het merendeel van de literatuur een
verslechtering tijdens acute episoden, vooral tijdens depressie (Kurtz, 2009; Tian, 2025). Het
cognitieve functioneren kan daarmee het beste worden beoordeeld in de euthyme fase. Omdat
50 direct na symptomatische remissie nog sprake kan zijn van residuele (subsyndromale)
stemmingssymptomen, wordt geadviseerd om een neuropsychologisch onderzoek pas in te zetten na
een substantiële periode met euthyme stemming. In de literatuur is geen consensus over een

minimale periode van euthymie. De werkgroep Cognitie van de International Society for Bipolar Disorders adviseert om een euthyme periode van 2–3 maanden aan te houden (Miskowiak, 2018), maar in onderzoeksprotocollen worden ook kortere periodes van 3-6 weken gehanteerd (Gruber, 2007; Palazzo, 2017; Schouws, 2009; Xu, 2012). Op basis van de literatuur en praktijkervaring is het cluster van mening dat waar mogelijk een periode van 2-3 maanden euthymie wordt aangehouden voordat een neuropsychologisch onderzoek wordt verricht, maar dat in situaties waarin snellere diagnostiek van belang is, een minimale periode van 4 weken te verantwoorden is.

Biomarkers (Neurofilament light (NfL))

Hoewel direct bewijs ontbreekt, kan onderzoek naar biomarkers zoals NfL als indirect bewijs worden beschouwd van neurodegeneratie bij patiënten met psychiatrische stoornissen. Onderstaand een aantal relevante studies hierover.

In de studie van Al Shweiki (2019) werden patiënten met een gedragsvariant van frontotemporale dementie (bvFTD) (n=20) vergeleken met personen met primaire psychiatrische stoornissen (n=50), waaronder een bipolaire stoornis en gezonde controles (n=27). Serum-NfL-waarden waren verhoogd bij bvFTD, maar niet bij patiënten met bipolaire stoornis, depressie of schizofrenie. Een afkapwaarde van > 26,6 pg/ml onderscheidde bvFTD van bipolaire stoornis met een sensitiviteit van 80% (95% CI 56.3%-94.3%) en specificiteit van 90.9% (95% CI 58.7-99.8%) en 0.94 AUC onder de ROC curve (95%CI 0.81-1.01).

In een grotere klinische studie van Eratne (2022), uitgevoerd in een neuropsychiatrische setting, werden 498 personen geïnccludeerd, waaronder 197 met een neurodegeneratieve aandoening en 67 met een psychiatrische stoornis (waaronder bipolaire stoornis, n=12), 161 met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, 48 met een snel progressieve neurodegeneratieve ziekte, en 20 controles. De gemiddelde CSV-NfL-waarde was 1528 pg/ml bij neurodegeneratie en 435 pg/ml bij psychiatrische stoornissen. Een afkapwaarde van 582 pg/ml onderscheidde neurodegeneratieve aandoeningen van psychiatrische stoornissen met een sensitiviteit van 92% en specificiteit van 87% (AUC 0.94). Specifiek onderscheidde NfL de gedragsvariant van bvFTD van bipolaire stoornis met een AUC van 0.90 (95% CI 0.80%-0.99%), sensitiviteit 79% en specificiteit 92%. De diagnostische prestaties van NfL waren in alle vergelijkingen beter dan die van totaal-tau (t-tau).

Een recente systematische review van Loi (2025) bundelde de resultaten van tien biomarkerstudies die het onderscheid tussen jongdementie (op grond van o.a. Alzheimer en bvFTD) en primaire psychiatrische stoornissen onderzochten, waaronder bipolaire stoornis, depressie en schizofrenie.

Deze review concludeerde dat NfL, zowel in liquor als in het bloed een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor het onderscheiden van deze ziektebeelden. In liquor waren de gemiddelde waarden bij jongdementie rond 1500 pg/ml en bij psychiatrische stoornissen rond 430 pg/ml. Een afkapwaarde van 582 pg/ml onderscheidde neurodegeneratieve aandoeningen van psychiatrische stoornissen met een sensitiviteit van 92%, specificiteit van 87% en AUC van 0.94. In plasma waren de waarden bij bvFTD gemiddeld 35–45 pg/ml en bij psychiatrische stoornissen <11–15 pg/ml. Afkapwaarden van 13–17 pg/ml leverden een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 86%. De gemiddelde

De auteurs merken op dat bipolaire stoornis (BPAD) mogelijk gepaard gaat met licht verhoogde NfL-waarden ten opzichte van gezonde controles, maar dat deze waarden ruim onder de drempels voor neurodegeneratie blijven (bij controles 9–11 pg/ml versus BPAD gemiddeld ≈10–11 pg/ml). De auteurs benadrukken dat NfL in de toekomst waarschijnlijk als 'first-tier' biomarker kan dienen om neurodegeneratie uit te sluiten bij patiënten met psychiatrische aandoeningen.

Bovenstaande studies tonen aan dat NfL-concentraties doorgaans verhoogd zijn bij dementie op basis van neurodegeneratie, maar niet bij psychiatrische stoornissen zonder neurodegeneratie. Dit suggereert dat een verhoogde NfL-waarde bij een patiënt met een bipolaire stoornis kan wijzen op onderliggende neurodegeneratie, terwijl een normale waarde het bestaan van neurodegeneratie

minder waarschijnlijk maakt. In voornoemde studies is niet specifiek gekeken naar patiënten met een bipolaire stoornis en het vermoeden op dementie; ook zijn versturende factoren voor een verhoogd NfL (zoals een recent infarct, NAH, leeftijd) niet meegenomen. Daarnaast zijn er nog geen uniforme afkapwaarden voor NfL in liquor en serum.

5

Beeldvorming

Er is geen direct bewijs dat beeldvorming bij patiënten met een bipolaire stoornis een extra toegevoegde waarde heeft bij de diagnostiek naar dementie ten opzichte van patiënten zonder een bipolaire stoornis. Wel wordt er in de meta-analyse van Silva (2024) en het review artikel van Goldstein (2020) gerapporteerd dat witte stof hyperintensiteiten (WMH) vaker voorkomen bij een bipolaire stoornis dan bij gezonde controles, mogelijk met een voorkeur voor de frontale kwab. WMH kunnen een uiting zijn van 'cerebral small vessel disease' (CSVD). Bij beeldvorming zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat neurodegeneratieve afwijkingen bij patiënten met een bipolaire stoornis afwijken van die bij patiënten zonder deze stoornis (expert opinion).

10

15

Daarnaast is er een aantal exploratieve studies die de waarde van beeldvorming heeft onderzocht in het differentiëren tussen primaire psychiatrische stoornissen (PPD) waaronder een bipolaire stoornis en neurodegeneratieve aandoeningen waaronder Alzheimer (AD) en de gedragsvariant van frontotemporale dementie (bvFTD) (Besga, 2012; Besga, 2016; Tafuri, 2023; Zhutovsky, 2019). Deze studies suggereren dat geavanceerde MRI-technieken gecombineerd met machine-learning modellen hierin onderscheid kunnen maken op groepsniveau. Hoewel deze modellen in onderzoekssettings vaak een hoge accuratesse behalen, is de klinische relevantie momenteel beperkt. De bevindingen zijn veelal gebaseerd op kleine, retrospectieve steekproeven waarbij de gevonden structurele verschillen subtiel zijn. Bovendien blijft de betrouwbaarheid in complexe 'multi-class' analyses (waarbij meerdere psychiatrische en neurologische diagnoses naast elkaar staan) vooralsnog onvoldoende voor individuele diagnostiek in de praktijk.

20

25

De bovenstaande onderzoeken wijzen op een mogelijke vasculaire component wanneer er cognitieve problemen optreden bij patiënten met een bipolaire stoornis. Daarnaast tonen de studies aan dat er onderscheid kan worden gemaakt tussen PPD waaronder een bipolaire stoornis en AD/bvFTD middels MRI met machine learningmodellen. Deze bevindingen roepen de vraag op in hoeverre dit diagnosticum kan bijdragen in het vaststellen van dementie bij patiënten met een bipolaire stoornis; hier ligt volgens het cluster een kennislacune.

30

35

Concluderend is er onvoldoende grond om bij diagnostiek naar dementie bij patiënten met een bipolaire stoornis routinematig gebruik te maken van geavanceerde MRI-technieken of NfL bovenop de reguliere dementiediagnostiek. De bevindingen ondersteunen echter wel het belang van een multimodale diagnostische aanpak. In complexe casuïstiek of tertiaire settings kunnen biomarkers en beeldvorming noodzakelijk zijn om neurodegeneratieve oorzaken te differentiëren van psychiatrische of medicamenteuze factoren. Dit is conform het [hoofdstuk Diagnostiek cognitieve stoornissen en dementie](#) uit de richtlijn *Dementie en lichte cognitieve stoornissen (MCI)* (NVKG, 2025).

40

Versturende factoren bij diagnostiek bij bipolaire stoornis

Euthymie

Zoals hierboven wordt beschreven heeft een actuele depressieve of manische episode grote invloed op het cognitief functioneren. Een euthyme fase van enige duur is een voorwaarde voor betrouwbare uitkomsten van psychometrische tests naar de cognities. Zie verder de paragraaf Cognitief screeningsonderzoek en neuropsychologisch onderzoek in deze overwegingen.

45

Vitamine tekorten

Vanuit de klinische praktijk bestaat het vermoeden dat ouderen met een bipolaire stoornis frequent een te laag vitamine B12 en foliumzuur hebben; uit de literatuur blijkt dit verband inderdaad

50

aannemelijk; deze tekorten gaan samen met een te hoog homocysteïne (Olaganju, 2021; Ezzakes, 2011). Mogelijk zijn deze afwijkende spiegels ten dele geassocieerd met het gebruik van depakine en lithium.

Voor zowel vitamine B12 als voor foliumzuur is aangetoond dat een (ernstig) tekort hiervan neurocognitieve stoornissen kan geven en dat suppletie hiervan zinvol is (Moore, 2012; Zhang, 2021). Omdat patiënten met een bipolaire stoornis vaker dan gemiddeld tekorten hebben van vitamine B12 en foliumzuur wordt geadviseerd deze te bepalen. Het uitsluiten van reversibele oorzaken is in overeenstemming met de NICE richtlijn voor de algemene populatie.

10 *Psychofarmaca*

Psychofarmaca kunnen cognitieve bijwerkingen geven en kunnen daarmee een verstorende factor zijn bij de diagnostiek naar dementie bij een bipolaire stoornis. Op basis van de onderstaande studies kan echter worden geconcludeerd dat dit effect beperkt is en met name benzodiazepines betreft.

15 In de systematische review van Chandramouleeshwaran (2024) is gekeken naar cognitieve bijwerkingen van psychofarmaca bij patiënten ≥ 55 jaar, met een follow-up van ≥ 6 maanden. Vanwege de heterogeniteit was een meta-analyse niet mogelijk. Hieronder volgt een overzicht van de verschillende klassen psychofarmaca die werden geïncludeerd in deze systematische review.

- 20 • Antidepressiva: Vijf van de negen studies rapporteren een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang bij cognitief intacte patiënten, dit wordt vooral bij paroxetine en TCA's gezien mogelijk door hun anticholinerge werking. De overige vier studies tonen geen of juist een positief effect aan op de cognitie, met name in patiënten met een pre-existente cognitieve stoornis.
- 25 • Benzodiazepines: In het merendeel van de negen studies wordt een significante cognitieve achteruitgang gerapporteerd bij vooral frequent en langdurig gebruik van langwerkende preparaten in patiënten zonder een dementie.
- Antipsychotica: Bij patiënten met dementie treedt in twee studies cognitieve achteruitgang op bij typische en atypische middelen; in één studie waarbij cholinesteraseremmers werden toegevoegd werd dit niet gezien.
- 30 • Stemningsstabilisatoren: In één studie wordt een significante afname gezien van zowel de MMSE-score als van het totale hersen- en hippocampusvolume bij gebruik van divalproex (farmacodynamisch een equivalent van valproïnezuur).

35 In een systematische review en meta-analyse van negen RCT's van Qi (2025) wordt tijdens actieve episodes van een bipolaire stoornis geen significante verandering gevonden in de algemene cognitie bij met name lithium en divalproex. De studie kent enkele beperkingen. Zo is de kwaliteit van het bewijs laag tot matig door heterogeniteit en betreft het een kleine patiëntengroep. Tevens is de generaliseerbaarheid beperkt doordat de studies voornamelijk jongvolwassenen omvatten en de behandelduur kort is.

40 De systematische review van Sabtiari (2025) toont aan dat de bevindingen voor lithium wisselend zijn. Er wordt geen overtuigend bewijs gevonden voor cognitieve achteruitgang. Lithium lijkt vaak geassocieerd te worden met cognitieve stabilisatie, mogelijk via stemmingsverbetering. Hoewel er geen duidelijk dosis-uitkomstverband wordt gevonden, lijkt een hogere lithium spiegel het risico op cognitieve bijwerkingen te vergroten; hetgeen het belang van spiegelcontroles bij de diagnostiek naar dementie ondersteunt. Door onder andere methodologische heterogeniteit en variatie in populaties is de generaliseerbaarheid beperkt.

50 In het overzichtsartikel van Murru (2015) wordt beschreven dat stemningsstabilisatoren in de loop van de behandeling cognitieve bijwerkingen kunnen geven. Voor carbamazepine en valproïnezuur, als anti-epileptica, lijken cognitieve bijwerkingen over het algemeen mild te zijn (Arif, 2009; Bromley,

2011). Lamotrigine lijkt een gunstiger cognitief profiel te hebben, al is dit gebaseerd op een kleine studiepopulatie (Daban, 2006).

Kwaliteit van bewijs

- 5 Het niveau van bewijs kon niet worden beoordeeld, aangezien er geen studies zijn gevonden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 10 Patiënten met een bipolaire stoornis en een verdenking op dementie hechten veel waarde aan een zorgvuldige en goed onderbouwde diagnostiek. Velen hebben al ervaring met eerdere diagnostische trajecten en geven de voorkeur aan een stapsgewijze benadering, waarin duidelijk wordt uitgelegd wat het doel en de meerwaarde van aanvullend onderzoek is. Zij willen helderheid over de oorzaak van cognitieve klachten, maar tegelijkertijd voorkomen dat een diagnose te vroeg of onterecht wordt gesteld, bijvoorbeeld wanneer stemming of medicatie het cognitief functioneren beïnvloeden. De lichamelijke en psychische belasting van aanvullend onderzoek, zoals neuropsychologisch onderzoek, MRI of een lumbaalpunctie, weegt voor veel patiënten mee in hun voorkeur. De voorkeur voor tempo en intensiteit van het diagnostisch traject verschilt per persoon; in sommige situaties kan het, in overleg met de patiënt, helpend zijn om naasten te betrekken bij het duiden van veranderingen in dagelijks functioneren.

Kostenaspecten

- 20 Er zijn geen specifieke kostenaspecten van toepassing. De aanbeveling betreft het volgen van de bestaande diagnostische strategie en het zorgvuldig uitsluiten van versturende factoren, zonder inzet van nieuwe of duurdere diagnostische middelen. Er zijn geen aanwijzingen dat deze aanpak leidt tot hogere of lagere kosten ten opzichte van de huidige praktijk.

25

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- 30 De aanbeveling heeft naar verwachting geen invloed op gezondheidsgelijkheid. De voorgestelde diagnostische strategie sluit aan bij de bestaande praktijk en is voor alle patiënten met een bipolaire stoornis toegankelijk binnen de reguliere GGZ- en ziekenhuiszorg. Er worden geen nieuwe of kostbare testen geïntroduceerd die ongelijkheid in toegang of vergoeding zouden kunnen veroorzaken. Wel is het belangrijk alert te blijven op verschillen in de benadering, en in de interpretatie van diagnostische bevindingen bij patiënten met diverse culturele achtergronden of beperkte gezondheidsvaardigheden, om te voorkomen dat cognitieve klachten onterecht worden toegeschreven aan stemming of persoonlijkheid.

35

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 40 De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren, aangezien de aanbeveling zich richt op zorgvuldige diagnostiek binnen de bestaande kaders van goede klinische praktijk. De nadruk op het uitsluiten van reversibele factoren en het voorkomen van overdiagnostiek draagt juist bij aan ethisch verantwoorde zorg en voorkomt onnodige belasting of stigmatisering van patiënten.

Duurzaamheid

- 45 Bij deze aanbeveling spelen geen specifieke duurzaamheidsaspecten een rol. De diagnostiek sluit aan bij bestaande zorgprocessen en maakt geen gebruik van nieuwe materialen of apparatuur met extra milieu-impact. Een zorgvuldige inzet van aanvullend onderzoek, alleen wanneer dit klinisch relevant is, draagt indirect bij aan duurzaamheid door het voorkomen van onnodige diagnostiek en bijbehorende zorgbelasting.

50

Haalbaarheid

- De diagnostiek zoals aanbevolen is goed haalbaar, aangezien deze aansluit bij de bestaande praktijk in de GGZ en de somatische zorg voor patiënten met cognitieve klachten. De aanbevolen stappen – het uitsluiten van reversibele factoren en het toepassen van de bestaande diagnostische strategie volgens de richtlijn *Dementie en lichte cognitieve stoornissen (MCI)* – maken al onderdeel uit van standaardzorg. Er worden geen nieuwe testen, structuren of bekostigingswijzen geïntroduceerd. De haalbaarheid hangt vooral af van voldoende tijd en continuïteit in de behandeling om herevaluatie en multidisciplinaire samenwerking tussen GGZ en somatische disciplines mogelijk te maken.

Aanbevelingen

- 10 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de indextest
Er is geen direct bewijs voor een specifieke diagnostische strategie bij deze populatie. De aanbeveling is gebaseerd op klinische overwegingen en indirect bewijs dat aandacht voor reversibele factoren en een stabiele toestand de diagnostische nauwkeurigheid verhoogt.
- 15 Eindoordeel: Sterke aanbeveling voor (Doen)

Diagnostiek moet worden uitgevoerd in samenwerking met zorgverleners met voldoende expertise over deze doelgroep.

Volg voor de diagnostiek van dementie bij patiënten met een bipolaire stoornis de reguliere richtlijn dementie. Er is op dit moment geen bewijs dat routinematige extra inzet van biomarkers of MRI ondersteunt. In specifieke situaties (complexe casuïstiek of tertiaire diagnostiek) kan dit echter overwogen worden conform het [hoofdstuk 'Diagnostiek cognitieve stoornissen en dementie'](#) uit de richtlijn *Dementie en lichte cognitieve stoornissen (MCI)* (NVKG, 2025).

Sluit eerst reversibele of verstorende factoren uit:

- Een actuele depressieve of hypomane of manische episode.
- Onvoldoende cognitief herstel na een depressieve, hypomane of manische episode.
- Dieet- en vitaminedeficiënties (o.a. vitamine B12-, foliumzuur-tekort);
- Intoxicatie, onthouding of metabole ontregeling.
- Cognitieve bijwerkingen van psychofarmaca zijn over het algemeen beperkt en vormen geen contra-indicatie voor diagnostiek. Streef naar therapeutische spiegels en beperk waar mogelijk benzodiazepinegebruik gezien deze het grootste risico op cognitieve bijwerkingen vormt. Raadpleeg voor de geldende streefwaarden en referentie-intervallen van psychofarmaca de [TDM-monografieën van de NVZA](#).

Neem een NPO af op het moment dat:

- Er een substantiële periode van euthyme stemming is, en
- De medicatie goed is ingesteld.

Herevalueer het cognitief functioneren na een langere periode (bij voorkeur na minimaal negen maanden) wanneer er twijfel bestaat over de diagnose.

Kennisvragen

- 20 Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag 1:

Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van neurofilament light chain (NfL) in bloed of cerebrospinaal vocht boven op de standaard diagnostische stappen (klinische beoordeling, heteroanamnese, cognitieve testen en beeldvorming) voor het vaststellen of uitsluiten van dementie bij patiënten met een bipolaire stoornis en verdenking op cognitieve achteruitgang?

Toelichting:

Direct, populatiespecifiek bewijs voor NfL bij bipolaire stoornis ontbreekt en bestaande studies zijn heterogeen in populatie en afkappunten, waardoor de klinische toepasbaarheid onduidelijk is. Een prospectieve, multicentrische, geblindeerde cohortstudie is nodig waarin NfL (serum/plasma en zo mogelijk CSV; leeftijds- en nierfunctiegecorrigeerd) wordt toegevoegd aan een pre-gespecificeerd basisdiagnostisch model (kliniek, NPO, MRI) om de incrementele waarde te toetsen (Δ AUC, NRI/IDI, besluitcurve-analyse). Primaire uitkomst is de klinische diagnose dementie (DSM/ICD/NIA-AA) tijdens follow-up (bijv. 18–24 maanden); secundair: herclassificatie, testbelasting en (on)gewenste consequenties van (mis)classificatie. Deze opzet maakt onderbouwde besluitvorming mogelijk over wel/niet inzetten van NfL in het diagnostisch traject bij deze doelgroep.

Kennisvraag 2:

Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van geavanceerde MRI-technieken (zoals volumetrie, diffusie-tensor imaging [DTI] of functionele MRI) boven op de standaard diagnostische stappen (klinische beoordeling, heteroanamnese, cognitieve testen en conventionele beeldvorming) voor het vaststellen of uitsluiten van dementie bij patiënten met een bipolaire stoornis en verdenking op cognitieve achteruitgang?

Toelichting:

Er is beperkt en indirect bewijs dat MRI met aanvullende kwantitatieve of functionele analyses kan helpen bij het onderscheiden van neurodegeneratieve dementie en cognitieve stoornissen bij bipolaire stoornis, maar de klinische waarde hiervan is nog onbekend. Een prospectieve, multicentrische diagnostische accuratesse- of prognosestudie is wenselijk, waarin geavanceerde MRI-parameters worden toegevoegd aan een bestaand diagnostisch model (kliniek, neuropsychologisch onderzoek, standaard MRI). De uitkomstmaat is de multidisciplinaire diagnose dementie (DSM/ICD/NIA-AA) tijdens follow-up (bijv. 18–24 maanden), met evaluatie van incrementele testwaarde (Δ AUC, NRI, IDI) en interbeoordelaarsbetrouwbaarheid. Deze opzet maakt het mogelijk te bepalen of toepassing van geavanceerde MRI-technieken diagnostisch zinvol is en kosteneffectief kan worden geïntegreerd in het routinematige diagnostische traject.

Literatuur

Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, Diehl-Schmid J, Jahn H, Anderl-Straub S, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res.* 2019 Jun;113:137-140. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.019. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30953863.

Besga A, Chyzhyk D, González-Ortega I, Savio A, Ayerdi B, Echeveste J, Graña M, González-Pinto A. Eigenanatomy on Fractional Anisotropy Imaging Provides White Matter Anatomical Features Discriminating Between Alzheimer's Disease and Late Onset Bipolar Disorder. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(5):557-65. doi: 10.2174/1567205013666151116125349. PMID: 26567744.

Besga A, Termenon M, Graña M, Echeveste J, Pérez JM, Gonzalez-Pinto A. Discovering Alzheimer's disease and bipolar disorder white matter effects building computer aided diagnostic systems on brain diffusion tensor imaging features. *Neurosci Lett.* 2012 Jun 27;520(1):71-6. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.033. Epub 2012 May 19. PMID: 22617636.

- Cardenas SA, Kassem L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Oct;69:193-215. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.002. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27502749; PMCID: PMC5030183.
- 5 Chandramouleeshwaran S, Khan WU, Inglis F, Rajji TK. Impact of psychotropic medications on cognition among older adults: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2024 Dec;36(12):1110-1127. doi: 10.1017/S1041610223000844. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37860872.
- Commissie Analyse en Toxicologie van de NVZA. TDM-monografieën [Internet]. Utrecht: NVZA; [geciteerd 2025 dec 22]. Beschikbaar via: <https://tdm-monografie.org/monografieen/tdm-monografieen/>
- 10 Easter RE, Ryan KA, Estabrook R, Marshall DF, McInnis MG, Langenecker SA. Limited time-specific and longitudinal effects of depressive and manic symptoms on cognition in bipolar spectrum disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Nov;146(5):430-441. doi: 10.1111/acps.13436. Epub 2022 Aug 14. PMID: 35426440; PMCID: PMC9804834.
- 15 Eratne D, Loi SM, Li QX, Stehmann C, Malpas CB, Santillo A, Janelidze S, Cadwallader C, Walia N, Ney B, Lewis V, Senesi M, Fowler C, McGlade A, Varghese S, Ravanfar P, Kelso W, Farrand S, Keem M, Kang M, Goh AMY, Dhiman K, Gupta V, Watson R, Yassi N, Kaylor-Hughes C, Kanaan R, Perucca P, Dobson H, Vivash L, Ali R, O'Brien TJ, Hansson O, Zetterberg H, Blennow K, Walterfang M, Masters CL, Berkovic SF, Collins S, Velakoulis D; MiND Study Group. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain differentiates primary psychiatric disorders from rapidly progressive, Alzheimer's disease and frontotemporal disorders in clinical settings. *Alzheimers Dement.* 2022 Nov;18(11):2218-2233. doi: 10.1002/alz.12549. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35102694.
- 20 Ezzaher A, Mouhamed DH, Mechri A, Omezzine A, Neffati F, Douki W, Bouslama A, Gaha L, Najjar MF. Hyperhomocysteinemia in Tunisian bipolar I patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Dec;65(7):664-71. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02284.x. PMID: 22176285.
- 25 Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 May;36(5):419-434. doi: 10.1007/s40266-019-00649-w. PMID: 30949983.
- 30 Goldstein BI, Baune BT, Bond DJ, Chen PH, Eyler L, Fagiolini A, Gomes F, Hajek T, Hatch J, McElroy SL, McIntyre RS, Prieto M, Sylvia LG, Tsai SY, Kcomt A, Fiedorowicz JG. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar Disord.* 2020 Aug;22(5):440-460. doi: 10.1111/bdi.12921. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32356562; PMCID: PMC7522687.
- 35 Gruber S, Rathgeber K, Bräunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *J Affect Disord.* 2007 Dec;104(1-3):61-71. doi: 10.1016/j.jad.2007.02.011. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17360041.
- 40 Ha TH, Chang JS, Oh SH, Kim JS, Cho HS, Ha K. Differential patterns of neuropsychological performance in the euthymic and depressive phases of bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Jul;68(7):515-23. doi: 10.1111/pcn.12158. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24612064.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009 Sep;23(5):551-62. doi: 10.1037/a0016277. PMID: 19702409; PMCID: PMC2804472.
- 45 Loi SM, Eratne D, Santillo AF, Velakoulis D. Biofluid biomarkers in distinguishing young-onset dementia from primary psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2025 Mar 1;38(2):134-143. doi: 10.1097/YCO.0000000000000979. Epub 2025 Jan 15. PMID: 39887317.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):114-25. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x. PMID: 17391355.
- 50 Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, Gallagher P, Lafer B, López-Jaramillo C, Sumiyoshi T, McIntyre RS, Schaffer A, Porter RJ, Purdon S, Torres IJ, Yatham LN, Young AH, Kessing LV, Vieta E. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder:

- the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord.* 2018 May;20(3):184-194. doi: 10.1111/bdi.12595. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29345040.
- Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr.* 2012 Apr;24(4):541-56. doi: 10.1017/S1041610211002511. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22221769.
- Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, Hidalgo D, León-Caballero J, Vieta E. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Aug;17(8):603. doi: 10.1007/s11920-015-0603-z. PMID: 26084665.
- Olagunju AT, Morgan JA, Aftab A, Gatchel JR, Chen P, Dols A, Sajatovic M, Regenold WT. A Review of the Evidence Base for Nutrition and Nutritional Supplements in Older Adults with Bipolar Disorder: A report from the OABD task force. *J Frailty Aging.* 2021;10(3):241-246. doi: 10.14283/jfa.2020.64. PMID: 34105708; PMCID: PMC8715337.
- Palazzo MC, Arici C, Cremaschi L, Cristoffanini M, Dobrea C, Dell'Osso B, Altamura AC. Cognitive Performance in Euthymic Patients with Bipolar Disorder vs Healthy Controls: A Neuropsychological Investigation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2017 Jul 27;13:71-81. doi: 10.2174/1745017901713010071. PMID: 28868081; PMCID: PMC5564021.
- Qi C, Wu Y, Fan Y, Li Y, Wang Z, Zhu H. Effect of mood stabilizers on cognition in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2025 Dec 15;391:119982. doi: 10.1016/j.jad.2025.119982. Epub 2025 Jul 26. PMID: 40721136.
- Roux P, Etain B, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I, Courtet P, Kahn JP, Leboyer M, M'Bailara K, Payet MP, Olié E; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators; Henry C, Passerieux C. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychol Med.* 2019 Feb;49(3):519-527. doi: 10.1017/S0033291718001186. Epub 2018 May 8. PMID: 29734950.
- Sabtiari TN, Myrtle S, Orfanos S, Young AH, Strawbridge R. The effects of lithium on cognition in humans: A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2025 Oct;39(10):1135-1153. doi: 10.1177/02698811251371139. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41104528; PMCID: PMC12572361.
- Samamé C, Cattaneo BL, Richaud MC, Strejilevich S, Aprahamian I. The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol Med.* 2022 Jan;52(2):217-228. doi: 10.1017/S0033291721004517. Epub 2021 Nov 12.
- Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, van der Velde I, Beekman AT. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009 Jun;17(6):508-15. doi: 10.1097/JGP.0b013e31819e2d50. PMID: 19461259.
- Silva T, Nunes C, Ribeiro A, Santana I, Cerejeira J. White matter hyperintensities in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2024 Jan 26;15:1343463. doi: 10.3389/fpsy.2024.1343463. PMID: 38343622; PMCID: PMC10853814.
- Stafford J, Chung WT, Sommerlad A, Kirkbride JB, Howard R. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2022 May;37(5):10.1002/gps.5711. doi: 10.1002/gps.5711. PMID: 35460299; PMCID: PMC9325434.
- Swidzinski S, Tsapekos D, Swidzinska P, Zhang W, Zheng M, Millgate E, Strawbridge R, Short R, Carter B, Gallagher P, Zanelli J, Kravariti E, Reichenberg A, Young AH, Murray RM, Jauhar S. Domain-specific cognitive function in euthymic bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2025 Nov 5;55:e336. doi: 10.1017/S0033291725101827. PMID: 41189467.
- Tafari B, Filardi M, Frisullo ME, De Blasi R, Rizzo G, Nigro S, Logroscino G. Behavioral variant frontotemporal dementia in patients with primary psychiatric disorder: A magnetic resonance imaging study. *Brain Behav.* 2023 Apr;13(4):e2896. doi: 10.1002/brb3.2896. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36864745; PMCID: PMC10097141.

- Tian L, Liu Y, Xu J, Mao Z, Xing X, Bo Q, Hu C. Neurocognitive function across different phases of bipolar disorder: an evaluation using the B-CATS. *Front Psychiatry*. 2025 May 8;16:1590198. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1590198. PMID: 40405884; PMCID: PMC12095178.
- 5 Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, Kittel-Schneider S, Reif A. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Apr;266(3):225-37. doi: 10.1007/s00406-015-0657-2. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611783.
- Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*. 2012 Feb;136(3):328-39. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.029. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22169253.
- 10 Zhang X, Bao G, Liu D, Yang Y, Li X, Cai G, Liu Y, Wu Y. The Association Between Folate and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2021 Apr 14;15:661198. doi: 10.3389/fnins.2021.661198. PMID: 33935641; PMCID: PMC8079632.
- 15 Zhutovsky P, Vijverberg EGB, Bruin WB, Thomas RM, Wattjes MP, Pijnenburg YAL, van Wingen GA, Dols A. Individual Prediction of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Development Using Multivariate Pattern Analysis of Magnetic Resonance Imaging Data. *J Alzheimers Dis*. 2019;68(3):1229-1241. doi: 10.3233/JAD-181004. PMID: 30909224.

Module 3- Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriatr; NVKG
- Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog; NVA
- Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog; NVvR
- Mevr. W.P. (Wendie) Derks, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
- Dhr. R.P. (Ruben) Hijlkema, psychiater; NVvP
- Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist; NIV
- Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog; NVN
- Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus; NVKC
- Dhr. dr. R.A.W. (Ronald) Verhagen, orthopedisch chirurg; NOV

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dhr. dr. H. (Harro) Seelaar, neuroloog, NVN
- Dhr. R.W. (Robin) van Steenhoven, neuroloog; NVN
- Dhr. M.M. (Marcel) Verbeek, klinisch chemicus; NVKC

Met ondersteuning van

- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. L.C. (Laura) van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. A. (Alies) Oost, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

5

Clusterstuurgroepen

Tabel 5 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marcel Olde Rikkert	Hoogleraar Geriatrie Radboudumc	Hoofdredacteur NTVG Lid Advies Commissie Pakket, ZIN (urenvergoeding)	Geen	Geen	Geen; ik doe nu uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma onderzoek meer	Geen	Geen	02-07-2025	Geen
Tony Absalom	Hoogleraar anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen Hoogleraar anesthesiologie, staflid anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen	Consultancy werkzaamheden diverse bedrijven (betaald, met alle betalingen aan mijn instelling) 1. Werk voor British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022 was ik editor). Sinds Sept 2022 “trustee” met portfolio “financial director” van de BJA Charitable Company. Ik heb nu geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar ben vaak reviewer van farmacologische artikelen (for which I am paid an honorarium quarterly). 2. Actieve consultancy werk en PI-schap van een sponsor (Philips) – geïnitieerd pijnproject. Geen conflict m.b.t. dementie/MCI/delir. Consultancy advice/medical advisory board – about a proposed pain monitor for intra-operative use Unrestricted research grant for conduct of a planned study to	Geen Historical conflicts (none currently active): 1. Sponsor initiated research (no potential for conflicts with role in Cluster): a. Philips BV (pain study). b. Rigel Inc (phase 1 study of IRAK1 and IRAK4 inhibitor) c. The Medicines Company (Parsippany, USA)(phase 1 study of an etomidate analogue) 2. Consultancy (all payments to my institution)(all non-active > 6 years) a. Ever Pharma (Salzburg, Austria) b. PAION (Germany) c. Terumo (Japan) d. Janssen Pharmaceutica NV (Beerse, Belgium)	Geen	Ik heb extern gefinancierd onderzoeken, maar in geen geval kan de financier belangen hebben bij het advies of de richtlijn. *Rigel Pharmaceuticals (San Francisco, USA)(PAST). Sponsor-initiated phase 1 research, for which I was the PI (for an IRAK1 and IRAK4 inhibitor intended for use in auto-immune disorders) *The Medicines Company (Parsippany, NJ, USA)(PAST)/. Sponsor-initiated phase 1 research, consultancy advice/medical advisory board – relating to an etomidate analogue – no longer in development.	Geen	Geen	19-08-2025	Geen

		acquire data needed for development of such a monitor. This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended. 3. Vorige consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine). 4. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma (mbt dexmedetomidine). Hiervoor gaf ik advies over een EMA aanvraag voor registratie (van een nieuwe formulatie) en indicatie uitbreiding van dexmedetomidine voor procedurele sedatie. In dit werk was de focus alleen op het gebruik van dit middel voor sedatie. Er bestaat wetenschappelijke bewijs dat dexmedetomidine toediening tijdens een operatie onder algehele narkose de kansen van post-operatieve delier verlaagt. Ook wordt dit middel soms toegediend ter behandeling van “emergence agitation” (dwz onrust en verwardheid direct na ontwaking uit narkose). Deze indicaties zijn niet geregistreerde indicaties, en ik heb Ever Pharma dan ook geen raad hierover gegeven. De link met dementie/MCI/delier is daarom zwak. 5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION – hiervoor gaf ik advies aan Ever en PAION over (potentiele aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen (potentiele) link met dementie/MCI/delier; en niet meer actief.	e. Medtronic (Dublin, Ireland) f. BD (Franklin Lakes, NJ, USA)						
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

		6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland)** en Terumo (Tokyo, Japan)* – technische advies over spuitpompen. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps. In the past my department received an unrestricted research grant to perform a pilot study on a new device we were developing for patient-controlled analgesia and sedation systems. 7. Vorige advies aan Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. Financial trustee/director: British Journal of Anaesthesia Company (onbetaald) Treasurer/director: European Society for Anesthesiology and Intensive Care (onbetaald)							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Jeroen de Bresser	Neuroradioloog en associate professor, LUMC	Geen	Geen	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft bij mijn weten geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn. Alzheimer Nederland; Early detection of increased dementia risk by new cerebrovascular imaging markers, PL, ja Alzheimer Nederland; Brain clearance MRI as an early marker for cognitive decline and dementia, PL, ja Medical Delta; Medical delta dementia 3.0: applying advanced brain imaging for efficient dementia diagnosis and prediction: when, what, and for whom? PL, ja LUMC research theme high potential grant ; Ageing related changes in the brain clearance system as a biomarker for early prediction of cognitive decline, PL, ja ZonMW/ZE&GG; Clinical added value of brain MRI in memory clinic patients (IMDEM); financieringstraject loopt nog – nog niet gestart/gehonoreerd, PL, ja Alzheimer's research UK grant ; Feasibility of obtaining brain structural diagnostic markers in dementia with ultra-low field MRI , PL nee	Geen	Geen	21-07-2025	Geen restricties Indien IMDEM start: Restricties ten aanzien van besluitvorming betreffende plaatsbepaling van MRI
Wendie Derks	Belangenbehartiger bij Alzheimer Nederland	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	15-07-2025	Geen
Ruben Hijlkema	Psychiater, GGZ InGeest	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	06-08-2025	Geen
Barbara van Munster	*04/2015 - heden: Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen (20%), vanaf 2019 fulltime *2019 - heden: Hoogleraar Interne	- 2020 – heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen - 2020 - heden Afgevaardigde NIV DHFA - 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' - 2019 - heden Expertgroep 'Aging Academy' - 2016 - heden Voorzitter (2019 lid) werkgroep kwaliteit en richtlijnen, kerngroep ouderengeneeskunde	Geen	Heb familie met cognitieve problematiek. Ben voorzitter van alzheimer centrum	*2022 ZONMw: Young Onset Dementia-INCLUDED: Advance care planning. 2022 ZEGG/ZONMw: "The impact of a comprehensive geriatric assessment including advance care planning in acutely hospitalized frail patients with cognitive disorders: the GOAL study" * 2021 Innovatiesubsidie ONO: 'Regioondersteuning bij multimorbiditeit' ABOARD (medeaanvrager); Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Esophagogastric Cancer in the elderly patient' * 2020 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Perioperatieve mobiliteit'; Hersenstichting 'No	Er zijn diverse onderzoeken die lopen tav herkenning van cognitieve problematiek bij multimorbiditeit, delier en acp bij dementie.	Geen	01-07-2025	Geen restricties, extern gefinancierd onderzoek raakt niet aan de onderwerpen van de geprioriteerde modules voor deze cyclus

Geneeskunde , ihb. Ouderengeneeskunde/Geriatrie *2019 - heden: Plaatsvervangend opleider geriatrie Martini Ziekenhuis Groningen (60%) Vanaf november 2022 Internist-geriater. Neventaak: wetenschap en innovatie toekomstbestendig regionale ouderenzorg, en zorg voor multimorbiditeit Universitair Medisch Centrum Groningen (40%) 2020 - heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen 2018 - heden Hoogleraar Interne Geneeskunde , ihb. Ouderengene	- 2016 - heden Redacteur 'Tijdschrift gerontologie en geriatrie' - 2017 - heden Lid platform kwaliteit NIV namens kerngroep ouderengeneeskunde - 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie - 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network alle functies zijn onbetaald Onbetaalde functies: 2021 - heden Lid nationale werkgroep Dementie Vriendelijk Ziekenhuis 2021 - heden Lid Stuurgroep Richtlijn Cluster cognitieve stoornissen 2021 - heden Voorzitter Nederlands Platform voor multimorbiditeit 2021 - heden Kwartiermaker Regievoering bij multimorbiditeit NIV 2021 - heden Member multimorbidity working group European Federation of Internal Medicine 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network			guts no glory' (medeaanvrager); ZonMw Wetenschap voor de praktijk: 'Eigen huis als polikliniek: de ervaren kwaliteit van beeldbel zorg bij kwetsbare ouderen met multi-morbiditeit en hun families'; Methodiekontwikkeling geïntegreerd Richtlijn gebruik bij Multimorbiditeit. 2019 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Gezondheidsvaardigheden van patiënten met multimorbiditeit en meerdere betrokken behandelaars in het ziekenhuis'; Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'PREsurgery Thoughts'. Ik ben PI tenzij anders vermeld. Alzheimer Nederland;1-2-2025 Ziekenhuiszorg bij dementie, PL ja Vrienden van het MZH;16-6-2025 Integrale gecoördineerde zorg veelgebruikers MZH, PL ja				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

	eskunde/Geriatrie								
Edo Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, lokatie AMC, gastvrijheidsaanstelling - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Staffleu van Loghem)	Geen	Geen	Geen: ik ontvang uitsluitend onderzoeksfinanciering van non-profit instellingen, zoals ZonMW, Europese Commissie	Geen	Geen	01-07-2025	Geen
Charlot te Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium afdeling Klinische Chemie, Amsterdam UMC, lokatie VUmc.	*Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Editor-in-chief van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (jaarlijks kleine vergoeding). *Ad hoc adviseurschap over implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Dit houdt in: ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. "De adviezen die ik geef hebben betrekking op praktische aspecten bij de lab-analyse, bijvoorbeeld of wij de CSF monsters afdraaien, hoe vaak we meten, en hoe we de nieuwe bepalingen gevalideerd hebben. Dat zijn vragen van met name laboratoriumspecialisten die overwegen om de CSF biomarkers te gaan implementeren. Dit is ook de inhoud van presentaties die ik geef (waar Roche mijn instituut voor betaalt) voor gebruikers elders in de wereld. Tot nog toe	Geen Geen enkele directe financiële belangen: alle contracten zijn met Amsterdam UMC. CET has research contracts with Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, C2N diagnostics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Merck, Muna, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vaccinex, Vivoryon. She has consultancy/speaker contracts for Aribio, Biogen, Beckman-Coulter, Cognition	Geen	*Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie. Het doel van het Marie Curie project is om een nieuwe generatie van onderzoekers in het biomarker veld op te leiden, tot experts in alle aspecten van biomarker onderzoek. Aan het einde van de ontwikkeling van biomarkers zullen deze via bedrijven op de markt moeten komen, en omdat niet alle wetenschappers uiteindelijk in de academische wereld blijven, is het belangrijk dat jonge onderzoekers ervaring opdoen met de manier van onderzoek doen in het bedrijfsleven. In Marie Curie projecten gebeurt dat door een deel van het onderzoek bij een bedrijf uit te voeren. *Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vivoryon. Dit zijn meestal biomarker-analyses voor hun trials, bij inclusies en als uitkomstmaten. *Grants: Research of CET is supported by the European Commission (Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE) and TAME, Innovative Medicines Initiatives 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) and JPND (bPRIDE, CCAD), European	*Deelname aan de commissie is erkenning van het potentiële belang van de vloeistof biomarkers voor de diagnostiek op zich, wat belangrijk is voor mijn vakgebied. Het is ook eervol en daardoor mogelijk goed voor mijn reputatie als wetenschapper. *Mocht de richtlijn een belangrijke rol voor vloeistofbepalingen zien, dan zou dat misschien tot meer productie in het klinische chemisch lab van VUmc kunnen leiden.	Geen	04-07-2025	Geen

		zijn de CSF biomarkers nog niet geevalueerd in het cluster." Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC. *Associate editor van wetenschappelijke tijdschriften: Neurology; Molecular Neurodegeneration, Alzheimer's & Dementia (geen vergoeding).	Therapeutics, Danaher, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Novartis, Olink, Roche, Sanofi and Veravas.		Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States ((22HLT07 NEuroBioStand), CANTATE project funded by the Alzheimer Drug Discovery Foundation, Alzheimer Association, Michael J Fox Foundation, Health Holland, the Dutch Research Council (ZonMW), Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands. CT is recipient of ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National Dementia Strategy. European commissie; Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE), PL ja European commissie; Grant No 101119596 (TAME), PL, nee Innovative Medicines Initiatives; 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) PL, nee Innovative Medicines Initiatives ; EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) , PL nee JPND; bPRIDE, PL ja JPND; CCAD, PL nee European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States; 22HLT07 NEuroBioStand, PL nee Horizon Europe; PREDICTFTD, 101156175), PL nee Alzheimer Drug Discovery Foundation; CANTATE , ja Alzheimer Association; Pre-analytics Next, PL ja Michael J Fox Foundation; E-DLB consortium: staging of asyn disease criteria, PL nee Michael J Fox Foundation; SORL1 as novel biomarker for PD, , ja Health Holland; Trinitas, PL ja ZonMW, Alzheimer Netherlands, HH.; BOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health	Daar heb ik persoonlijk geen baat bij, evenmin als mijn onderzoeksgroep. Wel kan de grotere productie leiden tot een lagere kostprijs. *Aanvullingen op de bedrijven waar mijn lab contractresearch voor doet. Aard van het analyses is doorgaans analysis in trials, of technisch en klinische validatie van nieuwe biomarker tests. CET performed contract research for ADx Neurosciences, AC-Immune, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly			
--	--	--	---	--	---	---	--	--	--

					(PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National, PL nee	Fujirebio, Grifols, Instant Nano Biosensors, Merck, Olink, Novo Nordisk, PeopleBio, Quanterix, Roche, Siemens, Toyama, Vivoryon			
Ronald Verhagen	Orthopedisch chirurg/opleider in Tergooi MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	31-08-2025	Geen

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 6 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofd functie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Harro Seelaar	Neuroloog, Afdeling Neurologie & alzheimercentrum Erasmus MC (0.9FTE) Universitair docent, Afdeling Neurologie Erasmus MC (0,1 FTE)	Member of the working group European Reference Network of rare neurological diseases (ERN-RND) working group Frontotemporal dementia. Dit betreft advies mbt Europese richtlijnen en advies ikh diagnostiek en zorg mbt Frontotemporale dementie (onbetaald) Lid werkgroep Cognitieve stoornissen NVN A phase 2 study to evaluate safety of long-term AL001 Dosing in FTD patients (INFRONT-2). Company: Alector, Clinicaltrials.gov, NCT03987295 Trial bij patienten met FTD obv een Progranuline mutatie. Geen belangenconflict bij (bepaalde)	Geen	Geen	A phase 2 study to evaluate safety of long-term AL001 Dosing in FTD patients (INFRONT-2). Company: Alector, Clinicaltrials.gov, NCT03987295. Dit betreft een trial bij patienten met FTD obv een Progranuline mutatie. Geen belangenconflict bij (bepaalde) uitkomst van het advies of de richtlijn ZonMW: Meerdere studies naar frontotemporale dementie (Ja, rol al projectleider) Alzheimer Nederland: Meerdere studies naar frontotemporale dementie op gebied van kliniek, NPO, imaging, CSF, bloed (Ja, rol al projectleider) Gieskes Strijbis Fonds: Onderzoek naar oorsprong frontotemporale dementie (Ja, rol al projectleider) Bluefield Foundation: Onderzoek naar erfelijke frontotemporale dementie (Ja, rol al projectleider) De onderzoeken hebben geen inhoudelijke link met de richtlijn. Er is geen belangenconflict bij (bepaalde) uitkomst van het advies of de richtlijnmodules.	Geen	Geen	22-08-2025	Geen

		uitkomst van het advies of de richtlijn. Local PI A phase 3 double blind, placebo-controlled study AL001 in participants at risk for or with frontotemporal dementia due to heterozygous mutations in the progranulin gene (INFRONT-3). Geen belangenconflict bij (bepaalde) uitkomst van het advies of de richtlijn. Local PI Study of WVE-004 in Patients With C9orf72-associated Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Frontotemporal Dementia (FTD) (FOCUS-C9). een belangenconflict bij (bepaalde) uitkomst van het advies of de richtlijn. Local PI A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DNL593 in Healthy Participants and Participants With Frontotemporal Dementia (FTD-GRN). Study coordinator. Disease group coordinator European Reference Network of rare neurological diseases (ERN-RND) working group Frontotemporal dementia (onbetaald) Bestuur werkgroep cognitieve neurologie van Nederlandse Vereniging van Neurologie (NVN) (onbetaald)		Alector; A Phase 2 study to evaluate safety of long-term AL001 Dosing in FTD patients (INFRONT-2) , PL nee Alector; A Phase 2 study to evaluate safety of long-term AL001 Dosing in FTD patients (INFRONT-3) , PL nee Vesper; Study in Asymptomatic GRN-FTD Patients to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VES001 (SORT-IN-2), PL nee Denali; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DNL593 in Healthy Participants and Participants With Frontotemporal Dementia (FTD-GRN), PL nee					
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

Robin van Steenhoven	Neuroloog, arts-onderzoeker, afdeling neuroloog Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	*Zon-MW VIMP: PARADE-VIMP, auto-immuun encefalitis, snel progressieve dementie. *Alzheimer NL: InterActbeurs, neuropathologie van auto-immune encefalitis. *Autoimmune Encephalitis Alliance: Seed Grant, seronegative autoimmune encephalitis. *Erasmus MC: EMC Innovation Grant, spatial transcriptomics in autoimmune encephalitis, Projectleider. *ItsME Foundation: Neuropathology of seronegative autoimmune encephalitis, Projectleider.	Geen	Geen	18-09-2025	Geen
Marcel Verbeek	Hoogleraar, Radboudumc	Lid wetenschappelijke adviesraad Alzheimer Nederland; onbetaald Lid Advisory board International Society for CSF analysis and clinical neurochemistry; onbetaald Projectleider investigator-initiated wetenschappelijk onderzoek gefinancierd door Ever Pharma; onbetaald	Geen	Geen	Financier 1: Alzheimer Nederland; Clinical correlates of cerebral Amyloid angiopathy subTypes. Projectleider. Financier 2: Ever Pharma: Subcutaneous apomorphine as a biomarker-based treatment for early Parkinson's disease. Projectleider. Financier 3: King Baudouin Foundation; mproving early diagnostics in clinically uncertain MSA and other prakinsonian syndromes. Projectleider. Financier 4: Hersenstichting; Multimodal assessment of biomarkers for early diagnosis of mulpile system atrophy. Projectleider. Financier 5: ZonMW – Dementia program; Mechanisms of Dementia (MODEM)	Ik geef leiding aan een diagnostisch laboratorium in het Radboudumc wara we diagnostiek in hersenvocht verrichten bij patienten met de verdenking op de ziekte van Creutzfeldt Jakob.	Geen	02-09-2025	Geen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Ziekte van Creutzfeldt-Jakob	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) toepasbaar zijn op <5.000 patiënten. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.

Module 3 – Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen diagnostische strategie om de ziekte van Creutzfeldt-Jakob vast te stellen in patiënten met snel progressieve dementie?

Introduction

The primary question addresses the optimal diagnostic strategy for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in patients presenting with rapidly progressive dementia. The impetus for this inquiry is the introduction of a novel cerebrospinal fluid assay, real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) for the prion protein (PrP), which demonstrates high sensitivity and specificity and has significant implications for current diagnostic algorithms. This advance necessitates revision of the existing guidelines, with particular emphasis on the role of RT-QuIC and a reappraisal of the diagnostic value of complementary investigations.

Search and select

The ideal body of evidence would include studies that directly compare the test strategies under consideration (i.e., randomized trials) and the resulting interventions and consequences for patients (i.e., patient-important outcomes). Such studies would, by design, address all of the issues in the analytical framework and allow guideline panels to apply the familiar GRADE approach for interventions' (Schünemann, 2019). If this direct evidence does not exist, a search question on test accuracy outcomes is formulated. Connecting test accuracy to downstream consequences is required for decision-making.

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the diagnostic value of the RT-QuIC prion test in comparison to other diagnostic methods (MRI, EEG, 14-3-3 protein, and CSF tau) for identifying Creutzfeldt-Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia?*

Table 1. PICRO

Patients	Patients with rapidly progressive dementia suspected of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)
Index test	RT-QuIC prion protein assay (CSF)
Comparator test	Other diagnostic methods (MRI brain, EEG, CSF 14-3-3, total tau, Tau/pTau ratio)
Reference test	Neuropathological confirmation (post-mortem examination) or established diagnostic criteria if autopsy is not available
Outcomes	Diagnostic accuracy measures (sensitivity, specificity, AUC, positive predictive value, negative predictive value)

Relevant outcome measures

The guideline panel considered specificity as a **critical** outcome measure for decision making; and sensitivity, AUC, positive predictive value, negative predictive value as an **important** outcome measure for decision making. From a clinical perspective, high specificity is more important than sensitivity. In other words, avoiding false-positive diagnoses is more important than avoiding false-negative diagnoses, due to the absence of disease-modifying treatments and the severe clinical and ethical consequences of an incorrect CJD diagnosis (see Table 2).

Table 2. Consequences of diagnostic test characteristics

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP)	Patients are correctly diagnosed with CJD; this enables accurate prognostic information, timely counselling for patient and relatives, initiation of palliative and supportive care, and implementation of appropriate infection control measures.	Important
True negatives (TN)	Patients are correctly not diagnosed with CJD; this prevents unnecessary psychological distress, inappropriate labelling with a fatal disease, social consequences (e.g. insurance, work, driving), and the unnecessary application of infection control or palliative measures.	Critical
False positives (FP)	Patients are incorrectly diagnosed with CJD; this may cause severe psychological and social harm, loss of autonomy, withdrawal or limitation of potentially effective treatments for other causes, unjustified initiation of palliative care, and unnecessary infection control procedures.	Critical
False negatives (FN)	Patients are incorrectly not diagnosed with CJD; this delays correct counselling and support, may expose healthcare settings to infection risk, and postpones the initiation of appropriate palliative and supportive care planning.	Important

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds as minimal clinically important differences for diagnostic accuracy outcomes:

- Specificity: A test specificity of $\geq 95\%$ was considered clinically relevant, as avoiding false-positive diagnoses is critical given the fatal prognosis and lack of disease-modifying treatment.
- Sensitivity: A test sensitivity of $\geq 80\%$ was considered clinically relevant, to ensure timely recognition and appropriate counselling.

In comparative analyses, the panel considered a $\geq 10\%$ absolute improvement in specificity or sensitivity over established comparator tests (MRI, EEG, CSF 14-3-3, total tau) to represent a clinically relevant difference.

These thresholds reflect that high specificity is more important than high sensitivity in the diagnostic evaluation of CJD, where false-positive results have major clinical, psychological, and ethical consequences.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline all. Both databases were searched from 2005 to August 26th, 2025, for systematic reviews, RCTs, observational and other studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary and natural language keywords. The overall search strategy was derived from the

following primary search concepts: (1) dementia; (2) RT-QuIC prion test; (3) diagnostic accuracy. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 309 records were imported for title/abstract screening.

Initially, 24 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 22 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and two studies were included.

Summary of literature

Description of studies

A total of two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 3. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Mastrangelo (2023) conducted a retrospective analysis of a prospectively collected national surveillance cohort to evaluate the diagnostic impact of cerebrospinal fluid (CSF) prion Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) and the amended 2017 European Union (EU) diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). Between January 2010 and December 2020, 3347 patients presenting with rapidly progressive dementia or neurological decline suspected for CJD were consecutively referred to two Italian national reference centers: the Institute of Neurological Sciences of Bologna (ISNB) and the Istituto Superiore di Sanità (ISS) in Rome. Patients were included if they met at least one of the following criteria: 1) positive or uncertain CSF 14-3-3 assay, 2) CSF total tau concentration >600 pg/mL, 3) MRI findings consistent with CJD, or 4) a clinical course compatible with possible CJD. After applying these inclusion criteria, 1250 patients were selected for analysis. Each patient was assessed at the time of first diagnostic evaluation according to both the updated WHO (2009) and the EU (2017) criteria, and final diagnoses were established based on neuropathology, PRNP gene sequencing, and/or complete follow-up data. Among the 850 CJD cases, 297 were definite sporadic CJD confirmed by neuropathology, 151 were genetic CJD confirmed by PRNP sequencing, and 402 were classified as probable sCJD based on clinical and biomarker follow-up. CSF analyses included 14-3-3 and tau protein quantification using immunoassays, while RT-QuIC was performed using either full-length (PQ-CSF) or truncated (IQ-CSF) recombinant prion proteins as substrates.

Watson (2022) conducted a multinational multicenter diagnostic study based on prospectively collected surveillance data to validate the revised 2017 *International Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Surveillance Network* diagnostic criteria for sCJD. The study included patients presenting with rapidly progressive cognitive decline who were assessed through four national surveillance centers in the United Kingdom, France, Germany, and Italy between January 2017 and December 2019. All cases had neuropathological confirmation of diagnosis through autopsy or biopsy. A total of 501 autopsy-confirmed sCJD cases and 146 noncases with alternative neuropathological diagnoses (e.g., Alzheimer's disease, autoimmune encephalitis, anoxic brain injury) were included. Clinical features, brain MRI, EEG, cerebrospinal fluid (CSF) 14-3-3 protein, and CSF real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay results were collected prospectively as part of routine national surveillance and retrospectively analyzed. Each case was reclassified using both the previous (2009) and revised (2017) international diagnostic criteria, which incorporated cortical ribboning on MRI and a positive RT-QuIC assay as indicators of probable sCJD.

Table 3. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
<i>Individual studies</i>						
Mastrangelo, 2023	N at baseline Indextest: 571 PQ-CSF; 181 IQ-CSF; 498 both Comparator test: 840 CSF 14-3-3, 486 t-tau, 744 MRI, 805 EEG Age (median, IQR) Indextest: 69 (62-74) (sCJD cases; disease-positive group) Comparator test: 70 (61-77) (non-CJD controls; disease-negative group) Sex (female %) Indextest: 52.8% (sCJD cases; disease-positive group) Comparator test: 52.5% (non-CJD controls; disease-negative group) Prevalence of disease with reference test (%): 850/1250 (68%) definite, probable, or genetic CJD Setting: two Italian national prion disease reference laboratories Timeframe: data collected from January 2010 – December 2020	Index test (cut-off point(s)): - CSF RT-QuIC prion test (RT-QuIC using PQ-CSF and IQ-CSF variants with recombinant prion protein substrates). Comparator test (cut-off point(s)): - CSF 14-3-3 protein assay (ISNB: immunoassay; ISS: Western blot) - CSF total tau (t-tau) >1250 pg/mL - MRI and EEG findings consistent with WHO/EU diagnostic criteria Reference test (cut-off point(s)): - Neuropathological confirmation (autopsy or biopsy); PRNP gene sequencing; or, if unavailable, clinical diagnosis based on established diagnostic criteria. - Alternative neuropathological diagnoses (e.g., Alzheimer's disease, autoimmune encephalitis, vascular encephalopathy) served as non-CJD controls.	10 years	Sensitivity, specificity, AUC	Supported by the Italian Ministry of Health as part of the National CJD Surveillance Program; no commercial funding reported.	Sensitivity: selective inclusion, mixed reference standards and variable timing between index test and final diagnosis. Specificity: non-CJD cases were defined clinically rather than neuropathologically. AUC: partial verification, exclusions and variability in timing between testing and outcome verification.

Watson, 2022	N at baseline: Indextest: 351 RT-QuIC Comparator test: 576 CSF 14-3-3; 566 MRI, 566 EEG Age (mean, SD) Indextest: 68.8 (9.8) (sCJD cases; disease-positive group) Comparator test: 72.8 (10.9) (non-CJD controls; disease-negative group) Sex (n men, %) Indextest: 253 (50.5%) (sCJD cases; disease-positive group) Comparator test: 74 (50.7%) (non-CJD controls; disease-negative group) Prevalence of disease with reference test (%): 501/647 (77.4%) confirmed sCJD Setting: four European national CJD surveillance centers Timeframe: data collected from January 2017 – December 2019	Index test (cut-off point(s)): - RT-QuIC prion test performed according to International CJD Surveillance Network protocol (qualitative positive/negative result). Comparator test (cut-off point(s)): - CSF 14-3-3 protein assay (positive/negative by national reference lab criteria) - EEG showing periodic sharp wave complexes - MRI demonstrating cortical ribboning or basal ganglia hyperintensity Reference test (cut-off point(s)): - Neuropathological confirmation (autopsy or biopsy) - Alternative neuropathological diagnoses (e.g., Alzheimer's disease, autoimmune encephalitis, vascular insults) served as non-CJD controls.	2-3 years	Sensitivity, specificity	Funded by the European CJD Surveillance Network (ECDC) and national public health agencies; no industry involvement.	Sensitivity: incomplete data (not all patients underwent RT-QuIC) and potential delay between index test and autopsy confirmation. Specificity: neuropathological reference standard minimizes misclassification. AUC: partial verification (subset tested) and variable timing between test performance and definitive reference standard.
--------------	--	--	-----------	--------------------------	--	--

Abbreviations: CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; CSF: Cerebrospinal fluid; RT-QuIC: Real-Time Quaking-Induced Conversion assay; PQ-CSF: Protein Quaking" RT-QuIC assay using the first-generation substrate; IQF-CSF: improved Quaking" RT-QuIC assay using the second-generation substrate; PRNP: prion protein gene; AUC: area under the curve; EEG: electroencephalography; MRI: Magnetic Resonance Imaging; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; ISNB: Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna; ISS: Istituto Superiore di Sanità; EU: european Union; WHO: World Health Organization; ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.

*For further details, see risk of bias table in the appendix

5

Results

Specificity and sensitivity

Two large diagnostic accuracy studies (Watson, 2022; Mastrangelo, 2023) evaluated the performance of the cerebrospinal fluid (CSF) real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay for the detection of Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) in patients with rapidly progressive dementia, compared with established diagnostic tests such as MRI, EEG, CSF 14-3-3 protein, and total tau. Together, these studies included more than 1,800 participants with suspected CJD.

In the study by Watson (2022), which included 501 autopsy-confirmed CJD cases and 146 non-CJD controls, the RT-QuIC assay showed a sensitivity of 91.6 % (95 % CI 87.7–94.6) and a specificity of 100 % (95 % CI 96.2–100). Comparator tests showed lower performance, with MRI yielding 86.8% sensitivity and 82.0% specificity, EEG 46.2 % and 88.1%, and CSF 14-3-3 protein 72% and 45.5%.

In the multicenter study by Mastrangelo (2023), involving 850 patients with CJD and 400 without CJD (61 with neuropathological confirmation), RT-QuIC demonstrated a sensitivity of 93.9% and a specificity of 99.7%. Comparator tests again performed less well: MRI 75.5% / 92.8%, EEG 41.2% / 93.0%, CSF 14-3-3 protein 76.8% / 71.1% and total tau 89.9% / 65.3%, Results are summarized in Table 1.

Study	Population (n)	Test (index / comparator)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity % (95 % CI)	Specificity % (95 % CI)
Watson, 2022	501 CJD / 146 non-CJD (autopsy-confirmed)	RT-QuIC (index)	251	0	23	123	91.6 (87.7 – 94.6)	100 (96.2 – 100)
		MRI (comparator)	395	91	60	20	86.8 (83.4 – 89.8)	82.0 (73.6 – 88.6)
		EEG (comparator)	207	14	241	104	46.2 (41.5 – 50.9)	88.1 (80.9 – 93.4)
		CSF 14-3-3 (comparator)	326	67	127	56	72.0 (67.5 – 76.3)	45.5 (36.5 – 54.8)
Mastrangelo, 2023	850 CJD / 400 non-CJD (61 neuropathology)	RT-QuIC (index)	798	1	52	399	93.9 (92.0 – 95.0)	99.7 (0.99 – 100)
		CSF 14-3-3 (comparator)	645	113	195	278	76.8 (74.0 – 80.0)	71.1 (66.0 – 76.0)
		Total tau > 1250 pg/mL (comparator)	437	128	49	241	89.9 (87.0 – 92.0)	65.3 (60.0 – 70.0)
		MRI (comparator)	562	18	182	233	75.5 (72.0 – 79.0)	92.8 (89.0 – 96.0)
		EEG (comparator)	332	21	473	278	41.2 (38.0 – 45.0)	93.0 (89.0 – 96.0)

Table 1. Diagnostic accuracy of RT-QuIC prion protein assay and comparator tests (MRI, EEG, CSF 14-3-3, total tau) for identifying Creutzfeldt–Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

Mastrangelo (2023) compared the 2017 EU amended diagnostic criteria incorporating RT-QuIC with the previous 2009 WHO/International CJD Surveillance Network criteria. The amended 2017 criteria demonstrated a higher sensitivity (98.8%, 95% CI 97.8–99.4) but a lower specificity (93.7%, 95% CI 90.9–95.7) compared with the previous WHO/International CJD Surveillance Network criteria (sensitivity 76.8%, 95% CI 72.7–80.5; specificity 94.0%, 95% CI 91.2–95.9)

Watson (2022) compared the revised 2017 International CJD Surveillance Network diagnostic criteria, which incorporate RT-QuIC and cortical ribboning on MRI, with the prior surveillance criteria. The revised criteria showed higher sensitivity (92.2%, 95% CI 89.5–94.4 with partial investigations; 97.8%, 95% CI 94.9–99.3 with all investigations available) compared with the prior criteria (77.5%, 95% CI 73.5–81.1; 76.2%, 95% CI 70.1–81.7), while specificity remained similar between the revised (80.8%, 95% CI 72.8–87.3; 67.3%, 95% CI 52.9–79.7) and prior criteria (81.6%, 95% CI 73.7–88.0; 69.2%, 95% CI 54.9–81.3).

Positive predictive value

Both studies did not report on the outcome positive predictive value.

Negative predictive value

Both studies did not report on the outcome negative predictive value.

AUC

Mastrangelo (2023) conducted ROC analyses to assess the diagnostic accuracy of CSF RT-QuIC alone. The AUC was 0.964 (95% CI 0.940–0.980) when compared against all non-CJD cases (n = 220) and 0.966 (95% CI 0.931–0.987) when compared against definite non-CJD cases (n = 38). No AUC values were reported for MRI, EEG, 14-3-3 protein, or total tau individually. Watson (2022) did not report AUC values or ROC curve analyses. Diagnostic performance was expressed only in terms of sensitivity and specificity.

Summary of Findings

Summary of Findings table: RT-QuIC prion protein assay for identifying Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in patients with rapidly progressive dementia

Population: Patients with rapidly progressive dementia suspected of CJD

Intervention: RT-QuIC prion protein assay (CSF)

5 Comparator: Other diagnostic methods (MRI brain, EEG, CSF 14-3-3, total tau, Tau/pTau ratio)

Reference: Neuropathological confirmation (post-mortem examination) or established diagnostic criteria if autopsy is not available

Outcome	Study results and measurements	Effect estimates*	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
Sensitivity (critical)	The diagnostic performance in both studies (Mastrangelo 2023; Watson 2022) was expressed through sensitivity and specificity values.	Mastrangelo 2023 93.9% (95%CI 92.0 – 95.0) Watson 2022: 91.6% (95% CI 87.7 – 94.6)	Moderate¹	<i>The evidence suggests that the RT-QuIC prion protein assay may accurately diagnose Creutzfeldt-Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia (Mastrangelo 2023; Watson 2022)</i>
Specificity (important)		Mastrangelo 2023 99.7% (95%CI 0.99 – 100) Watson 2022: 100% (95% CI 96.2 – 100)	Moderate²	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding the positive predictive value of the RT-QuIC prion protein assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia.</i>
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	<i>No evidence was found regarding the negative predictive value of the RT-QuIC prion protein assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia.</i>
AUC (important)	Mastrangelo (2023) conducted ROC analyses to assess the diagnostic accuracy of CSF RT-QuIC alone	Mastrangelo 2023: Total non-CJD: 0.964 (95% CI 0.940 – 0.980) Definite non-CJD: 0.966 (95% CI 0.931–0.987)	Moderate³	<i>The evidence suggests that the RT-QuIC prion protein assay is diagnostically accurate for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease in patients with rapidly progressive dementia (Mastrangelo 2023)</i>

1. RT-QuIC shows consistently high sensitivity across two large studies, but some uncertainty remains due to incomplete testing and potential flow bias.

2. RT-QuIC shows consistently high specificity across two large studies, but some uncertainty remains due to incomplete testing and potential flow bias.

3. The area under the ROC curve (AUC) for CSF RT-QuIC was reported only by Mastrangelo (2023) and demonstrated excellent discriminative performance (AUC 0.964–0.966), but some uncertainty remains due to incomplete testing and potential flow bias.

10

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematisch literatuuronderzoek verricht naar de aanbevolen diagnostische strategie om de ziekte van Creutzfeldt-Jakob vast te stellen in patiënten met snel

- 5 progressieve dementie. Er werden twee studies geïnccludeerd (Mastrangelo, 2023; Watson, 2022). Beide onderzoeken evalueerden de diagnostische prestaties van de CSF RT-QuIC-test in vergelijking met andere beschikbare biomarkers, waaronder CSF 14-3-3-eiwit, totaal-tau (t-tau), MRI en EEG.
- 10 Mastrangelo (2023) onderzocht 1.250 patiënten en rapporteerde dat RT-QuIC de hoogste diagnostische nauwkeurigheid behaalde, met een sensitiviteit van 93.9% en specificiteit van 99.7%. De RT-QuIC was vals positief bij 1/307 patienten met een andere diagnose dan CJD, waarbij het eveneens een niet behandelbare aandoening betrof. De sensitiviteit van de andere testen varieerde van 41.2% (EEG) tot 89.9% (t-tau) en de specificiteit van 65.3%
- 15 (Total tau >1250 pg/mL) en 93.0% (EEG). Deze bevindingen ondersteunen RT-QuIC als de meest betrouwbare biomarker voor de diagnostiek van CJD.
- Watson (2022) onderzocht 647 patiënten met neuropathologische bevestiging. De RT-QuIC behaalde als individuele test een sensitiviteit van 91.6% en een specificiteit van 100%. De sensitiviteit van de andere testen varieerde van 46.2% (EEG) tot 86.8% (MRI) en de
- 20 specificiteit van 45.5% (CSF 14-3-3) tot 82.0% (MRI).
- Beide studies tonen aan dat de RT-QuIC de hoogste diagnostische nauwkeurigheid levert bij patiënten met snel progressieve dementie. De sensitiviteit (91–94%) en specificiteit (99–100%) liggen boven de vooraf gestelde klinisch relevante drempels ($\geq 80\%$ sensitiviteit, $\geq 95\%$ specificiteit). In vergelijking met andere diagnostische tests zoals MRI, EEG, CSF 14-3-3 en t-tau laat RT-QuIC een duidelijke absolute verbetering zien, zowel in sensitiviteit als
- 25 specificiteit, wat een klinisch relevant verschil vertegenwoordigt. Hoge specificiteit is cruciaal bij CJD om fout-positieve diagnoses te vermijden, waardoor RT-QuIC de meest betrouwbare individuele biomarker is. MRI en EEG blijven aanvullend nuttig vanwege hun relatief hoge specificiteit en belang voor de diagnostiek van andere (behandelbare) oorzaken van snel progressieve dementie, terwijl 14-3-3 en t-tau alleen minder onderscheidend zijn.
- 30

- Opgemerkt dient te worden dat in beide studies de t-tau/p-tau ratio niet werd beoordeeld, welke wel van toegevoegde waarde kan zijn. In een retrospectieve studie uit 2014 werd beschreven dat de specificiteit van een verhoogde t-tau/p-tau ratio (>25) in combinatie met
- 35 een sterk verhoogd t-tau (>1400 pg/ml) hoger is (99%) dan van totaal tau alleen, waarbij wel dient te worden vermeld dat er waarschijnlijk sprake was van selectiebias met ondervertegenwoordiging van behandelbare oorzaken van snel progressieve dementie (Skillback, 2014). Met behulp van de t-tau/p-tau ratio kan met name onderscheid gemaakt worden tussen CJD en de ziekte van Alzheimer (Skillback, 2014; Hermann, 2022). Bij
- 40 verdenking op een snel progressieve vorm van de ziekte van Alzheimer zijn, naast t-tau en p-tau, amyloid beta 40 en 42 in liquor ook relevant (Kuchenbecker, 2024). Met name bij oudere patienten (>65 jaar) is de klinische interpretatie van Alzheimerpathologie in de liquor essentieel, omdat deze ook aanwezig kan zijn bij andere oorzaken van snel progressieve dementie, waaronder CJD en auto-immuun encefalitis (Lattanzio, 2017; Bastiaansen, 2021).

45

Aanvullende diagnostiek en herhaling van RT-QuIC

- RT-QuIC heeft de hoogste diagnostische nauwkeurigheid voor het vaststellen van CJD (Mastrangelo, 2023; Watson, 2022). De test is echter onderdeel van een bredere diagnostische strategie bij patiënten met snel progressieve dementie, doorgaans bestaande
- 50 uit een MRI-hersenen, EEG en een lumbaalpunctie. De diagnostische aanpak dient primair gericht te zijn op het vaststellen van behandelbare aandoeningen, met name auto-immuun

encefalitis en andere neuro-inflammatoire aandoeningen (Day, 2022; Satyadev, 2024). Op een MRI-hersenen kunnen bij CJD op diffusie gewogen opnamen (DWI) karakteristieke afwijkingen in basale kernen en cortex worden waargenomen (Bizzi, 2020). Afwijkingen in het limbische systeem zijn doorgaans zeer suggestief voor een auto-immuun encefalitis (Graus, 2016; Kelly, 2025). Op een EEG kunnen bij CJD periodieke scherpe-golf complexen worden waargenomen (Steinhoff, 2004).

De liquor t-tau/p-tau-ratio (vaak in combinatie met amyloid beta 40/42 analyses) wordt frequent bepaald als onderdeel van het standaard liquoronderzoek (Skillback, 2014). Deze ratio kan helpen onderscheid te maken tussen CJD en een snel progressieve vorm van deze ziekte van Alzheimer (Skillback, 2014; Hermann, 2022). De kwantitatieve meerwaarde van deze bepaling is echter nog onvoldoende vastgesteld, waardoor verdere validatie wenselijk is. In de liquor kan, naast reeds besproken diagnostiek gericht op CJD en andere neurodegeneratieve ziekten, gekeken worden naar de aanwezigheid van neuronale antistoffen die geassocieerd zijn met auto-immuun encefalitis (Graus, 2024).

Het cluster acht op basis van consensus dat bij een aanhoudende verdenking op CJD ondanks een negatieve RT-QuIC-uitslag, herhaling van RT-QuIC na vier tot zes weken gerechtvaardigd is. Factoren die geassocieerd zijn met een negatieve RT-QuIC zijn onder andere een lage leeftijd en traag ziektebeloop (Rhoads, 2020; Jones, 2023). In de vroege fase van CJD is het pathogene prionewit mogelijk nog niet detecteerbaar.; bij herhaling later in het ziektebeloop kan de test alsnog positief worden; dit is echter gebaseerd op observaties bij een zeer klein aantal patiënten (Rhoads, 2020; Jones, 2023). Benadrukt dient te worden dat er bij een negatieve RT-QuIC in de meeste gevallen geen sprake is van CJD en verder beleid in de eerste plaats gericht moet zijn op het vaststellen van andere oorzaken.

Een speciale subgroep betreft patiënten met genetische CJD, welke naar schatting 10-15% vertegenwoordigen van alle CJD patiënten. De RT-QuIC heeft een hoge sensitiviteit voor genetische CJD met veelvoorkomende mutaties E200K en V210I (~90%), maar deze is beduidend lager bij de andere genetische prionziekten, zoals fatale familiale insomnia (FFI) en het syndroom van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (~30-40%) (Schmitz, 2022). Bij iedere patiënt met waarschijnlijke CJD valt opslag van DNA te overwegen voor eventueel toekomstig genetisch onderzoek.

De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is daarmee positief: de combinatie van RT-QuIC, MRI, EEG en aanvullende liquoranalyses (inclusief t-tau/p-tau-ratio) verhoogt de diagnostische zekerheid en helpt behandelbare alternatieven tijdig te identificeren, terwijl de extra belasting voor patiënt en zorgverlener gering blijft. Het cluster beschouwt deze geïntegreerde aanpak als de meest betrouwbare en haalbare diagnostische strategie bij verdenking op CJD.

Kwaliteit van bewijs

De algehele bewijskracht is moderate (zie SoF-tabel 1), wat betekent dat er redelijke zekerheid is dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt, maar dat de conclusie (klinisch relevant) kan veranderen wanneer resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Het stellen van een zekere diagnose bij snel progressieve dementie is voor patiënten en hun naasten van groot belang. Duidelijkheid over de aard van de aandoening geeft richting aan vervolgstappen, begeleiding en palliatieve zorg. Het kunnen uitsluiten van CJD voorkomt

onnodige angst en medische of maatschappelijke consequenties van een onterechte fatale diagnose.

De diagnostische strategie waarin RT-QulC, MRI en aanvullende biomarker analyse (inclusief tau/p-tau-ratio) gecombineerd worden, sluit aan bij deze waarden: zij biedt zekerheid en voorkomt langdurige diagnostische onzekerheid. De belasting van de benodigde onderzoeken, waaronder lumbaalpunctie en beeldvorming, wordt door de meeste patiënten als acceptabel ervaren gezien de ernst van het ziektebeeld.

Hoewel de teststrategie in principe voor iedereen dezelfde meerwaarde heeft, kan de wens tot verdere diagnostiek verschillen: bij kwetsbare of oudere patiënten kan de nadruk liggen op comfort en beperkte belasting, terwijl bij jongere patiënten en hun familie juist behoefte bestaat aan maximale diagnostische zekerheid. De gewenste effecten zijn daarmee groot, de ongewenste effecten klein, en de teststrategie wordt over het algemeen als aanvaardbaar beschouwd.

15 Kostenaspecten

De RT-QulC-test brengt hogere directe laboratoriumkosten met zich mee dan conventionele onderzoeken zoals CSF 14-3-3, totaal-tau of EEG. Het kostenverschil wordt als matig ingeschat, maar precieze bedragen verschillen per laboratorium en vergoedingsstructuur.

Daartegenover staat dat een positieve RT-QulC-uitslag doorgaans direct diagnostische duidelijkheid geeft, waarmee onnodige vervolgonderzoeken (zoals herhaalde MRI, aanvullende liquoranalyses of langdurige klinische observatie) en gerelateerde zorgkosten kunnen worden voorkomen. De hogere testkosten worden daardoor grotendeels gecompenseerd door vermindering van aanvullende diagnostiek en consultaties, en door tijdige start van passende begeleiding en infectiepreventieve maatregelen.

Bij een negatieve RT-QulC-uitslag blijven doorgaans aanvullende onderzoeken nodig om alternatieve oorzaken, zoals auto-immuun encefalitis of ziekte van Alzheimer, te identificeren. In die gevallen nemen de totale kosten toe, maar dit wordt gerechtvaardigd door het belang van een juiste differentiaaldiagnose en de mogelijkheid van behandelbare alternatieve aandoeningen.

Per saldo weegt het hogere kostenprofiel van RT-QulC wel op tegen het verschil in accuratesse en de daaruit voortvloeiende besparingen in vervolgdagnostiek en zorgtrajecten. De test wordt daarom als kosteneffectief binnen de diagnostische strategie beschouwd, mede gezien de substantiële klinische en maatschappelijke winst van vroegtijdige en zekere diagnose voor patiënt en naasten.

35 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De diagnostische strategie voor CJD — waarin RT-QulC wordt gecombineerd met MRI en aanvullende biomarker analyse (zoals tau/p-tau-ratio) — leidt mogelijk tot een toename van gezondheidsgelijkheid. De test is beschikbaar voor alle patiënten bij wie op basis van klinisch beeld of verwijzing door een specialist een verdenking op CJD bestaat, ongeacht leeftijd, geslacht, etniciteit of sociaaleconomische status.

Aangezien de RT-QulC-test centraal wordt uitgevoerd (momenteel in één nationaal referentielaboratorium) en op indicatie kan worden aangevraagd vanuit alle ziekenhuizen, is de toegang landelijk uniform geregeld. Eventuele reisafstand of tijdsvertraging heeft geen invloed op de mogelijkheid tot testen, omdat het om laboratoriumanalyse van een standaard verkregen liquorafname gaat.

Daarmee draagt de teststrategie bij aan gelijke toegang tot diagnostiek van hoge kwaliteit voor alle patiënten met snel progressieve dementie, ongeacht woonplaats of type ziekenhuis. Er zijn geen aanwijzingen dat specifieke patiëntengroepen (zoals ouderen, mensen met kwetsbare gezondheid of etnische minderheden) benadeeld zijn in toegang of interpretatie van de testresultaten.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 5 De diagnostiek voor de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, inclusief RT-QuIC, wordt als ethisch aanvaardbaar beschouwd. Er zijn geen specifieke ethische bezwaren tegen het uitvoeren van de test. Integendeel, het verkrijgen van een zekere diagnose bij een snel progressieve dementie wordt door patiënten en naasten vaak als waardevol ervaren vanwege de duidelijkheid over prognose, risico's voor transmissie en de mogelijkheid tot tijdige begeleiding. Het gebruik van RT-QuIC draagt bij aan een zorgvuldig en verantwoord
- 10 diagnostisch proces, waarin onnodige foutieve diagnoses worden voorkomen.

Duurzaamheid

- 15 Bij de uitvoering van de RT-QuIC-test spelen beperkte duurzaamheidsaspecten een rol, met name gerelateerd aan laboratoriumverbruik (zoals reagentia en verpakkingen) en afvalverwerking. In vergelijking met alternatieve testmodaliteiten (bijvoorbeeld herhaalde MRI of aanvullende laboratoriumbepalingen) is de milieu-impact naar verwachting gering en proportioneel in relatie tot de diagnostische opbrengst.

- 20 De concentratie van RT-QuIC-analyse in één nationaal referentielaboratorium bevordert efficiënt gebruik van materialen en apparatuur, wat de milieubelasting per test vermindert. Daarmee wordt de test, ook vanuit duurzaamheidsperspectief, als aanvaardbaar en verantwoord beschouwd binnen de diagnostische strategie voor CJD.

Haalbaarheid

- 25 De beschreven diagnostische strategie wordt als goed haalbaar beschouwd binnen de huidige Nederlandse zorgpraktijk. De RT-QuIC-test wordt momenteel centraal uitgevoerd in één gespecialiseerd referentielaboratorium, dat op dit moment nog ruim voldoende capaciteit heeft voor een toename van het aantal aanvragen.
- 30 De verwachte toename in testaanvragen (evenredig aan het aantal patiënten met snel progressieve dementie bij wie CJD wordt overwogen) zal geen onevenredig beslag leggen op middelen of menskracht. De benodigde diagnostische stappen — lumbaalpunctie, MRI, EEG en aanvullende CSF-bepalingen — maken reeds onderdeel uit van de standaard diagnostiek bij deze patiëntengroep.
- 35 Er worden geen wezenlijke organisatorische of logistieke belemmeringen voorzien voor landelijke implementatie. Wel is blijvende afstemming nodig tussen verwijzende centra en het referentielaboratorium om doorlooptijden te bewaken en tijdige rapportage te garanderen. Het gebruik van bestaande diagnostische infrastructuur maakt de uitvoering van deze teststrategie zowel praktisch als financieel haalbaar.

40 **Aanbevelingen**

Aanbeveling-1

Rationale van de 1^e aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de indextest

- 45 De RT-QuIC test voor het aantonen van verkeerd gevouwen prion eiwit in het hersenvocht heeft een hoge diagnostische nauwkeurigheid (zowel sensitiviteit als specificiteit) voor de diagnose CJD. RT-QuIC heeft de hoogste diagnostische nauwkeurigheid en maakt het mogelijk de diagnose CJD tijdens leven met grote zekerheid te stellen. De test draagt bij aan tijdige counseling, infectiepreventie en het vermijden van fout-positieve diagnoses.

Eindoordeel: Sterke aanbeveling voor (Doen)

Voer bij een patiënt met een klinische verdenking op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) een lumbaalpunctie ter bepaling van de RT-QuIC-test om diagnose CJD aan te tonen of uit te sluiten

Aanbeveling-2

Rationale van de 2^e aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de indextest

- 5 MRI en liquoronderzoek (waaronder de t-tau/p-tau-ratio, eventueel aangevuld met amyloid beta40/42 eiwitten en neuronale antistoffen) leveren aanvullende informatie die helpt bij het onderscheiden van CJD en behandelbare alternatieve aandoeningen. De gecombineerde toepassing van deze modaliteiten vergroot de diagnostische zekerheid.

Eendoordeel: Sterke aanbeveling voor (Doen)

Voer bij verdenking op CJD naast de RT-QuIC-test aanvullende diagnostiek uit met MRI van de hersenen en liquoranalyse van totaal-tau en tau/p-tau-ratio ter ondersteuning van de differentiaaldiagnose, aangevuld met amyloid beta40/42 eiwitten als in de differentiaal diagnose de ziekte van Alzheimer voorkomt.

10

Aanbeveling-subgroep Genetische CJD

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de indextest voor subgroep genetische CJD

- 15 Bij patiënten met (verdenking op) genetische prionziekten anders dan CJD is de sensitiviteit van de RT-QuIC-test lager dan bij sporadische CJD. De diagnostische zekerheid kan in deze subgroep alleen worden bereikt door aanvullend genetisch onderzoek naar PRNP-mutaties.

Eendoordeel: Aanbeveling voor

Voer bij verdenking op genetische prionziekten naast RT-QuIC-analyse ook genetisch onderzoek van het PRNP-gen uit.

20 Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek
- 25 wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

- 30 Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van de t-tau/p-tau-ratio, in combinatie met RT-QuIC, MRI en EEG, vergeleken met een diagnostisch traject zonder gebruik van de t-tau/p-tau-ratio, voor het stellen of uitsluiten van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob bij patiënten met snel progressieve dementie?

Toelichting:

- 35 De t-tau/p-tau-ratio (eventueel aangevuld met amyloid beta40/42 eiwitten) wordt in de klinische praktijk frequent gebruikt als onderdeel van het diagnostisch traject bij snel progressieve dementie, maar de incrementele waarde ten opzichte van andere diagnostische modaliteiten (RT-QuIC, MRI, EEG) is onvoldoende onderzocht (Skillback, 2014). Er is met name behoefte aan inzicht in de mate waarin toevoeging van de t-tau/p-tau-ratio
- 40 aan een bestaand diagnostisch algoritme de sensitiviteit, specificiteit of voorspellende waarde verbetert, en of dit leidt tot een aantoonbaar betere differentiaaldiagnose tussen CJD en andere aandoeningen (zoals de ziekte van Alzheimer of auto-immuun encefalitis).

Het cluster acht vervolgonderzoek wenselijk naar de diagnostische accuratesse en kosteneffectiviteit van een geïntegreerde strategie mét en zonder de t-tau/p-tau-ratio. Een prospectief, multicenter diagnostisch accuratesseonderzoek waarin beide strategieën systematisch worden vergeleken, zou moeten worden uitgevoerd om de plaats van de t-tau/p-tau-ratio binnen de diagnostische keten te bepalen en toekomstige richtlijnbevelingen te kunnen versterken.

Literatuur

- 10 Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, Crijnen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Nühn MM, Verbeek MM, Schreurs MWJ, Sillevs Smitt PAE, de Vries JM, Jan de Jong F, Titulaer MJ. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 2;8(5):e1039. doi: 10.1212/NXI.0000000000001039. PMID: 34341093; PMCID: PMC8362342.
- 15 Bizzi A, Pascuzzo R, Blevins J, et al. Evaluation of a new criterion for detecting prion disease with diffusion magnetic resonance imaging. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1141–49.
- Day GS. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):901–936. doi: 10.1212/CON.0000000000001089. PMID: 35678409; PMCID: PMC9580391.
- 20 Satyadev N, Tipton PW, Martens Y, Dunham SR, Geschwind MD, Morris JC, Brier MR, Graff-Radford NR, Day GS. Improving Early Recognition of Treatment-Responsive Causes of Rapidly Progressive Dementia: The STAM3 P Score. *Ann Neurol*. 2024 Feb;95(2):237–248. doi: 10.1002/ana.26812. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37782554; PMCID: PMC10841446.
- 25 Hermann P, Haller P, Goebel S, Bunck T, Schmidt C, Wiltfang J, Zerr I. Total and Phosphorylated Cerebrospinal Fluid Tau in the Differential Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Rapidly Progressive Alzheimer's Disease. *Viruses*. 2022 Jan 28;14(2):276. doi: 10.3390/v14020276. PMID: 35215868; PMCID: PMC8874601.
- 30 Kuchenbecker LA, Tipton PW, Martens Y, Brier MR, Satyadev N, Dunham SR, Lazar EB, Dacquel MV, Henson RL, Bu G, Geschwind MD, Morris JC, Schindler SE, Herries E, Graff-Radford NR, Day GS. Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Patients with Rapidly Progressive Dementia. *Ann Neurol*. 2024 Feb;95(2):299–313. doi: 10.1002/ana.26822. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37897306; PMCID: PMC10842089.
- 35 Lattanzio F, Abu-Rumeileh S, Franceschini A, Kai H, Amore G, Poggiolini I, Rossi M, Baiardi S, McGuire L, Ladogana A, Pocchiari M, Green A, Capellari S, Parchi P. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and Aβ42 levels. *Acta Neuropathol*. 2017 Apr;133(4):559–578. doi: 10.1007/s00401-017-1683-0. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28205010; PMCID: PMC5348556.
- 40 Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014 Apr;71(4):476–83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6455. PMID: 24566866.
- 45 Mastrangelo A, Mammana A, Baiardi S, Tiple D, Colaizzo E, Rossi M, Vaianella L, Polisch B, Equestre M, Poleggi A, Capellari S, Ladogana A, Parchi P. Evaluation of the impact of CSF prion RT-QuIC and amended criteria on the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: a 10-year study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Feb;94(2):121–129. doi: 10.1136/jnnp-2022-330153. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36428087.
- 50 Rhoads DD, Wrona A, Foutz A, Blevins J, Glisic K, Person M, Maddox RA, Belay ED, Schonberger LB, Tatsuoka C, Cohen ML, Appleby BS. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1017–e1026. doi: 10.1212/WNL.00000000000010086. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32571851.
- Schmitz M, Villar-Piqué A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen C, Kruse N, Cramm M, Golanska E, Sikorska B, Liberski PP, Pocchiari M, Lange P, Stehmann C, Sarros S, Martí E, Baldeiras I, Santana I, Žáková D, Mitrová E, Dong XP, Collins S, Poleggi A, Ladogana A,

- Mollenhauer B, Kovacs GG, Geschwind MD, Sánchez-Valle R, Zerr I, Llorens F. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers in genetic prion diseases. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):700-712. doi: 10.1093/brain/awab350. PMID: 35288744; PMCID: PMC9014756.
- 5 Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 702–08.
- 10 Watson N, Hermann P, Ladogana A, Denouel A, Baiardi S, Colaizzo E, Giaccone G, Glatzel M, Green AJE, Haïk S, Imperiale D, MacKenzie J, Moda F, Smith C, Summers D, Tiple D, Vaianella L, Zanusso G, Pocchiari M, Zerr I, Parchi P, Brandel JP, Pal S. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2146319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319. PMID: 35099544; PMCID: PMC8804913.

Module 4 - Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepsleden

- Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriater; NVKG
- Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog; NVA
- Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog; NVvR
- Mevr. W.P. (Wendie) Derks, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
- Dhr. R.P. (Ruben) Hijlkema, psychiater; NVvP
- Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist; NIV
- Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog; NVN
- Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus; NVKC
- Dhr. dr. R.A.W. (Ronald) Verhagen, orthopedisch chirurg; NOV

Betrokken clusterexpertisegroepsleden

- Dhr. dr. J.A.H.R. (Jurgen) Claassen, klinisch geriater; NVKG
- Mevr. M.M.E. (Marlies) Slegers-Kerkenaar, klinisch geriater; NVKG
- Dhr. D. (Dave) Verkaik, AIOS geriatrie; NVKG

Met ondersteuning van

- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. L.C. (Laura) van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. A. (Alies) Oost, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

5

Clusterstuurgroepen

Tabel 7 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marcel Olde Rikkert	Hoogleraar Geriatrie Radboudumc	Hoofdredacteur NTVG Lid Advies Commissie Pakket, ZIN (urenvergoeding)	Geen	Geen	Geen; ik doe nu uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma onderzoek meer	Geen	Geen	02-07-2025	Geen
Tony Absalom	Hoogleraar anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen Hoogleraar anesthesiologie, staflid anesthesiologie, UMCG, Universiteit Groningen	Consultancy werkzaamheden diverse bedrijven (betaald, met alle betalingen aan mijn instelling) 1. Werk voor British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022 was ik editor). Sinds Sept 2022 “trustee” met portfolio “financial director” van de BJA Charitable Company. Ik heb nu geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar ben vaak reviewer van farmacologische artikelen (for which I am paid an honorarium quarterly). 2. Actieve consultancy werk en PI-schap van een sponsor (Philips) – geïnitieerd pijnproject. Geen conflict m.b.t. dementie/MCI/delir. Consultancy advice/medical advisory board – about a proposed pain monitor for intra-operative use Unrestricted research grant for conduct of a planned study to	Geen Historical conflicts (none currently active): 1. Sponsor initiated research (no potential for conflicts with role in Cluster): a. Philips BV (pain study). b. Rigel Inc (phase 1 study of IRAK1 and IRAK4 inhibitor) c. The Medicines Company (Parsippany, USA)(phase 1 study of an etomidate analogue) 2. Consultancy (all payments to my institution)(all non-active > 6 years) a. Ever Pharma (Salzburg, Austria) b. PAION (Germany) c. Terumo (Japan) d. Janssen Pharmaceutica NV (Beerse, Belgium)	Geen	Ik heb extern gefinancierd onderzoeken, maar in geen geval kan de financier belangen hebben bij het advies of de richtlijn. *Rigel Pharmaceuticals (San Francisco, USA)(PAST). Sponsor-initiated phase 1 research, for which I was the PI (for an IRAK1 and IRAK4 inhibitor intended for use in auto-immune disorders) *The Medicines Company (Parsippany, NJ, USA)(PAST)/. Sponsor-initiated phase 1 research, consultancy advice/medical advisory board – relating to an etomidate analogue – no longer in development.	Geen	Geen	19-08-2025	Geen

		acquire data needed for development of such a monitor. This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended. 3. Vorige consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine). 4. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma (mbt dexmedetomidine). Hiervoor gaf ik advies over een EMA aanvraag voor registratie (van een nieuwe formulatie) en indicatie uitbreiding van dexmedetomidine voor procedurele sedatie. In dit werk was de focus alleen op het gebruik van dit middel voor sedatie. Er bestaat wetenschappelijke bewijs dat dexmedetomidine toediening tijdens een operatie onder algehele narkose de kansen van post-operatieve delier verlaagt. Ook wordt dit middel soms toegediend ter behandeling van “emergence agitation” (dwz onrust en verwardheid direct na ontwaking uit narkose). Deze indicaties zijn niet geregistreerde indicaties, en ik heb Ever Pharma dan ook geen raad hierover gegeven. De link met dementie/MCI/delier is daarom zwak. 5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION – hiervoor gaf ik advies aan Ever en PAION over (potentiele aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen (potentiele) link met dementie/MCI/delier; en niet meer actief.	e. Medtronic (Dublin, Ireland) f. BD (Franklin Lakes, NJ, USA)						
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

		6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland)** en Terumo (Tokyo, Japan)* – technische advies over spuitpompen. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps *Consultancy advice/medical advisory board – about target-controlled infusion pumps, and application of pharmacokinetic models in these pumps. In the past my department received an unrestricted research grant to perform a pilot study on a new device we were developing for patient-controlled analgesia and sedation systems. 7. Vorige advies aan Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gereguleerd aan dementie/MCI/delir; en niet meer actief. Financial trustee/director: British Journal of Anaesthesia Company (onbetaald) Treasurer/director: European Society for Anesthesiology and Intensive Care (onbetaald)							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Jeroen de Bresser	Neuroradioloog en associate professor, LUMC	Geen	Geen	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft bij mijn weten geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn. Alzheimer Nederland; Early detection of increased dementia risk by new cerebrovascular imaging markers, PL, ja Alzheimer Nederland; Brain clearance MRI as an early marker for cognitive decline and dementia, PL, ja Medical Delta; Medical delta dementia 3.0: applying advanced brain imaging for efficient dementia diagnosis and prediction: when, what, and for whom? PL, ja LUMC research theme high potential grant ; Ageing related changes in the brain clearance system as a biomarker for early prediction of cognitive decline, PL, ja ZonMW/ZE&GG; Clinical added value of brain MRI in memory clinic patients (IMDEM); financieringstraject loopt nog – nog niet gestart/gehonoreerd, PL, ja Alzheimer's research UK grant ; Feasibility of obtaining brain structural diagnostic markers in dementia with ultra-low field MRI , PL nee	Geen	Geen	21-07-2025	Geen restricties Indien IMDEM start: Restricties ten aanzien van besluitvorming betreffende plaatsbepaling van MRI
Wendie Derks	Belangenbehartiger bij Alzheimer Nederland	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	15-07-2025	Geen
Ruben Hijlkema	Psychiater, GGZ InGeesta	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	06-08-2025	Geen
Barbara van Munster	*04/2015 - heden: Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen (20%), vanaf 2019 fulltime *2019 - heden: Hoogleraar Interne	- 2020 – heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen - 2020 - heden Afgevaardigde NIV DHFA - 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' - 2019 - heden Expertgroep 'Aging Academy' - 2016 - heden Voorzitter (2019 lid) werkgroep kwaliteit en richtlijnen, kerngroep ouderengeneeskunde	Geen	Heb familie met cognitieve problematiek. Ben voorzitter van alzheimer centrum	*2022 ZONMw: Young Onset Dementia-INCLUDED: Advance care planning. 2022 ZEGG/ZONMw: "The impact of a comprehensive geriatric assessment including advance care planning in acutely hospitalized frail patients with cognitive disorders: the GOAL study" * 2021 Innovatiesubsidie ONO: 'Regioondersteuning bij multimorbiditeit' ABOARD (medeaanvrager); Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Esophagogastric Cancer in the elderly patient' * 2020 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Perioperatieve mobiliteit'; Hersenstichting 'No	Er zijn diverse onderzoeken die lopen tav herkenning van cognitieve problematiek bij multimorbiditeit, delier en acp bij dementie.	Geen	01-07-2025	Geen restricties, extern gefinancierd onderzoek raakt niet aan de onderwerpen van de geprioriteerde modules voor deze cyclus

Geneeskunde , ihb. Ouderengeneeskunde/Geriatrie *2019 - heden: Plaatsvervangend opleider geriatric Martini Ziekenhuis Groningen (60%) Vanaf november 2022 Internist-geriater. Neventaak: wetenschap en innovatie toekomstbestendigeregionale ouderenzorg, en zorg voor multimorbiditeit Universitair Medisch Centrum Groningen (40%) 2020 - heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen 2018 - heden Hoogleraar Interne Geneeskunde, ihb. Ouderengene	- 2016 - heden Redacteur 'Tijdschrift gerontologie en geriatrie' - 2017 - heden Lid platform kwaliteit NIV namens kerngroep ouderengeneeskunde - 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie - 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network alle functies zijn onbetaald Onbetaalde functies: 2021 - heden Lid nationale werkgroep Dementie Vriendelijk Ziekenhuis 2021 - heden Lid Stuurgroep Richtlijn Cluster cognitieve stoornissen 2021 - heden Voorzitter Nederlands Platform voor multimorbiditeit 2021 - heden Kwartiermaker Regievoering bij multimorbiditeit NIV 2021 - heden Member multimorbidity working group European Federation of Internal Medicine 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network			guts no glory' (medeaanvrager); ZonMw Wetenschap voor de praktijk: 'Eigen huis als polikliniek: de ervaren kwaliteit van beeldbel zorg bij kwetsbare ouderen met multi-morbiditeit en hun families'; Methodiekontwikkeling geïntegreerd Richtlijn gebruik bij Multimorbiditeit. 2019 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Gezondheidsvaardigheden van patiënten met multimorbiditeit en meerdere betrokken behandelaars in het ziekenhuis'; Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'PREsurgery Thoughts'. Ik ben PI tenzij anders vermeld. Alzheimer Nederland;1-2-2025 Ziekenhuiszorg bij dementie, PL ja Vrienden van het MZH;16-6-2025 Integrale gecoördineerde zorg veelgebruikers MZH, PL ja				
--	---	--	--	---	--	--	--	--

	eskunde/Geriatrie								
Edo Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, lokatie AMC, gastvrijheidsaanstelling - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Staffleu van Loghem)	Geen	Geen	Geen: ik ontvang uitsluitend onderzoeksfinanciering van non-profit instellingen, zoals ZonMW, Europese Commissie	Geen	Geen	01-07-2025	Geen
Charlot te Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium afdeling Klinische Chemie, Amsterdam UMC, lokatie VUmc.	*Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Editor-in-chief van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (jaarlijks kleine vergoeding). *Ad hoc adviseurschap over implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Dit houdt in: ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. "De adviezen die ik geef hebben betrekking op praktische aspecten bij de lab-analyse, bijvoorbeeld of wij de CSF monsters afdraaien, hoe vaak we meten, en hoe we de rapporteren, en hoe we de nieuwe bepalingen gevalideerd hebben. Dat zijn vragen van met name laboratoriumspecialisten die overwegen om de CSF biomarkers te gaan implementeren. Dit is ook de inhoud van presentaties die ik geef (waar Roche mijn instituut voor betaalt) voor gebruikers elders in de wereld. Tot nog toe	Geen Geen enkele directe financiële belangen: alle contracten zijn met Amsterdam UMC. CET has research contracts with Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, C2N diagnostics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Merck, Muna, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vaccinex, Vivoryon. She has consultancy/speaker contracts for Aribio, Biogen, Beckman-Coulter, Cognition	Geen	*Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie. Het doel van het Marie Curie project is om een nieuwe generatie van onderzoekers in het biomarker veld op te leiden, tot experts in alle aspecten van biomarker onderzoek. Aan het einde van de ontwikkeling van biomarkers zullen deze via bedrijven op de markt moeten komen, en omdat niet alle wetenschappers uiteindelijk in de academische wereld blijven, is het belangrijk dat jonge onderzoekers ervaring opdoen met de manier van onderzoek doen in het bedrijfsleven. In Marie Curie projecten gebeurt dat door een deel van het onderzoek bij een bedrijf uit te voeren. *Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vivoryon. Dit zijn meestal biomarker-analyses voor hun trials, bij inclusies en als uitkomstmaten. *Grants: Research of CET is supported by the European Commission (Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE) and TAME, Innovative Medicines Initiatives 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) and JPND (bPRIDE, CCAD), European	*Deelname aan de commissie is erkenning van het potentiële belang van de vloeistof biomarkers voor de diagnostiek op zich, wat belangrijk is voor mijn vakgebied. Het is ook eervol en daardoor mogelijk goed voor mijn reputatie als wetenschapper. *Mocht de richtlijn een belangrijke rol voor vloeistofbepalingen zien, dan zou dat misschien tot meer productie in het klinische chemisch lab van VUmc kunnen leiden.	Geen	04-07-2025	Geen

		zijn de CSF biomarkers nog niet geevalueerd in het cluster." Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC. *Associate editor van wetenschappelijke tijdschriften: Neurology; Molecular Neurodegeneration, Alzheimer's & Dementia (geen vergoeding).	Therapeutics, Danaher, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Novartis, Olink, Roche, Sanofi and Veravas.		Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States ((22HLT07 NEuroBioStand), CANTATE project funded by the Alzheimer Drug Discovery Foundation, Alzheimer Association, Michael J Fox Foundation, Health Holland, the Dutch Research Council (ZonMW), Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands. CT is recipient of ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National Dementia Strategy. European commissie; Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE), PL ja European commissie; Grant No 101119596 (TAME), PL, nee Innovative Medicines Initiatives; 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) PL, nee Innovative Medicines Initiatives ; EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) , PL nee JPND; bPRIDE, PL ja JPND; CCAD, PL nee European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States; 22HLT07 NEuroBioStand, PL nee Horizon Europe; PREDICTFTD, 101156175), PL nee Alzheimer Drug Discovery Foundation; CANTATE , ja Alzheimer Association; Pre-analytics Next, PL ja Michael J Fox Foundation; E-DLB consortium: staging of asyn disease criteria, PL nee Michael J Fox Foundation; SORL1 as novel biomarker for PD, , ja Health Holland; Trinitas, PL ja ZonMW, Alzheimer Netherlands, HH.; BOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health	Daar heb ik persoonlijk geen baat bij, evenmin als mijn onderzoeksgroep. Wel kan de grotere productie leiden tot een lagere kostprijs. *Aanvullingen op de bedrijven waar mijn lab contractresearch voor doet. Aard van het analyses is doorgaans analysis in trials, of technisch en klinische validatie van nieuwe biomarker tests. CET performed contract research for ADx Neurosciences, AC-Immune, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly			
--	--	--	---	--	---	---	--	--	--

					(PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National, PL nee	Fujirebio, Grifols, Instant Nano Biosensors, Merck, Olink, Novo Nordisk, PeopleBio, Quanterix, Roche, Siemens, Toyama, Vivoryon			
Ronald Verhagen	Orthopedisch chirurg/opleider in Tergooi MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	31-08-2025	Geen

Betrokken clusterexpertisegroepen

Tabel 8 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Jurgen Claassen	Universitair hoofddocent en klinisch geriater (1.0 fte), Radboudumc, Nijmegen	Geen	Geen	Geen	*Fase 3 onderzoek Novo Nordisk (EVOKE, NCT04777396. Wereldwijde geneesmiddelenstudie (semaglutide) over Alzheimer. Rol als lokale PI. Middel komt niet aan bod in huidige vijf modules. *MOCIA-project, gefinancierd door ZonMW (www.mocia.nl). *ABOARD onderzoek (gefinancierd door ZonMW en Health Holland, projectnummer: 73305095007)	Onderzoekslijn rond de rol van vasculaire factoren in het ontstaan van en progressie van dementie co-auteur van het boek 'Wat kun je doen aan dementie?' uitg Lannoo Campus	Geen	03-07-2025	Geen
Marlies Slegers-Kerkenaar	Klinisch geriater, Sint Jans Gasthuis Weert	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	02-07-2025	Geen

Dave Verkaik	Aios geriatrie, betaalde functie. In opleiding vanuit Gelre ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen. Huidig stage ouderen psychiatrie bij GGNet in Apeldoorn.	Deelname pvc commissie als aios lid voor kwaliteits visitaties (onbetaald)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	16-07-2025	Geen
-----------------	---	--	------	------	------	------	------	------------	------

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

5

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Behandeling slaapstoornissen bij dementie	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (>40.000 patiënten), volgt uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening betreft, het geen toename in het aantal voltijdsequivalenten of wijziging in het opleidingsniveau van zorgverleners betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.

Module 4 – Behandeling slaapstoornissen bij dementie

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling van slaapstoornissen bij patiënten met dementie?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de beste farmacologische behandeling van slaapstoornissen bij patiënten met dementie?
2. Wat is de beste niet-farmacologische behandeling van slaapstoornissen bij patiënten met dementie?

10

Introduction

Sleep disorders are highly prevalent among patients with dementia and are associated with significant negative outcomes, including increased caregiver burden, reduced quality of life, behavioral disturbances, and a higher risk of institutionalization (Petrovsky, 2018; Bombois, 2010). Management of these sleep disturbances is challenging and often includes both pharmacological and non-pharmacological interventions (Boeve, 2008; Rose, 2010).

15

In current clinical practice, there is considerable variation in how these treatment options are applied. This variability is due to limited and sometimes conflicting evidence on the effectiveness and safety of both pharmacological agents (e.g., sedative-hypnotics, antipsychotics, melatonin) and non-pharmacological strategies (e.g., sleep hygiene, light therapy, behavioral interventions). In addition, the risk of adverse effects -such as increased fall risk, excessive sedation, and potential cognitive worsening- complicates pharmacological decision-making (Bombois, 2010; Boeve, 2008), while the implementation of non-pharmacological approaches can be resource-intensive and inconsistently applied (Rose, 2010).

20

25

The underlying issue prompting this key question is the lack of clear, evidence-based guidance to support consistent and effective management of sleep disorders in people with dementia. Addressing this gap is necessary to reduce practice variation, improve patient outcomes, and guide clinicians in choosing appropriate, safe, and acceptable interventions- both pharmacological and non-pharmacological.

30

Search en select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): In older adults with dementia experiencing sleep disturbances, how do pharmacological and non-pharmacological interventions compare to placebo or usual care in improving sleep quality, behavioral symptoms, caregiver burden, and safety outcomes?

35

40

Table 1. PICO

Patients	Older adults (usually ≥65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders
Intervention -1	Any pharmacological (e.g., melatonin, sedative-hypnotics, antipsychotics) treatment for sleep problems
Intervention -2	Any non-pharmacological (e.g., sleep hygiene, light therapy, behavioral interventions) treatment for sleep problems
Control	Placebo, usual care, no intervention, or alternative interventions (pharmacological or non-pharmacological)
Outcomes	Sleep quality (objective or subjective), daytime functioning / agitation, adverse events (safety), quality of life, caregiver burden

Relevant outcome measures

- 5 The guideline panel considered sleep quality (objective or subjective), as a **critical** outcome measure for decision making; and daytime functioning / agitation, adverse events (safety), quality of life, caregiver burden as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

- 10 In the literature there is no consensus about clinically relevant differences. The working group agreed on the following clinically relevant differences.
For sleep-specific parameters, a change of at least 30 minutes in total sleep time or 5 % in sleep efficiency was considered clinically relevant.
For behavioural and quality-of-life outcomes, a 0.5 SD improvement on validated scales (e.g.
- 15 NPI, CMAI, QoL-AD, ZBI) was defined as the minimal clinically important difference.
For all other outcome measures, the guideline panel defined a minimal clinically (patient) important difference of a 25 % relative difference for dichotomous outcomes ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) and 0.5 SD for continuous outcomes.
- 20 Search and select (Methods)
A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic database: Embase.com. The database were searched from 2005 to 1 September 2025 for systematic reviews, RCTs and observational studies. A systematic search was completed using a combination of controlled vocabulary and natural language
- 25 keywords. The overall search strategy was derived from the following primary search concepts: (1) dementia; (2) sleep disturbances or disorders. A total of 2361 records were imported for title/abstract screening. Ultimately, the title and abstract screening was restricted to systematic reviews (n=295).
- 30 The search strategy was intentionally designed to be broad in scope in order to comprehensively address the research question. Rather than focusing on a single type of intervention, a wide range of treatment approaches was considered to ensure that all relevant evidence related to sleep disturbances in people with dementia was captured. From this exploratory search, two recent high-quality Cochrane systematic reviews were
- 35 identified that together comprehensively cover both pharmacological and non-pharmacological interventions for sleep disturbances in people with dementia: Wilfling (2023) and McCleery (2020).
These reviews adequately address the PICO of the current key question and provide a complete and up-to-date summary of the available evidence. The findings of these reviews
- 40 are summarized in the literature summary.

Summary of literature

Description of studies

- 45 Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

- 50 **McCleery and Sharpley (2020)** conducted a Cochrane systematic review to assess the efficacy and safety of pharmacological treatments for sleep disturbances in people with dementia. On 19 February 2020, a comprehensive search was performed in ALOIS, the

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's specialised register, which includes MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, CENTRAL, major clinical trial registries, and grey literature sources.

- 5 Randomised, placebo-controlled trials were eligible when they evaluated a drug treatment with the primary aim of improving sleep in individuals with dementia who had an identified sleep disturbance at baseline. Quasi-randomised or single-dose pharmacodynamic studies were excluded.

- 10 Nine trials were included, investigating melatonin (five studies), trazodone (one study), ramelteon (one study), and orexin antagonists (two studies). Most participants had Alzheimer's disease with mild to severe dementia, and sleep outcomes were measured using actigraphy or polysomnography.

Wilfling (2023) conducted a Cochrane systematic review that evaluated the efficacy and safety of non-pharmacological interventions for improving sleep in people with dementia.

- 15 On 13 January 2022, a comprehensive search was performed in the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's register, which includes MEDLINE (Ovid SP), Embase (Ovid SP), PsycINFO (Ovid SP), CINAHL (EBSCOhost), LILACS (BIREME), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Web of Science Core Collection, and international clinical trial registries.

- 20 Eligible studies were randomised controlled trials that compared a non-pharmacological intervention with usual care, placebo, or another non-pharmacological approach in individuals with any type or severity of dementia who experienced a sleep disturbance at baseline. Studies investigating pharmacological agents or single-dose physiological studies were excluded.

- 25 Nineteen trials were included, comprising a broad range of non-pharmacological strategies such as light therapy, physical exercise, cognitive-behavioural and educational interventions, sensory stimulation (e.g. music or massage), and multicomponent or environmental interventions. Sleep outcomes were primarily assessed by actigraphy or polysomnography.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
McCleery and Sharpley (2020)	RCTs = 9, including five trials on melatonin, one on trazodone, one on ramelteon, and two on orexin antagonists. Total number of participants = 649. Mean ages ranged from 72 to 85 years. Most participants were female (approximately 60–85%). Studies included individuals with mild-to-moderate dementia (n = 3), moderate dementia (n = 2), and moderate-to-severe dementia (n = 4), primarily with Alzheimer's disease.	Intervention: Melatonin (5 trials): – Daily dose range: 2–10 mg (2–2.5 mg SR; 5–10 mg IR) – Duration: 2 to 24 weeks Trazodone (1 trial): – 50 mg once daily – Duration: 2 weeks Ramelteon (1 trial): – 8 mg once daily – Duration: 8 weeks Orexin receptor antagonists (2 trials): – Suvorexant 10–20 mg (individually titrated), 4 weeks – Lemborexant 2.5–15 mg, 4 weeks Control: Placebo —nine double-blind, placebo-controlled RCTs	Follow-up periods across the nine included RCTs ranged from 2 to 24 weeks, depending on intervention type. – Melatonin studies assessed outcomes mainly at 2–10 weeks, with one trial extending to 24 weeks. – The Trazodone trial evaluated effects after 2 weeks. – Ramelteon was assessed after 8 weeks. – Orexin antagonist studies (suvorexant, lemborexant) measured sleep outcomes after 4 weeks of treatment. No long-term (>6 months) follow-up data were available.	Sleep quality (objective or subjective): 9 studies. • <i>Objective</i>: 7 used actigraphy/polysomnography (total sleep time, sleep efficiency, WASO). • <i>Subjective</i>: 4 used sleep diaries or caregiver sleep quality ratings. Definitions varied across drug classes. Daytime functioning / agitation: 3 studies, using Epworth Sleepiness Scale or Neuropsychiatric Inventory (NPI). Adverse events (falls, somnolence, dizziness, cognitive effects): 9 studies. Somnolence and dizziness most frequent; 3 studies monitored cognitive effects. Data from spontaneous adverse event reporting and clinical observation. Quality of life: 1 study (QoL-AD scale). Caregiver burden: 1 study (carer-rated sleep disturbance and burden questionnaire). <i>Definitions and measurement tools varied between drug classes (melatonin, trazodone, orexin antagonists).</i>	Detailed information on study characteristics and risk of bias (RoB) of the included studies can be found in McCleery (2020). The only ramelteon trial (NCT00325728) was commercially sponsored by the manufacturer. No peer-reviewed publication or detailed study report was available; results were derived only from a summary posted on the sponsor's website. The limited availability of methodological information, combined with commercial funding, raises concern about potential reporting bias and incomplete outcome data.	Sleep quality (objective or subjective): <i>Moderate risk of bias</i> – Most trials had adequate randomisation but unclear allocation concealment and incomplete outcome data; objective measures (actigraphy/polysomnography) reduce detection bias. Daytime functioning / agitation: <i>High risk of bias</i> – Few studies, small samples, and outcome definitions not prespecified. Adverse events: <i>Low risk of bias</i> – Adverse events consistently reported; blinding of assessors maintained. Quality of life: <i>High risk of bias</i> – Single small study with unclear blinding and incomplete data. Caregiver burden: <i>High risk of bias</i> – Single small study; self-reported data with high attrition.

Wilfling (2023)	RCTs = 19, covering a wide range of non-pharmacological approaches (e.g. light therapy, exercise, behavioural, sensory, and multicomponent interventions). Total number of participants = approximately 1300. Mean ages ranged from 74 to 88 years. Most participants were female (60–80%). Participants were nursing home residents and had mild (n ≈ 5), moderate (n ≈ 7), or moderate-to-severe dementia (n ≈ 7), diagnosed according to established clinical criteria (most commonly Alzheimer's disease, but also mixed and vascular dementia).	Intervention: Various non-pharmacological interventions were tested: – Bright-light therapy (6 studies) with assessment after 2–11 weeks or 15 days – Physical activity (2 studies) and social activities (2 studies), evaluated after 7 weeks and 2 months (physical) and after 21 days and 7 weeks (social) – Caregiver/carer-based interventions (3 studies), assessed at ≈ 6 months – Multimodal programs (7 studies) combining e.g. light therapy, exercise and sleep-hygiene training – durations ranging from 32 days to 6 months – Other: restriction of daytime napping (1 study; 5 nights), slow-stroke back massage (1 study; 2 weeks), transcranial electrical stimulation (1 study; 6 weeks) Control:	Follow-up durations varied widely between interventions, ranging from 5 nights to 6 months. – Light-therapy studies measured outcomes after 2 to 11 weeks or 15 days. – Physical and social activity programs were evaluated after 3–8 weeks or up to 2 months. – Carer-focused interventions were followed up at approximately 6 months. – Multimodal interventions had assessments from 32 days to 6 months, depending on the component mix. Short-term interventions such as napping restriction or massage reported outcomes within 2–5 weeks. No studies provided data beyond 6 months.	Sleep quality (objective or subjective): 29 studies. • Objective: 18 used actigraphy and 3 polysomnography (total sleep time, sleep efficiency, awakening frequency). • Subjective: 14 used sleep diaries or scales (e.g. PSQI or NPI sleep subscale). Definitions varied by intervention type. Daytime functioning/agitation (BPSD, mood, alertness): 12 studies, using NPI, CMAI, CSDD, and sleepiness ratings; 5 measured daytime naps/alertness, 4 agitation, 3 mood. Adverse events: 3 studies explicitly reported none; no standardized safety assessment tools used. Quality of life: 5 studies (QoL-AD, DEMQOL, or well-being scales), with mixed self vs proxy ratings. Caregiver burden: 3 studies (Zarit Burden Interview or similar). <i>Definitions and measurement tools varied across intervention types (light therapy, activity, carer training, multimodal).</i>	Detailed information on study characteristics and risk of bias (RoB) of the included studies can be found in Wilfling (2023).	Sleep quality (objective or subjective): <i>Moderate risk of bias</i> – Randomisation and blinding often unclear; actigraphy adds objectivity but many studies relied on caregiver ratings. Daytime functioning / agitation (BPSD, mood, alertness): <i>High risk of bias</i> – Behavioural outcomes mostly unblinded, small samples, high attrition. Adverse events: <i>Low risk of bias</i> – Reporting generally complete; no serious adverse events identified. Quality of life: <i>Moderate to high risk of bias</i> – Inconsistent measurement instruments and frequent missing data. Caregiver burden: <i>High risk of bias</i> – Few studies, self-reported measures, and limited blinding.
-----------------	---	---	--	--	--	---

		Usual care (≈16 studies) or no-treatment controls; some trials included both or used attention-control conditions (e.g. dim light or social contact). In light-therapy trials, “dim-light” or attention-control conditions were commonly used. Several studies employed alternative non-pharmacological comparators (e.g. social activity or exercise controls), and in a few cases pharmacological comparators were included. Most meta-analyses used usual care as the reference condition.				
--	--	--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

1. Subquestion – pharmacological treatment McCleery (2020)

1.1 Melatonin

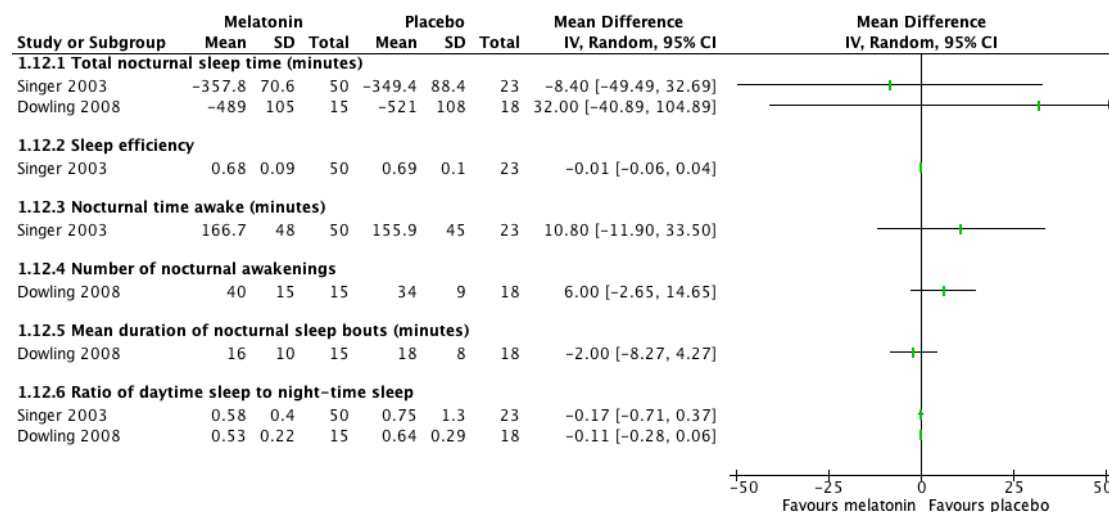
Sleep quality (objective or subjective)

- 5 Four studies from McCleery (2020) evaluated melatonin in people with Alzheimer's disease or mixed dementia who had a diagnosed sleep disturbance (Singer, 2003; Dowling, 2008; Morales-Delgado, 2018; Wade, 2014). Sleep was assessed objectively with actigraphy or polysomnography in two studies (Singer, 2003; Dowling, 2008). In addition, all studies also included caregiver-rated sleep diaries.

10

Sleep quality (objective), immediate-release melatonin

Results are displayed in figure 1. Pooling of results was not possible because only one or two studies reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.



15

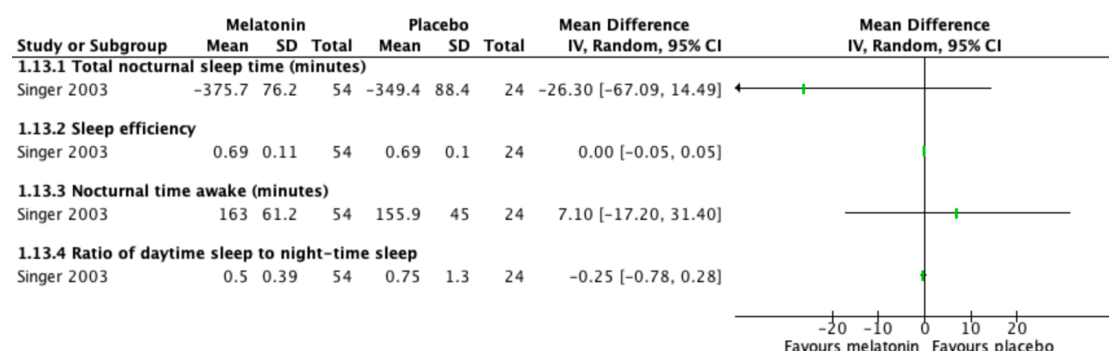
Figure 1: The effect of immediate-release melatonin compared with placebo on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

20

Sleep quality (objective), slow-release melatonin

Results are displayed in figure 2. Pooling of results was not possible because only one study reported data for this outcome.



25

Figure 2: The effect of slow-release melatonin compared with placebo on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

30

Sleep quality (subjective)

Results are displayed in figure 3. Pooling of results was not possible because only two studies per subgroup reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

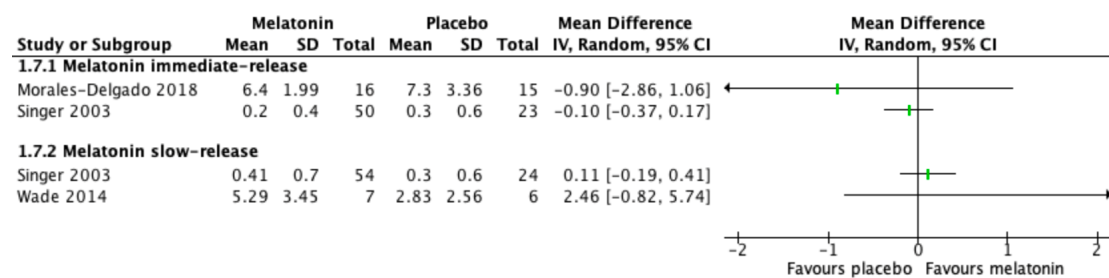


Figure 3: The effect of immediate- and slow-release melatonin compared with placebo on sleep quality (subjective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Daytime functioning/agitation

Three studies evaluated performance of activities of daily living (ADL) using the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) scale (Singer, 2003) and Lawton's Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) scale (Morales-Delgado, 2018; Wade, 2014).

Results are displayed in figure 4. Pooling of results was not possible because only two studies per subgroup reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

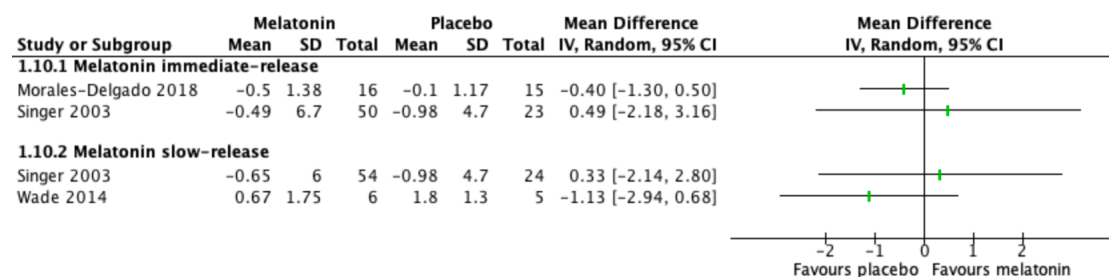


Figure 4: The effect of immediate- and slow-release melatonin compared with placebo on daytime functioning.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Adverse events (safety)

One study reported on the number of adverse events per person (Singer, 2003). Wade (2014) reported adverse event data for the whole trial population, so these data were not included. Morales-Delgado (2018) reported only that "the treatment was well-tolerated in all cases", and that no serious adverse events occurred during the trial, although they reported that one participant in the placebo group died.

Results are displayed in figure 5. Pooling of results was not possible because only one study reported data for this outcome.

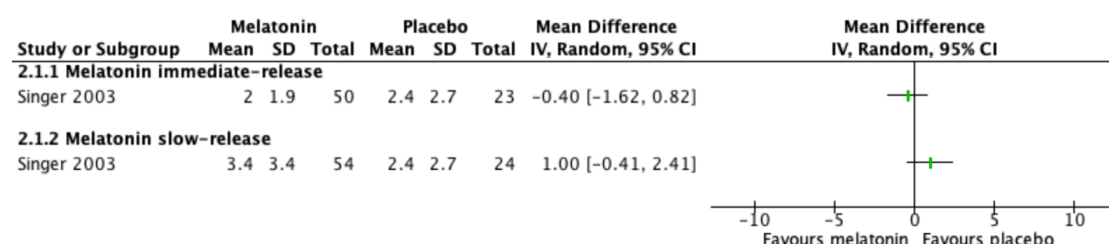


Figure 5: The effect of immediate- and slow-release melatonin compared with placebo on adverse events.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Quality of life

One study measured patients' quality of life (Wade, 2014) but did not report the data. The authors stated that there was no significant difference between the treatment group.

Caregiver burden

One study (Singer, 2003) reported caregiver burden using the Zarit Burden Interview (Morales-Delgado, 2018). Results are displayed in figure 6. Pooling of results was not possible because only one study reported data for this outcome.

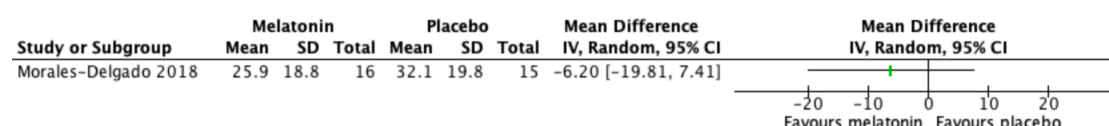


Figure 6: The effect of immediate-release melatonin compared with placebo on caregiver burden.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

1.2 Trazodone

One RCT (Camargos, 2014) including 30 participants with Alzheimer's disease and sleep disturbance (15 receiving trazodone 50 mg once daily, 15 receiving placebo) compared trazodone with placebo for two weeks.

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

Objective sleep outcomes were measured using actigraphy, assessing total night sleep time (TNST), sleep efficiency, wake after sleep onset (WASO), number of night-time awakenings, daytime sleep and the number of daytime naps.

The mean difference (MD) for TNST was 42.46 minutes (95%CI 0.9 to 84.0); for sleep efficiency 8.53 percentage points (95%CI 1.9 to 15.1); for WASO -20.41 minutes (95%CI -60.4 to 19.6); for number of night-time awakenings -3.71 (95%CI -8.2 to 0.8); for daytime sleep 5.12 minutes (95% CI -28.2 to 38.4); and for daytime naps 0.84 (95%CI -2.6 to 5.4).

Sleep quality (subjective)

Caregiver-rated global sleep improvement was reported as "better" or "much better" for 10 of 15 participants in the trazodone group and 9 of 15 in the placebo group.

Daytime functioning/agitation

Daytime functioning was evaluated with the Katz Index of ADL. The MD for the Katz Index was 0.5 (95%CI -0.8 to 1.8).

Adverse events (safety)

Adverse events were reported by 4 of 15 participants in the trazodone group and 6 of 15 in the placebo group (RR: 0.67, 95%CI 0.23 to 1.89).

No serious adverse events, falls, or cognitive worsening were reported. Results are displayed in figure 7. Pooling of results was not possible because only one study reported data for this outcome.

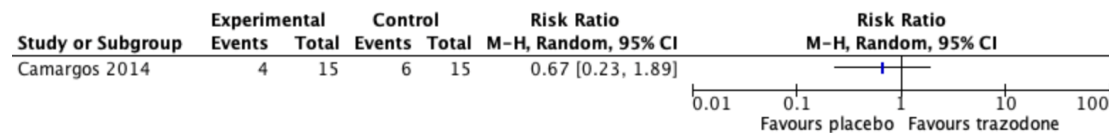


Figure 7: The effect of trazodone compared with placebo on adverse events.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Quality of life

Camargos (2014) did not report on quality of life.

Caregiver burden

Camargos (2014) did not report on caregiver burden.

1.3 Ramelteon

One phase 2 RCT (NCT00325728) including 74 participants with mild or moderate Alzheimer's disease investigated ramelteon 8 mg versus placebo for eight weeks. The study was multicentred and parallel-group. The only available information was a clinical trial synopsis published by the sponsor.

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

Sleep outcomes were measured using actigraphy at weeks 1, 2, 4, 6, and 8. The primary outcome was TNST at week 1. The MD for TNST at week 1 was 18.2 minutes (95%CI -7.8 to 44.3). At week 1, daytime total sleep time was reported as 43.1 minutes higher (SE 16.19) in the ramelteon group; this difference was not reported at later time points. No between-group differences were reported for the percentage of participants with ≥30-minute increase in TNST, for wake after sleep onset, for sleep efficiency, for number of daytime naps, or for other nocturnal sleep parameters.

At weeks 1, 4, and 8, the ratio of daytime to night-time sleep was reported as higher in the ramelteon group, but no absolute values were provided.

Sleep quality (subjective)

NCT00325728 did not report on subjective sleep quality.

Daytime functioning/agitation

Exploratory outcomes were assessed at weeks 4 and 8. The only reported between-group difference was in the NPI disinhibition subscale at week 8 or early termination (MD: -0.9, SE 0.44). No other daytime or behavioural outcomes were reported.

Adverse events (safety)

Adverse events considered possibly, probably, or definitely related to study drug occurred in 21/74 participants (29.0% in the ramelteon group, 27.9% in the placebo group). Serious adverse events occurred in 4 participants in the placebo group and 0 participants in the ramelteon group. No deaths were reported.

Quality of life

NCT00325728 did not report on quality of life.

Caregiver burden

5 NCT00325728 did not report on caregiver burden.

1.4 Orexin receptor antagonists

Two RCTs investigated orexin antagonists in people with Alzheimer's disease and sleep disturbance:

- 10
- Herring (2020): suvorexant 10-20 mg versus placebo, 4 weeks, $n=285$.
 - NCT03001557: lemborexant 2.5-15 mg versus placebo, 4 weeks, $n=63$.

Both studies included participants with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Sleep outcomes were measured using polysomnography (Herring, 2020) and actigraphy (NCT03001557).

15

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

At four weeks, several sleep quality outcomes are available (see figure 8 and 9). Pooling of results was not possible because only one or two studies reported data for the outcome, and due to heterogeneity in the studies. At four weeks, several outcomes are available (see figure 8), including total nocturnal sleep time (TNST) was 28 minutes longer with suvorexant compared with placebo (mean difference [MD] 28.2 minutes, 95% CI 11.1 to 45.3; $n = 274$). The mean duration of sleep bouts was 2.4 minutes shorter with lemborexant (MD -2.42 minutes, 95% CI -5.53 to 0.70; $n = 38$, NCT03001557). No additional quantitative data on sleep-onset latency were available beyond week four.

25

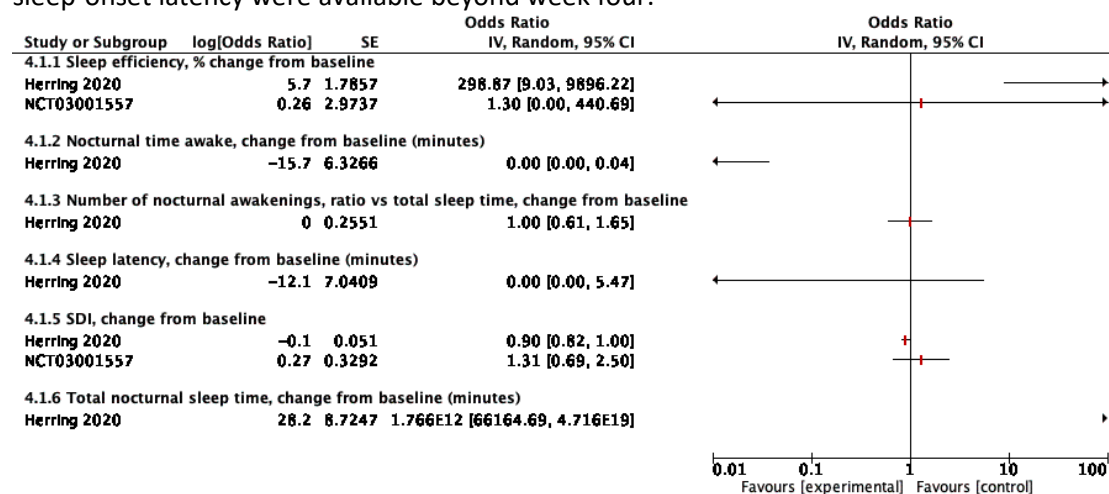


Figure 8: The effect of orexin receptor antagonists compared with placebo on sleep quality.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

30

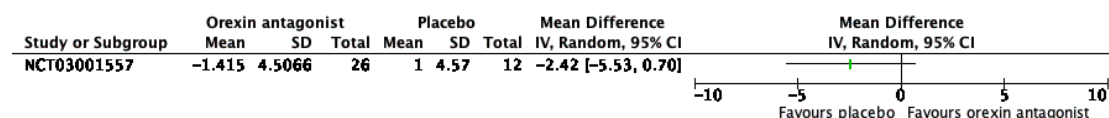


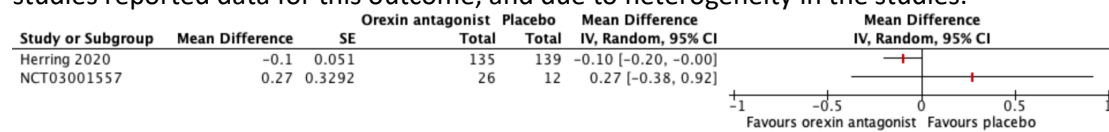
Figure 9: The effect of orexin receptor antagonists compared with placebo on sleep quality (mean duration of sleep bouts, change from baseline [minutes]).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

35

Sleep quality (subjective)

Results are displayed in figure 10. Pooling of results was not possible because only two studies reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.



5 **Figure 10: The effect of orexin receptor antagonists compared with placebo on sleep quality (subjective).**

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

10 **Daytime functioning/agitation**

Herring (2020) and NCT03001557 did not report on daytime activity, agitation, or activities of daily living.

Adverse events (safety)

- 15 Across both trials, adverse events were commonly reported but generally mild to moderate in intensity. The most frequent events were somnolence (6-8%), headache (5%), and fatigue (3-4%), with rates overall comparable to placebo. No increases in falls or cognitive decline were observed. One serious adverse event (a fall with fracture) occurred in the suvorexant group and was not considered related to study medication. No serious adverse events were
- 20 reported in the lemborexant trial. One participant (<1%) in the suvorexant group discontinued treatment due to excessive daytime sleepiness.

Results are displayed in figure 11. Pooling of results was not possible because only two studies reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

25

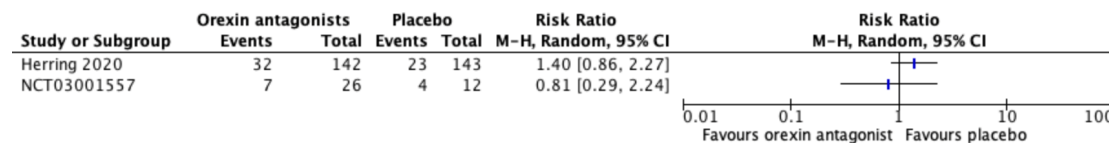


Figure 11: The effect of orexin receptor antagonists compared with placebo on adverse events.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

30

Quality of life

Herring (2020) and NCT03001557 did not report on quality of life.

Caregiver burden

- 35 One study reported on carer distress scores (Herring, 2020). Carer distress scores (range 0-5) showed a MD of -0.1 (95%CI -0.2 to 0.1; n=274), in favour of orexin antagonists. No additional caregiver outcomes were reported.

2. Subquestion – non-pharmacological treatment (Wilfling, 2023)

2.1 Light-therapy

Seven RCTs (Ancoli-Israel, 2003; Dowling, 2005; Fontana Gasio, 2003; McCurry, 2011; Nowak, 2008; Figueiro, 2019; Sloane, 2015) with a total of 363 unique participants evaluated bright-light exposure (morning, afternoon, evening, or combined; 2 500-13 000 lux) compared with dim-light or usual care for 2-16 weeks. For most studies, participant numbers per intervention group were approximately balanced (about 176 in light-therapy arms versus 126 in control conditions).

Exact allocation could not always be verified, as some trials (Ancoli-Israel, 2003) included multiple light-exposure arms (morning, evening, or combined) that were aggregated into a single “light vs control” comparison in the Cochrane review. Light-therapy protocols varied in timing and intensity, including exposure to bright white or blue-green light, blue-white ambient lighting installations, and dawn-dusk simulations.

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

Objective sleep outcomes were measured using actigraphy or polysomnography in six studies (Ancoli-Israel, 2003; Dowling, 2005; Fontana Gasio, 2003; McCurry, 2011; Nowak, 2008; Figueiro, 2019), assessing total nocturnal sleep time, sleep efficiency, total wake time at night, number of awakenings, and sleep onset latency.

Pooling of results was not possible due to heterogeneity in light intensity, exposure timing, and study duration. Results are displayed in figure 12.

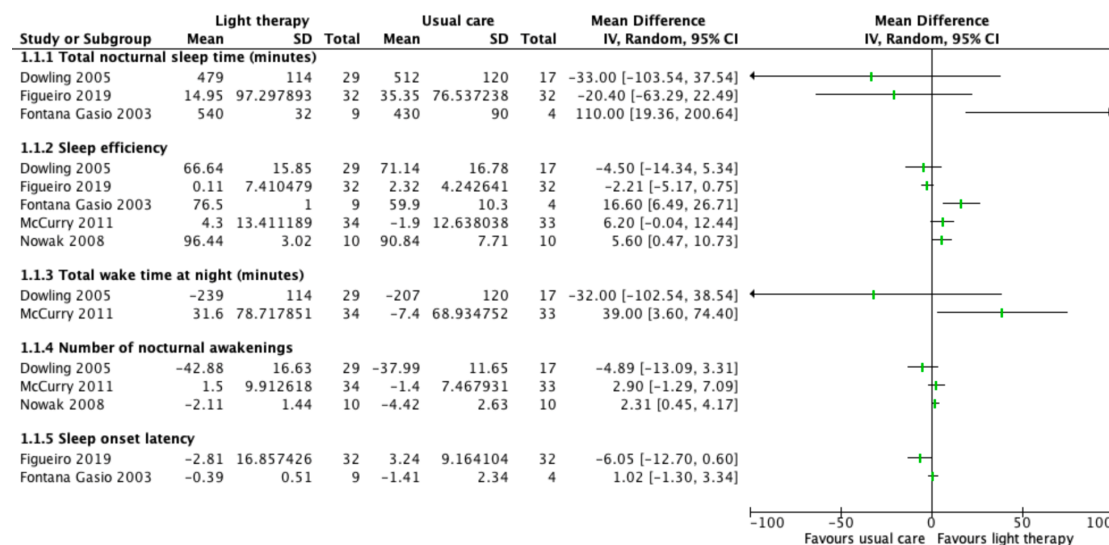


Figure 12: The effect of light-therapy compared to usual care on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Sleep quality (subjective)

Two studies assessed caregiver- or patient-rated sleep quality: Figueiro (2019) (n=41; 21 light vs 20 control) using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and McCurry (2011) (n=67; 34 light vs 33 control) using the Sleep Disorders Inventory (SDI). Results are displayed in figure 13. Pooling of results was not possible because only two studies reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

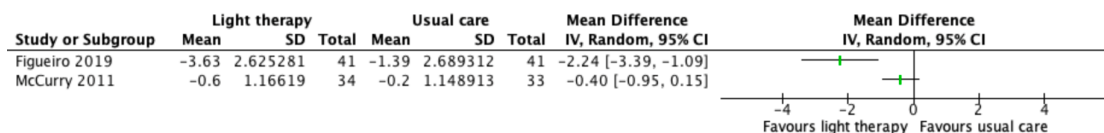


Figure 13: The effect of light-therapy compared to usual care on sleep quality (subjective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

5

Daytime functioning/agitation

Three studies (Ancoli-Israel, 2003; Dowling, 2005; Fontana Gasio, 2003) assessed the outcome daytime functioning/agitation using the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), Agitated Behaviour Rating Scale (ABRS), or Neuropsychiatric Inventory (Nursing Home Version) (NPI[-NH]). No numerical effect estimates were reported. Findings were inconsistent and small in magnitude: one study described reduced agitation following light therapy (Ancoli-Israel 2003), another reported slightly higher agitation scores in the intervention group (Dowling 2005), and Fontana Gasio (2003) found no meaningful differences between groups.

10

15

Adverse events (safety)

Across all included studies (Ancoli-Israel, 2003; Dowling, 2005; Fontana Gasio, 2003; McCurry, 2011; Nowak, 2008; Figueiro, 2019), no adverse or serious adverse events were reported. None of the trials mentioned treatment-related discontinuations or ocular complaints.

20

Quality of life

No studies reported on quality of life measures.

25

Caregiver burden

No studies reported on caregiver burden.

2.2 Physical activity

Three RCTs (Chan, 2016; McCurry, 2011; Richards, 2011) with a total of 258 participants evaluated the effects of structured physical-activity programmes (walking, resistance training, or Tai Chi Qigong) over 7 weeks to 2 months on sleep quality.

30

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

Two RCTs (n = 167; McCurry 2011: n=65 [32 intervention/33 control]; Richards 2011: n=102 [55 intervention/47 control]) contributed quantitative data to the Cochrane analyses measured by actigraphy or polysomnography on total nocturnal sleep time, sleep efficiency, total wake time at night, number of nocturnal awakenings or sleep-onset latency. Chan (2016) (n=91; 45 intervention/46 control) provided only qualitative information and did not report actigraphic sleep outcomes.

35

40

Results are displayed in figure 14. Pooling of results was not possible because only one or two studies per subgroup reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

45

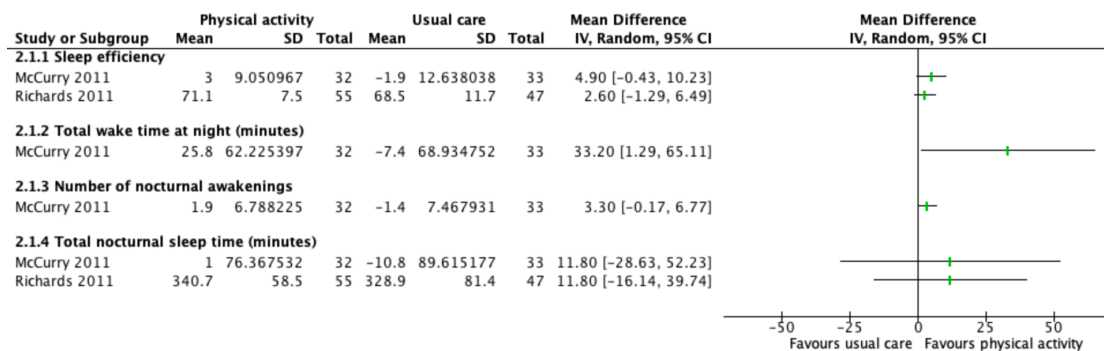


Figure 14: The effect of physical activity compared to usual care on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

5

For sleep latency, Richards (2011) found no changes after six months (no further information reported).

Sleep quality (subjective)

- 10 McCurry (2011) (n=65; 32 intervention/33 control) assessed caregiver-rated sleep quality and found minimal change between groups (mean change -0.6 vs -0.2; no meaningful difference).

Daytime functioning/agitation

- 15 Not formally assessed in the physical-activity subgroup. McCurry (2011) reported a slight improvement in daytime alertness, but no consistent changes in mood or agitation.

Adverse events (safety)

- 20 Across studies, adverse events were rare. Richards (2011) (n=102; 55 intervention/47 control) reported three transient, non-serious events: one episode of chest pain (no myocardial infarction), one case of back, hip and leg pain, and one ECG anomaly. No serious or treatment-related adverse events occurred in other studies.

Quality of life

- 25 No studies reported on quality of life measures.

Caregiver burden

No studies reported on caregiver burden.

30 **2.3 Social activity**

Two RCTs (Richards, 2005; Richards, 2011) compared individualized social-activity programs (n=121) to usual care (n=115) in 236 nursing home residents with dementia. Participants in the intervention group received tailored one-to-one social activities (e.g., conversation, music, crafts, letter writing) delivered by trained staff for 1–2 hours daily, over 3 to 7 weeks.

35

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

- 40 Both studies measured sleep using actigraphy and reported total nocturnal sleep time (TST) and sleep efficiency (SE). Other actigraphic parameters (wake after sleep onset, number of awakenings, or sleep-onset latency) were not reported in a comparable format and could not be analysed.

Results are displayed in figure 15. Pooling of results was not possible because only two studies per subgroup reported data for this outcome, and due to heterogeneity in the studies.

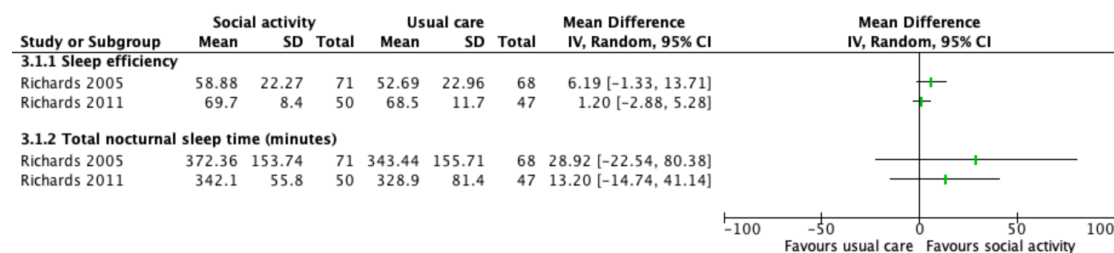


Figure 15: The effect of social activity compared to usual care on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

10 Sleep quality (subjective)

No studies reported on subjective sleep quality parameters.

Daytime functioning/agitation

No studies reported on daytime functioning/agitation.

15

Adverse events (safety)

No adverse or serious adverse events were reported.

Quality of life

20 No studies reported on quality of life.

Caregiver burden

No studies reported on caregiver burden.

25 **2.4 Carer-focused**

Two RCTs (McCurry, 2012; Gattinger, 2017) compared caregiver training and behavioural guidance (sleep-hygiene education, structured case-conference support, and implementation of individualised sleep plans) to usual care in 77 nursing home residents with dementia. Both trials involved short structured education programmes (two to four sessions of 60-120 minutes) delivered to nurses or caregivers, focusing on recognising sleep-wake patterns and adapting care routines.

30

Sleep quality (objective or subjective)

Sleep quality (objective)

35 Both studies measured sleep using actigraphy, reporting total nocturnal sleep time (TST), sleep efficiency (SE), and total wake time at night (WASO). Sleep-onset latency, number of awakenings, and consolidated sleep were not reported in a comparable form.

Results are displayed in figure 16; no pooled estimate was calculated due to heterogeneity and small sample size.

40

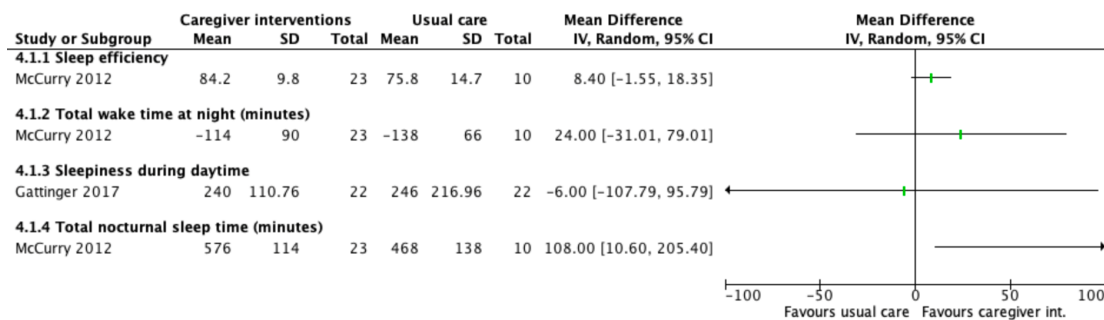


Figure 16: The effect of carer-focused interventions compared to usual care on sleep quality (objective).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

5

Sleep quality (subjective)

Neither study used validated subjective sleep-quality scales.

10 **Daytime functioning/agitation**

No studies reported on daytime functioning/agitation.

Adverse events (safety)

Both studies explicitly monitored safety outcomes (n=77). No unexpected or serious adverse events occurred; interventions were well tolerated.

15

Quality of life

No studies reported on quality of life.

20 **Caregiver burden**

No studies reported on caregiver burden.

2.5 Multimodal interventions

Seven RCTs (Alessi, 1999; Alessi, 2005; Li, 2009; McCurry, 2005; McCurry, 2011; Richards, 2011; Schnelle, 1999) evaluated multimodal programmes combining two or more intervention components such as light exposure, physical or social activity, sleep-hygiene education, environmental optimisation (e.g., noise or light reduction), and caregiver training. Across studies, total sample size was approximately n=590, with group sizes roughly balanced between intervention and control arms. Exact numbers per comparison could not always be verified because several studies reported combined data across nested subgroups or incomplete participant allocation details. Intervention duration ranged from 5 days to 14 weeks, and usual care typically consisted of standard nursing-home routines without structured sleep-related activities.

25

30

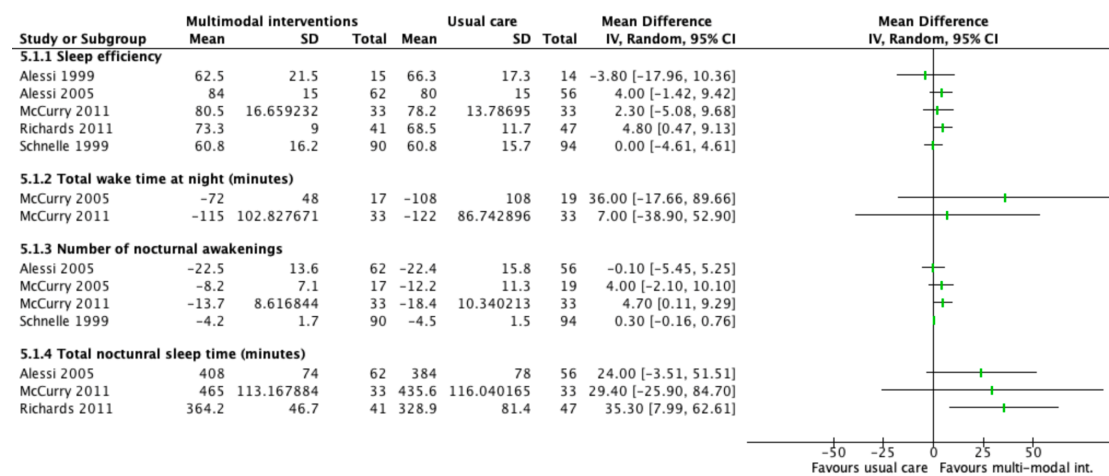
35 **Sleep quality (objective or subjective)**

Sleep quality (objective)

All seven studies measured sleep objectively using actigraphy or polysomnography, reporting total nocturnal sleep time (TST), sleep efficiency (SE), total wake time at night (WASO), and the number of nocturnal awakenings. Sleep-onset latency, consolidated sleep, and 24-hour sleep ratios were not consistently reported. Because several trials (Alessi, 2005; Schnelle, 1999) reported only group-level summaries or incomplete denominators, exact participant numbers contributing to each sleep outcome could not be reconstructed from the available data.

40

Results are displayed in figure 17. A pooled estimate was not calculated due to substantial heterogeneity in intervention composition, duration, and reporting formats.



5 **Figure 17: The effect of multimodal interventions compared to usual care on sleep quality (objective).**

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

10 Sleep quality (subjective)

Subjective sleep outcomes were inconsistently measured and incompletely reported, precluding pooled analysis.

15 Li (2009) evaluated perceived sleep quality using a locally developed, unvalidated sleep questionnaire. Scores improved substantially in the intervention group (mean score decreased from 13.6 at baseline to 2.2 post-intervention) compared with controls (13.0 to 4.9). However, the tool and scoring method were insufficiently described to allow quantitative comparison.

20 McCurry (2011) (n=66; 33 intervention/33 control) assessed subjective sleep using the Sleep Disorders Inventory (SDI), completed by caregivers. Mean SDI scores decreased slightly in both groups (intervention: 1.1 to 0.8; control: 0.8 to 0.5).

Daytime functioning/agitation

25 Alessi (1999) (n=39; 19 intervention/20 control) reported observed agitation episodes in the intervention group (mean number of observations with agitation: 9.4 [baseline] → 7.3 [follow-up]) compared to the control group (5.9 [baseline] → 14.7 [follow-up]).

Adverse events (safety)

30 Only Richards (2011) (n=88; 41 intervention/47 control) explicitly reported adverse events, describing three transient, non-serious cases: one episode of chest pain (no myocardial infarction), one musculoskeletal complaint (back, hip, and leg pain), and one electrocardiogram anomaly (multifocal premature ventricular contractions). No serious or treatment-related events were observed in other studies that mentioned safety monitoring.

35

Quality of life

No studies reported on quality of life.

Caregiver burden

40 No studies reported on caregiver burden.

2.6 Short-term interventions

Three small RCTs (Ancoli-Israel, 2003; Harris, 2012; Hozumi, 1996) evaluated brief, single-component interventions designed to improve sleep in residents with dementia.

5

Sleep quality (objective or subjective)

Ancoli-Israel (2003) (n=38; 19 intervention/19 control) assessed daytime sleep restriction, during which participants were kept awake for six hours daily (09:00-12:00 and 14:00-17:00) to discourage daytime napping. Sleep-wake patterns were recorded with actigraphy over seven days. Daytime wakefulness increased from 65% to 68% in the intervention group, but total nocturnal sleep time and circadian rhythm parameters showed no meaningful differences between groups.

10

Harris (2012) (n=29; 15 intervention/14 control) tested slow-stroke back massage, applied for three minutes at bedtime over two consecutive nights by a trained geriatric nurse. Sleep quality was assessed through caregiver observation rather than actigraphy or validated scales; staff noted that residents “settled more easily” after massage, but no quantitative sleep data were reported.

15

Hozumi (1996) (n=20; 10 intervention/10 control) evaluated transcranial electrostimulation using a HESS-100 device (6-8 V, 20 min/day for two weeks). Outcomes labelled “sleep disorder improvement” were rated by clinicians on a non-validated categorical scale; eight of ten participants in the intervention group were judged to have improved versus two of ten in the control group, though the scoring method and statistical significance were not reported.

20

25

Across these studies (total n≈87), interventions were brief and sample sizes small. Only one trial (Ancoli-Israel, 2003) used objective actigraphy, while others relied on qualitative or unvalidated measures.

30

Daytime functioning/agitation

No studies reported on daytime functioning/agitation.

Adverse events (safety)

No serious or treatment-related adverse events were reported in any of these studies.

35

Quality of life

No studies reported on quality of life.

40

Caregiver burden

No studies reported caregiver burden.

Summary of Findings

Subquestion 1.1: Pharmacological treatment

1.1.1. Melatonin

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Melatonin 2–10 mg daily (oral), administered at bedtime. Treatment duration: 2 to 24 weeks across trials.

Comparator: Placebo

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	<i>Objective</i> Measured by actigraphy (total nocturnal sleep time [TNST], sleep efficiency (SE), wake after sleep onset (WASO), number of nocturnal awakenings, mean duration of nocturnal sleep bouts, and ratio of daytime to night-time sleep). Data from 2 double-blind RCTs (n = 184; Singer 2003; Dowling 2008). <i>Subjective</i> Subjective sleep outcomes were reported using 5-point caregiver-rated sleep diaries (Singer 2003) or the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Morales-Delgado 2018).	TNST: –32.0 to +8.4 min (95% CI –104.9 to +49.5); SE: –0.01 (95% CI –0.06 to +0.04); WASO: +9.1 min (95% CI –7.5 to +25.7); Nocturnal awakenings: +6.0 (95% CI –2.7 to +14.6); Mean sleep-bout duration: –2.0 (95% CI –8.3 to +4.3); Daytime/night-time ratio: –0.11 to –0.25 (95% CI –0.71 to +0.37). <i>Subjective</i> SMD –0.21 (95% CI –0.71 to 0.29) (Singer 2003). PSQI improved slightly in both groups; no numeric data provided (Morales-Delgado 2018).	Very low — downgraded for serious imprecision (small sample size, wide confidence intervals), risk of bias (unclear methods), and indirectness (heterogeneous formulations and co-interventions).	The effect on sleep quality is very uncertain.
Daytime functioning / agitation	Performance of activities of daily living (ADL): Alzheimer's Disease Cooperative Study–ADL (Singer 2003) and Lawton IADL (Morales-Delgado 2018; Wade 2014).	SMD –0.04 (95% CI –0.34 to 0.26); individual study estimates –0.30 (Morales-Delgado 2018) to +0.08 (Singer 2003).	Very low — downgraded for imprecision (small, heterogeneous studies) and unclear risk of bias in behavioural assessments.	The effect on daytime functioning/agitation is very uncertain.
Adverse events (safety)	Three studies reported adverse events (Singer 2003; Morales-Delgado 2018; Wade 2014). Typical events: somnolence, dizziness, headache (<10%). No withdrawals due to AEs; no excess falls/cognitive decline.	Event rates similar to placebo across trials; no serious AEs attributed to melatonin.	Low — downgraded for imprecision (few events, limited sample) and incomplete reporting across studies.	Melatonin may have a safety profile similar to placebo in the short term.
Quality of life	Wade 2014: QoL-AD measured but not reported; authors stated no significant difference between groups.	No numerical data.	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Morales-Delgado 2018 (IR 5 mg, 8 weeks; n = 31): Zarit Burden Interview MD –6.20 (95% CI –19.81 to +7.41).	MD –6.20 (95% CI –19.81 to +7.41).	Very low — downgraded for very serious imprecision (single small study) and risk of bias.	The effect on caregiver burden is very uncertain.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.1.2. Trazodone

Population: Older adults (usually ≥65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Trazodone 50 mg daily (oral), administered at bedtime for 2 weeks.

Comparator: Placebo

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Actigraphy (TST, SE, WASO, sleep latency). 1 RCT, n=30, 2 weeks (Camargos 2014; 50 mg nightly).	TST +42.5 min (95% CI +0.9 to +84.1); SE +8.5% (95% CI 1.9 to 15.1); WASO -20.41 min (95% CI -60.4 to 19.6); no effect on sleep latency. Effects small to modest.	Very low — downgraded for very serious imprecision (single small study, n=30; wide confidence intervals) and risk of bias (short duration, unclear allocation concealment).	The effect on objective sleep parameters over 2 weeks is very uncertain.
Daytime functioning / agitation	Actigraphic daytime counts and caregiver diaries (same trial).	No clinically relevant between-group differences.	Very low — downgraded for very serious imprecision (single small study) and potential bias in subjective caregiver-rated outcomes	The effect on daytime functioning/agitation is very uncertain.
Adverse events (safety)	Camargos 2014 adverse events (AE)s mild/infrequent: somnolence (2 participants), dry mouth (1). No SAEs or withdrawals due to AEs; no falls/cognitive worsening.	4/15 (trazodone) vs 6/15 (placebo); RR 0.67 (95% CI 0.23–1.89).	Low — downgraded for imprecision (small total, few events) and limited generalizability (short follow-up, older population).	Short-term trazodone may have a safety profile similar to placebo.
Quality of life	Not assessed.	—	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Not reported.	—	No grade	No evidence available.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.1.3. Ramelteon

Not enough information to generate summary of findings table.

1.1.4. Orexin receptor antagonists

Population: Older adults (usually ≥65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Orexin receptor antagonists (suvorexant 10–20 mg/day; lemborexant 2.5–15 mg/day), administered once daily at bedtime for up to 4 weeks.

Comparator: Placebo

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Polysomnography and actigraphy (TST, SE, WASO, sleep latency) plus sleep diaries/caregiver questionnaires. 2 double-blind RCTs, Herring 2020 (suvorexant 10–20 mg, 4 w; n=285) and NCT03001557 (lemborexant 2.5–15 mg, 4 w; n=63).	<i>Objective</i> TNST (4.1): MD 28.20 min (95% CI 11.10 to 45.30; n = 274). WASO (4.4): MD –15.70 min (95% CI –28.10 to –3.30; n = 274). Sleep efficiency (4.3): MD 4.26% (95% CI 1.26 to 7.26; n = 312). Nocturnal awakenings (4.5): MD 0.00 (95% CI –0.50 to 0.50; n = 274). Sleep latency (4.6): MD –12.10 min (95% CI –25.90 to 1.70; n = 274). Mean duration sleep bouts (4.2): MD –2.42 min (95% CI –5.53 to 0.70; n = 38). <i>Subjective</i> SDI (4.7): MD –0.09 (95% CI –0.19 to 0.01; n = 312)	Low — downgraded for indirectness (different drugs and measurement methods, short duration) and inconsistency (heterogeneity in sleep efficiency outcomes).	Orexin antagonists may improve objective sleep (TST and SE) over 4 weeks.
Daytime functioning / agitation	Not reported in either trial.	–	No grade	No evidence available.
Adverse events (safety)	2 double-blind RCTs, Herring 2020 (suvorexant 10–20 mg, 4 w) and NCT03001557 (lemborexant 2.5–15 mg, 4 w). Common AEs mild–moderate: somnolence 6–8%, headache ~5%, fatigue 3–4%. 1 suvorexant participant (<1%) discontinued for daytime sleepiness; no excess falls/cognitive decline.	≥1 AE (5.1): RR 1.29 (95% CI 0.83 to 1.99; 2 studies, n=323)	Low — downgraded for imprecision (wide confidence interval including possible harm) and short duration of follow-up.	Orexin antagonists may have a safety profile similar to placebo over 4 weeks.
Quality of life	Not reported in either trial.	–	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Herring 2020 (suvorexant 10–20 mg, 4 w; n=285)	carer distress MD –0.1 (95% CI –0.2 to 0.1; n = 274)	Very low — downgraded for indirectness (carer distress ≠ caregiver burden), imprecision (single small study), and short duration.	The effect on caregiver burden is very uncertain.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

Subquestion 1.2: Non-pharmacological treatments

1.2.1 Light-therapy

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Bright-light exposure delivered via light boxes or ceiling fixtures, typically 2,000–10,000 lux, once or twice daily for 30–120 minutes, over 4 to 10 weeks.

Comparator: Usual care, dim light, or sham light (<300 lux).

Setting/measurement: Sleep assessed with actigraphy or polysomnography (TST, sleep efficiency, wake time, awakenings, sleep latency) and subjective scales (PSQI or Sleep Disorders Inventory) in subsets.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Objective sleep assessed via actigraphy/polysomnography in 6 RCTs (n = 302 unique participants) (Fontana Gasio 2003; Dowling 2005; McCurry 2011; Nowak 2008; Figueiro 2019; Ancoli-Israel 2003). Outcomes: total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), wake after sleep onset (WASO), nocturnal awakenings, sleep onset latency (SOL). Subjective sleep in 2 RCTs (n = 108 participants; Figueiro 2019 [PSQI], McCurry 2011 [SDI]).	TST MDs ranged from -33 to +110 min; pooled effect $\approx$ +18 min. SE MDs -4.5 to +16.6 % (pooled $\approx$ +1.5 %). WASO MD $\approx$ -8 min. SOL MD $\approx$ -1.8 min (95 % CI -5.4 to 1.9). Subjective sleep quality (SMD $\approx$ -0.25, 95 % CI -0.6 to 0.1).	Very low, downgraded for risk of bias, imprecision, and inconsistency.	We are uncertain whether light therapy improves or worsens sleep quality.
Daytime functioning / agitation	Four RCTs (n = 218; Ancoli-Israel 2003; Dowling 2005; Fontana Gasio 2003; McCurry 2011) assessed daytime behaviour using the CMAI, ABRs, or NPI-NH.	No numerical effect estimates were reported. Effects were small and inconsistent across studies, with some suggesting slight improvement and others deterioration.	No grade	-
Adverse events (safety)	Reported qualitatively in 6 RCTs; no serious or treatment-related adverse events reported.	-	No grade	-
Quality of life	Not reported	-	No grade	-
Caregiver burden	Not reported	-	No grade	-

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI - NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.2.2 Physical activity

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Structured physical-activity programmes (e.g., walking, chair exercises) 3–7 sessions per week, over 4 to 16 weeks.

Comparator: Usual care or minimal social contact (e.g., conversation only).

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Actigraphy in 2 RCTs (n = 167; McCurry 2011: 32 I / 33 C; Richards 2011: 55 I / 47 C). Outcomes: TST, SE, WASO, nocturnal awakenings, SOL. One additional trial (Chan 2016; n = 91) reported qualitative findings only. Subjective sleep quality assessed in McCurry 2011 using a caregiver-rated Sleep Disorders Inventory (SDI) (n = 65; 32 intervention / 33 control).	Objective sleep quality across studies: TST $\approx$ 10–40 min longer with activity; SE +2 to +5 %; WASO $\approx$ 30 min lower; nocturnal awakenings $\approx$ 3 fewer per night; SOL no clear change. Subjective sleep quality showed minimal between-group difference (Δ -0.6 vs -0.2 points on the SDI; lower = better sleep).	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded behavioural interventions) and imprecision (small samples).	We are uncertain whether carer-focused interventions influence physical or social activity.
Daytime functioning / agitation	Reported qualitatively in McCurry 2011 (n = 65) using daytime alertness ratings; no standardized scales used. No numerical estimates reported.	–	No grade	-
Adverse events (safety)	Explicitly monitored in both trials (n = 167; McCurry 2011 and Richards 2011). Richards 2011 reported three transient, non-serious events (one chest-pain episode, one musculoskeletal pain, one ECG anomaly). No withdrawals or serious adverse events were reported.	–	No grade	-
Quality of life	Not assessed in any included study.	–	No grade	-
Caregiver burden	Not assessed in any included study.	–	No grade	-

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.2.3 Social activity

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Individualized, one-to-one social activities (e.g., conversation, music, crafts, letter writing) for 1–2 hours daily, over 3 to 7 weeks.

Comparator: Usual care or minimal social contact (e.g., conversation only).

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Measured by actigraphy (total nocturnal sleep time [TST], sleep efficiency [SE]) in 2 RCTs (n = 236; Richards 2005: 71 I / 68 C; Richards 2011: 50 I / 47 C).	Across studies, TST was approximately 13–29 minutes longer and SE about 1–6 percentage points higher in social-activity groups compared with usual care. Other actigraphic parameters (WASO, awakenings, SOL) were not reported in a comparable format.	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded behavioural interventions) and imprecision (small samples).	We are uncertain whether carer-focused interventions influence physical or social activity.
Daytime functioning / agitation	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.
Adverse events (safety)	Explicitly monitored in both trials (n = 167; McCurry 2011 and Richards 2011). Richards 2011 reported three transient, non-serious events (one chest-pain episode, one musculoskeletal pain, one ECG anomaly). No withdrawals or serious adverse events were reported.	–	No grade	-
Quality of life	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.2.4 Carer-focused

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in nursing home or residential care settings.

Intervention: Education or training programmes for caregivers focused on sleep-hygiene principles, behavioural management, and environmental optimisation. Duration: typically 4–12 weeks, delivered individually or in small groups.

Comparator: Usual care or provision of written sleep information only.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Measured by actigraphy: total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), and total wake time at night (WASO). Based on 2 RCTs (n = 77; McCurry 2012: 23 I / 10 C; Gattinger 2017: 22 I / 22 C).	Across studies, small and inconsistent improvements were seen in favour of the intervention: TST and SE slightly higher ($\approx +5 - 10\%$), WASO modestly lower ($\approx 20-40$ min). No pooled estimate calculated due to heterogeneity and small sample size.	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded caregivers) and imprecision (small n).	We are uncertain whether carer-focused interventions influence sleep quality..
Daytime functioning / agitation	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.
Adverse events (safety)	Two RCTs (McCurry 2011; Wilfling 2023) explicitly monitored adverse events in 77 participants.	No unexpected or serious events occurred.	No grade	-
Quality of life	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference..

1.2.5 Multimodal

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Combined non-pharmacological programmes incorporating two or more elements (e.g., light exposure + physical or social activity + sleep-hygiene education + environmental optimisation). Duration 4–16 weeks.

Comparator: Usual care or attention control without structured multimodal content.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Objective sleep measured by actigraphy or polysomnography (TST, SE, WASO, nocturnal awakenings) across 7 RCTs (Alessi 1999; Alessi 2005; Li 2009; McCurry 2005; McCurry 2011; Richards 2011; Schnelle 1999; ≈ 590 participants). Several studies (e.g. Alessi 2005; Schnelle 1999) reported only group-level summaries or incomplete denominators, precluding reconstruction of exact sample sizes per outcome. Subjective sleep quality was assessed in two RCTs (Li 2009; McCurry 2011).	Across studies: TST generally 20–40 minutes longer, SE ~ 2 –5 % higher, and WASO 10–40 minutes shorter in intervention groups; findings small and inconsistent. No pooled estimate presented due to heterogeneity and incomplete denominators.	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded), imprecision (small samples, wide CIs), and inconsistency (heterogeneous interventions).	We are very uncertain about the effect of multimodal programmes on sleep quality.
Daytime functioning / agitation	Observed agitation measured in one study (Alessi 1999; $n = 39$ [19 I / 20 C]) using direct observation logs.	Fewer agitation episodes in the intervention group (mean 9.4 $\rightarrow$ 7.3 vs 5.9 $\rightarrow$ 14.7 in controls).	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded) and imprecision (small sample, wide CIs).	We are very uncertain about the effect of multimodal programmes on daytime functioning.
Adverse events (safety)	Explicitly reported in one RCT (Richards 2011; $n = 88$ [41 I / 47 C]).	Three transient, non-serious events (one chest pain – no MI; one musculoskeletal complaint; one ECG anomaly). No serious or treatment-related events in other trials mentioning safety monitoring.	Very low, downgraded for risk of bias (unblinded) and imprecision (small sample, wide CIs).	We are very uncertain about the relationship between multimodal programmes and adverse events.
Quality of life	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Not assessed.	–	No grade	No evidence available.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1.2.6 Short-term

Population: Older adults (usually ≥ 65 years) with any form of dementia (e.g., Alzheimer's, Lewy body, vascular, frontotemporal) experiencing sleep disturbances or disorders in the hospital setting (both outpatient and hospital admission).

Intervention: Brief or single-component interventions such as massage therapy, transcranial electrical stimulation, or short sleep-restriction protocols.

Duration: 1 to 4 weeks.

Comparator: Usual care or sham intervention.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Sleep quality (objective or subjective)	Ancoli-Israel (2003) (n = 38; 19 intervention / 19 control) assessed daytime sleep restriction, during which participants were kept awake for six hours daily (09:00–12:00 and 14:00–17:00) to discourage daytime napping. Sleep–wake patterns were recorded with actigraphy over seven days. Harris (2012) (n = 29; 15 intervention / 14 control) tested slow-stroke back massage, applied for three minutes at bedtime over two consecutive nights by a trained geriatric nurse. Sleep quality was assessed through caregiver observation rather than actigraphy or validated scales. Hozumi (1996) (n = 20; 10 intervention / 10 control) evaluated transcranial electrostimulation using a HESS-100 device (6–8 V, 20 min/day for two weeks). Outcomes labelled “sleep disorder improvement” were rated by clinicians on a non-validated categorical scale.	Ancoli-Israel (2003) reported daytime wakefulness increased from 65 % to 68 % in the intervention group, but total nocturnal sleep time and circadian rhythm parameters showed no meaningful differences between groups. Harris (2012) noted residents “settled more easily” after massage, but no quantitative sleep data were reported. Hozumi (1996) found 8 / 10 participants improved vs 2 / 10 in the control group, but the scoring method were not reported.	No grade	Evidence was insufficient and heterogeneous; no reliable quantitative estimates available.
Daytime functioning / agitation	Not measured in any included study.	–	No grade	No evidence available.
Adverse events (safety)	Safety explicitly reported in all three studies. (Ancoli-Israel 2003; Harris 2012; Hozumi 1996).	No serious or treatment-related adverse events were reported in any of these studies.	No grade	-
Quality of life	Not measured in any included study.	–	No grade	No evidence available.
Caregiver burden	Not measured in any included study.	–	No grade	No evidence available.

SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

1. Farmacologische interventies

Melatonine

Vijf dubbelblinde RCT's (Dowling, 2008; Serfaty, 2002; Singer, 2003; Gehrman, 2009; Mahlberg, 2004; n = 519) onderzochten melatonine in doses van 2 tot 10 mg per dag, met een behandelduur van 2 tot 24 weken bij mensen met Alzheimerdementie of gemengde dementie. Slaap werd gemeten met actigrafie of polysomnografie en aangevuld met slaapdagboeken of mantelzorgbeoordelingen. Er werd **geen klinisch relevante verbetering** van objectieve of subjectieve slaapkwaliteit gevonden. De gemiddelde toename in totale slaaptijd bedroeg ongeveer 10 minuten en de verandering in slaapefficiëntie ongeveer 1,5 procentpunt, wat binnen de natuurlijke variatie valt. Bijwerkingen waren licht en zeldzaam (slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn <10%). Er werden geen ernstige bijwerkingen of uitval door bijwerkingen gemeld. Melatonine lijkt veilig, maar heeft geen aantoonbare invloed op slaapkwaliteit.

Trazodon

Eén kleine RCT (Camargos, 2014; n = 30; duur 2 weken) onderzocht trazodon 50 mg eenmaal daags bij mensen opgenomen in een verpleeghuis met Alzheimerdementie en slaapstoornissen. Objectieve metingen met actigrafie toonden een toename van de totale slaaptijd van circa 40 minuten en een verbetering van de slaapefficiëntie van ongeveer 8 procentpunten, zonder duidelijke veranderingen in nachtelijke ontwakingen of gedragsmaten. Door de kleine studiegroep is het betrouwbaarheidsinterval echter erg breed en kan de werkelijke effectiviteit ook een stuk lager zijn. Bijwerkingen waren mild (lichte sufheid, droge mond) en er trad geen uitval of ernstige gebeurtenis op. Het effect was klein en kortdurend, maar **mogelijk klinisch relevant** bij zorgvuldig geselecteerde patiënten.

Ramelteon

Eén dubbelblinde RCT (NCT00325728; n = 74; duur 8 weken) onderzocht ramelteon 8 mg per dag bij mensen met milde tot matige Alzheimerdementie. Er werden **geen relevante verbeteringen** gevonden in totale slaaptijd of slaapefficiëntie (verschillen van minder dan 10 minuten en <1 procentpunt). Bijwerkingen waren mild en vergelijkbaar met placebo; geen cognitieve verslechtering of ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd. Door de beperkte rapportage is de betrouwbaarheid van de resultaten gering.

Orexinreceptor-antagonisten (suvorexant, lemborexant)

Twee RCT's (Herring, 2020; Mori, 2022; n = 130; duur 4 weken) onderzochten suvorexant (10–20 mg) en lemborexant (2,5–15 mg) bij personen met Alzheimerdementie en slaapproblemen. Objectieve metingen met polysomnografie en actigrafie toonden een **kleine verbetering van de totale slaaptijd en slaapefficiëntie** ten opzichte van placebo. De middelen werden goed verdragen, met lichte en vergelijkbare bijwerkingen (milde slaperigheid, duizeligheid). Er werden geen ernstige of behandelingsgerelateerde voorvallen gemeld. Het kortdurende gebruik lijkt veilig en kan een bescheiden verbetering van slaapduur opleveren.

Overige overwegingen farmacologisch

In de bovenstaande studies is een beperkt aanbod meegenomen van mogelijke middelen bij slaapstoornissen. Voor de in Nederland beschikbare middelen komt naar voren dat melatonine niet effectief is en dat het mogelijke effect van trazodon zeer twijfelachtig is. In de praktijk worden verschillende andere medicijnen voorgeschreven bij slaapstoornissen bij dementie, zoals antipsychotica, antidepressiva of benzodiazepinen. Voor het gebruik van deze middelen ontbreekt dus goed bewijs. Door het gebrek aan bewijs in combinatie met de mogelijke bijwerkingen van deze middelen is terughoudendheid bij het voorschrijven hiervan op zijn plaats. Slaapstoornissen kunnen

in deze populatie echter een hoge lijdensdruk geven voor de patiënt en de mantelzorger. Bij een hoge lijdensdruk kan er na zorgvuldige afweging met patiënt/mantelzorger van de voor- en nadelen van verschillende medicamenten soms toch de keuze gemaakt worden om een farmacologische interventie op proef te starten. Gezien duidelijk is aangetoond dat melatonine niet effectief is, wordt dit middel in elk geval niet aangeraden. Door gebrek aan bewijs is er niet één middel te adviseren. Slaapstoornissen kunnen veel verschillende oorzaken hebben, bijvoorbeeld depressie of psychose. Daarom is het vooral van belang om eerst de aard van de slaapstoornis vast te stellen en vervolgens het middel met de minste bijwerkingen te kiezen. Bij het inzetten van behandeling gericht op mogelijke depressie kan hierbij gestart worden met een antidepressivum, conform het advies in de module *Antidepressiva bij dementie* in deze richtlijn. Indien met name agitatie of psychotische klachten een rol spelen, kan conform de module *Antipsychotica bij dementie* in deze richtlijn voor een proefbehandeling met antipsychotica worden gekozen.

Het algemene streven is om benzodiazepinen te vermijden voor de behandeling van slaapstoornissen, vanwege een hoog risico op bijwerkingen (onder andere vallen, verwardheid, sedatie) en het optreden van afhankelijkheid en gewenning. Echter, indien er geen duidelijk voorliggende oorzaak is en wel een noodzaak tot behandeling, is het van belang om te kiezen voor een benzodiazepine met de kortste halfwaardetijd. Een studie van Huo (2022) onder patiënten met Alzheimer dementie laat zien dat eszopiclon 3 mg/dag en alprazolam 0.4 mg/dag gedurende 4 weken wel verbetering kunnen geven van verschillende slaapparameters. Zij geven een significante en klinisch relevante verlenging van de slaapduur van 290 minuten voor behandeling tot respectievelijk 418 en 408 minuten tijdens de behandeling.

Overkoepelende conclusie farmacologisch

De negen geïncludeerde RCT's (totaal n = 649) tonen over het geheel genomen kleine of afwezige effecten van farmacologische interventies op slaap bij dementie. Melatonine en ramelteon laten geen klinisch relevante verbetering zien; trazodon toont een mogelijk klein voordeel bij kortdurend gebruik, en orexin receptor-antagonisten geven een lichte verbetering van objectieve slaapmaten. Alle middelen werden goed verdragen en er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is overwegend neutraal. Ramelteon en orexinereceptor-antagonisten zijn niet in Nederland beschikbaar. Deze zullen we daarom ook niet in de aanbevelingen opnemen. De studie met betrekking tot Trazodon laat een mogelijk zeer beperkt effect zien. Dit maakt dat er geen eenduidige voorkeur is voor een middel en dat een aanpak zoveel mogelijk gericht op de veroorzakende klachten het meest van belang is. Hierbij zijn er vele opties, waarbij het van belang is een middel met het minst bijwerkingen te kiezen, waarvoor hierboven enkele suggesties worden genoemd.

2. Niet-farmacologische interventies

Lichttherapie

Zes RCT's (Ancoli-Israel, 2003; Dowling, 2005; Fontana Gasio, 2003; Figueiro, 2019; Nowak, 2008; Sloane, 2015; n ≈ 320) onderzochten helder-lichtinterventies met een duur van twee tot elf weken. Er werd **geen klinisch relevante verbetering** van slaapkwaliteit gevonden; objectieve uitkomsten zoals totale slaaptijd en slaapefficiëntie veranderden minimaal. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld, en lichte klachten zoals hoofdpijn of oogirritatie kwamen zelden voor. De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is neutraal: lichttherapie lijkt veilig, maar levert geen verbetering van slaap bij mensen met dementie.

Fysieke activiteit

Twee RCT's (Richards, 2011; Suzuki, 2012; n ≈ 210) onderzochten lichamelijke trainingsprogramma's, waaronder wandeltraining, weerstandsoefeningen en functionele activiteitstraining. De effecten op slaap waren klein en wisselend, met beperkte veranderingen in slaapduur of efficiëntie. Er werden

geen bijwerkingen of valincidenten gemeld. De balans is neutraal: lichamelijke activiteit bevordert algemeen welzijn en functioneren, maar er is onvoldoende bewijs dat het de slaap verbetert.

Sociale activiteit

Twee RCT's (Richards, 2005; Richards, 2011; $n \approx 150$) onderzochten gestructureerde sociale of recreatieve programma's gericht op dagactivatie. De effecten op slaap waren gering; één studie liet een kleine verbetering van slaaptijd zien, terwijl de andere geen verschil rapporteerde. Geen bijwerkingen werden beschreven. De balans is neutraal: sociale activiteit kan zinvol zijn voor welzijn en stemming, maar niet als specifieke behandeling voor slaapproblemen.

Zorgverlener-gerichte interventies

Drie RCT's (McCurry, 2005; McCurry, 2011; Wilfling, 2023; $n = 77$) evalueerden scholing en begeleiding van verzorgenden gericht op slaapedrag en omgevingsaanpassingen. Er werden kleine, inconsistente verbeteringen in objectieve slaapmaten gevonden, zonder duidelijke effecten op agitatie of stemming. Er traden geen bijwerkingen op. De balans is neutraal tot licht gunstig vanwege educatieve en ondersteunende meerwaarde, maar zonder overtuigend effect op slaap. Mogelijk kunnen zorgverlener-gerichte interventies wel leiden tot meer zekerheid bij de zorgverleners hoe om te gaan met slaapproblemen en daarmee de belasting bij zorgverleners verminderen.

Multimodale interventies

Zeven RCT's (Alessi, 1999; Alessi, 2005; Li, 2009; McCurry, 2005; McCurry, 2011; Richards, 2011; Schnelle, 1999; $n \approx 590$) onderzochten gecombineerde programma's met meerdere componenten, zoals lichtblootstelling, beweging, educatie en slaap-hygiënemaatregelen. De resultaten toonden kleine, niet-klinisch relevante verbeteringen in slaapduur en efficiëntie, zonder aantoonbare invloed op gedrag, stemming of kwaliteit van leven. Er werden geen veiligheidsproblemen gerapporteerd. De balans is neutraal: multimodale programma's zijn uitvoerbaar en veilig, maar de klinische relevantie van het effect op slaap is gering.

Kortdurende interventies

Drie kleine RCT's (Ancoli-Israel, 2003; Harris, 2012; Hozumi, 1996; $n \approx 87$) onderzochten dagslaap-restrictie, langzame rugmassage en transcraniële elektrostimulatie. De effecten waren beperkt en onzeker, en slechts één studie gebruikte objectieve metingen. Geen bijwerkingen werden beschreven. De balans is onzeker: deze interventies lijken veilig, maar hun effectiviteit is niet aangetoond.

Overkoepelende conclusie niet-farmacologisch

Niet-farmacologische interventies laten kleine en inconsistente effecten zien op slaapkwaliteit en gedrag bij mensen met dementie. Alle interventies lijken veilig en uitvoerbaar, maar het bewijs voor effectiviteit is beperkt. Alle interventies zijn alleen onderzocht in de verpleeghuis setting, wat vertaling naar de patiënten met dementie in de thuissituatie moeilijk maakt. De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is neutraal tot onzeker. Deze interventies kunnen ondersteunend worden toegepast binnen een integrale, persoonsgerichte zorgbenadering, maar niet als bewezen effectieve behandeling van slaapproblemen bij dementie.

Kwaliteit van bewijs

1. Farmacologische interventies

De kwaliteit van bewijs voor farmacologische behandelingen is over het geheel genomen zeer laag. Voor alle onderzochte middelen wordt de bewijskracht beperkt door kleine steekproeven, korte behandelduur, heterogene meetmethoden en risico op bias.

Melatonine

Het bewijs voor melatonine is van zeer lage kwaliteit. De studies zijn klein, van korte duur en

methodologisch beperkt. De resultaten zijn inconsistent en tonen geen klinisch relevante verbetering in slaapduur of slaapefficiëntie. Ondanks het gunstige veiligheidsprofiel is de zekerheid over de effectiviteit zeer laag.

Trazodon

Het bewijs voor trazodon is van zeer lage kwaliteit. De conclusie berust op één kleine, kortdurende studie met beperkte precisie en onduidelijke reproduceerbaarheid. Er zijn aanwijzingen voor een lichte verbetering van objectieve slaapmaten, maar de betrouwbaarheid van dit effect is zeer beperkt.

Ramelteon

Het bewijs voor ramelteon is van zeer lage kwaliteit. Slechts één studie van beperkte omvang is beschikbaar, met onvolledige rapportage van uitkomstmaten. Er is geen aantoonbare verbetering van slaapkwaliteit. De zekerheid over effectiviteit is zeer laag, ondanks een goed veiligheidsprofiel.

Orexinreceptor-antagonisten (suvorexant, lemborexant)

Het bewijs voor orexinreceptor-antagonisten is van zeer lage kwaliteit. Hoewel beide studies methodologisch zorgvuldig waren, is de totale steekproefomvang klein en de behandelduur kort. De gevonden verbeteringen in slaap zijn klein en niet met zekerheid te interpreteren. Langetermijneffecten zijn onbekend.

Samenvattend farmacologisch

Voor alle onderzochte farmacologische interventies is de kwaliteit van bewijs zeer laag, wanneer beoordeeld op de cruciale uitkomstmaten. De resultaten zijn onzeker en niet consistent, met kleine of afwezige effecten op slaapkwaliteit. Hoewel de middelen over het algemeen veilig en goed verdraagbaar zijn, is het bewijs onvoldoende om effectiviteit met vertrouwen vast te stellen.

2. Niet-farmacologische interventies

Lichttherapie

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De onderzoeken waren klein, heterogeen in opzet en duur, en vaak niet geblindeerd. Verschillen in lichtintensiteit, duur en tijdstip van blootstelling droegen bij aan onzekerheid. De resultaten op slaapkwaliteit waren inconsistent en klinisch niet relevant.

Fysieke activiteit

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De studies verschilden sterk in type en intensiteit van beweging, gebruikten uiteenlopende meetinstrumenten en hadden beperkte steekproeven. De resultaten waren wisselend en onvoldoende betrouwbaar om een effect op slaap aan te tonen.

Sociale activiteit

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De interventies en uitkomstmaten varieerden sterk en de steekproeven waren klein. De meeste studies gebruikten subjectieve metingen zonder blinding, wat het risico op bias verhoogt. Er is onvoldoende zekerheid over het effect op slaap.

Zorgverlener-gerichte interventies

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De studies waren kleinschalig, niet geblindeerd en gebruikten hoofdzakelijk subjectieve metingen. De gevonden verbeteringen in slaap waren klein en niet reproduceerbaar. Er is aanzienlijke onzekerheid over de betrouwbaarheid van de resultaten.

Multimodale interventies

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Hoewel meerdere studies beschikbaar zijn, beperken methodologische zwaktes, heterogeniteit van de interventies en onvolledige rapportage de zekerheid. De waargenomen effecten op slaap of gedrag zijn klein en niet klinisch relevant.

Kortdurende interventies

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De beschikbare onderzoeken waren klein, methodologisch zwak en rapporteerden onvoldoende gestandaardiseerde uitkomsten. De resultaten zijn onderling inconsistent en niet generaliseerbaar.

Samenvattend niet-farmacologisch

Voor alle niet-farmacologische interventies is de algehele kwaliteit van bewijs zeer laag. De belangrijkste beperkingen zijn kleine aantallen deelnemers, gebrek aan blindering, heterogene interventievormen en inconsistentie tussen studies. Hoewel de interventies veilig en uitvoerbaar lijken, is de zekerheid over hun effectiviteit zeer beperkt. Daarnaast is het de vraag hoe generaliseerbaar en uitvoerbaar het is in de thuissituatie, gezien al het onderzoek in verpleeghuissetting heeft plaats gevonden. Algemene slaap hygiëne adviezen kunnen als eerste stap ingezet worden. Een overzicht hiervan is te vinden in de V&VN-richtlijn [‘Zorg voor gezonde slaap en zorg bij slaapproblemen’](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De last van slaapproblemen bij dementie is voor patiënten en mantelzorgers vaak groot. Slaapproblemen zijn niet zelden reden voor opname in een instelling. Door de grote last kunnen patiënten en naasten soms bereid zijn om toch interventies te proberen, ook al is de kans op effectiviteit gering, met name wanneer ook de risico's klein zijn. Hierbij is samen beslissen met de mantelzorger en patiënt van groot belang

Kostenaspecten

Bij het cluster zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bekend over farmacologische of niet-farmacologische behandelingen van slaapproblemen bij dementie. De interventies leiden naar verwachting tot meer kosten dan de controlebehandeling, doordat zij additionele medicatie, hulpmiddelen (zoals lichtapparatuur) of personele inzet vereisen. Farmacologische interventies brengen daarnaast mogelijk extra kosten met zich mee voor monitoring van bijwerkingen of valincidenten, terwijl niet-farmacologische interventies vooral tijd en organisatiekosten vergen. Gezien de effectiviteit beperkt is, zal de kosteneffectiviteit vermoedelijk negatief uitvallen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventies leiden naar verwachting tot een mogelijke afname van gezondheidsgelijkheid. Niet-farmacologische interventies, zoals lichttherapie of multimodale programma's, vereisen vaak hulpmiddelen of intensieve begeleiding die niet overal beschikbaar of vergoed zijn. Dit kan vooral voor thuiswonende patiënten of mantelzorgers met beperkte financiële middelen of mobiliteit een belemmering vormen. Farmacologische interventies zijn doorgaans beter toegankelijk, maar kunnen bij sommige patiënten minder geschikt zijn vanwege comorbiditeit of polyfarmacie. De werkgroep acht deze mogelijke ongelijkheid aanvaardbaar, mits zorgverleners aandacht hebben voor gelijke toegang door het aanbieden van eenvoudige, laagdrempelige adviezen en ondersteuning van mantelzorgers in alle zorgsettings. Echter, gezien de afwezige effectiviteit is de werkgroep van mening dat deze middelen beter op andere gebieden kunnen worden ingezet.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventies lijken ethisch aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen aanwijzingen voor ethische bezwaren. Wel vraagt de inzet van slaapmedicatie bij kwetsbare ouderen om zorgvuldige afweging tussen mogelijke baten en risico's, en expliciete toestemming van patiënt of vertegenwoordiger. Niet-farmacologische interventies sluiten goed aan bij persoonsgerichte zorg en respect voor autonomie en levenskwaliteit. Vanuit het principe van niet schaden, is het hierbij wel

nadrukkelijk van belang om een behandeling zo kort mogelijk te houden en te staken indien er geen effect is.

Duurzaamheid

Bij de interventies spelen geen substantiële duurzaamheidsaspecten. Farmacologische behandelingen hebben een beperkte milieu-impact, maar langdurig gebruik van slaapmedicatie kan leiden tot restafval van geneesmiddelen. Niet-farmacologische interventies, zoals lichttherapie en bewegingsprogramma's, hebben een relatief lage milieubelasting en kunnen worden beschouwd als duurzamere alternatieven. In beide gevallen zijn de verschillen in milieu-impact verwaarloosbaar bij de huidige schaal van toepassing.

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven interventies varieert. Farmacologische behandelingen zijn over het algemeen haalbaar en maken al deel uit van de standaardzorg; voorschrijven en monitoren van bijwerkingen vereisen geen extra voorzieningen. Voor niet-farmacologische interventies, zoals lichttherapie, fysieke of multimodale programma's, voorziet de werkgroep praktische en organisatorische belemmeringen. Deze interventies vragen vaak om tijd, coördinatie, betrokkenheid van zorgpersoneel of mantelzorgers, en in sommige gevallen hulpmiddelen die niet overal beschikbaar of vergoed zijn. De uitvoerbaarheid is daardoor in de praktijk beperkt. Wanneer voldoende ondersteuning en middelen aanwezig zijn, acht het cluster implementatie echter goed mogelijk. Dit zal makkelijker zijn binnen zorginstellingen dan in de thuissituatie, wat vermoedelijk ook een van de redenen is dat deze interventies niet in de thuissituatie zijn onderzocht.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Zowel farmacologische als niet-farmacologische interventies hebben beperkt en onzeker bewijs, terwijl het risico op bijwerkingen bij medicatie reëel is. Daarom is gekozen voor een stapsgewijze aanpak, waarbij niet-farmacologische maatregelen de eerste keus zijn en kortdurende medicamenteuze behandeling alleen wordt toegepast bij ernstige klachten en na zorgvuldige afweging van risico's. Een zorgvuldige anamnese van de slaapproblemen vormt hierbij een essentieel uitgangspunt, waarbij actief gezocht dient te worden naar mogelijk onderliggende oorzaken, zoals depressieve symptomen, angst, psychotische verschijnselen, pijn, restless legs, REM-slaap stoornis, of somatische comorbiditeit zoals OSAS of hartfalen met orthopneu of nycturie. Indien dergelijke factoren worden geïdentificeerd, dient de behandeling primair hierop te worden gericht, aangezien gerichte therapie van onderliggende problematiek kan bijdragen aan verbetering van de slaapklachten.

Eindoordeel: Conditionele aanbeveling voor

Algemeen

- Behandel slaapstoornissen bij mensen met dementie stapsgewijs binnen een integrale benadering.
- Start met niet-farmacologische maatregelen gericht op een vast dag-nachtritme, voldoende lichtblootstelling, fysieke activiteit en optimale slaaphygiëne.
- Evaluer het effect van elke behandeling binnen enkele weken en staak bij uitblijven van klinisch relevant voordeel.

Niet- farmacologische behandeling

- Zorg voor ondersteuning van mantelzorgers en zorgverleners bij het realiseren van een rustige en veilige slaapomgeving.
- Zet fysieke en sociale activiteiten in ter bevordering van dagstructuur en algemeen functioneren, niet als op zichzelf staande behandeling van slaapstoornissen.

- Bied mantelzorg- en zorgverlenergerichte interventies aan ter ondersteuning en educatie, maar niet primair voor verbetering van slaap.
- Pas interventies zoals lichttherapie, massage of transcraniële stimulatie niet toe in de thuissituatie, buiten onderzoeksverband.

Farmacologische behandeling

- Pas farmacologische behandeling alleen toe bij ernstige slaapstoornissen of duidelijke lijdensdruk wanneer niet-farmacologische interventies onvoldoende effect hebben gehad.
- Schrijf geen melatonine voor als behandeling bij slaapstoornissen bij mensen met dementie.
- Gebruik andere slaapmiddelen niet routinematig.
- Overweeg alleen bij aanhoudende ernstige slaapstoornissen kortdurend een farmacologische behandeling. Kies een middel op basis van de aard van de slaapstoornissen en het bijwerkingen profiel.
- Monitor het gebruik zorgvuldig op bijwerkingen (met name sedatie, vallen) en geneesmiddelinteracties.
- Staak farmacologische behandeling bij uitblijven van aantoonbaar voordeel of bij het optreden van bijwerkingen.
- Vermijd slaapmedicatie bij patiënten met verhoogd valrisico of bij eerder opgetreden sedatieve bijwerkingen.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

1. Wat is de effectiviteit van mirtazapine op slaapproblemen bij dementie?
2. Wat is de effectiviteit van antipsychotica als quetiapine/haldol/risperidon op slaapproblemen bij dementie

Literatuur

Boeve BF. Update on the Diagnosis and Management of Sleep Disturbances in Dementia. *Sleep Med Clin.* 2008 Sep;3(3):347-360. doi: 10.1016/j.jsmc.2008.04.010. PMID: 21915174; PMCID: PMC3170725.

Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging.* 2010 Mar;14(3):212-7. doi: 10.1007/s12603-010-0052-7. PMID: 20191256.

Huo S, Cheng L, Li S, Xu F. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2022 Feb;12(2):e2488. doi: 10.1002/brb3.2488. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041261; PMCID: PMC8865158.

McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 15;11(11):CD009178. doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub4. PMID: 33189083; PMCID: PMC8094738.

Petrovsky DV, McPhillips MV, Li J, Brody A, Caffee L, Hodgson NA. Sleep disruption and quality of life in persons with dementia: A state-of-the-art review. *Geriatr Nurs.* 2018 Nov;39(6):640-645. doi: 10.1016/j.gerinurse.2018.04.014. Epub 2018 May 24. PMID: 29803606; PMCID: PMC6252149.

- Rose KM, & Lorenz R. Sleep Disturbances in Dementia: What They Are and What To Do. *Journal of Gerontological Nursing*. 2010;36(5): 9–14. <https://doi.org/10.3928/00989134-20100330-05> (Original work published May 1, 2010)
- Wilfling D, Calo S, Dichter MN, Meyer G, Möhler R, Köpke S. Non-pharmacological interventions for sleep disturbances in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 3;1(1):CD011881. doi: 10.1002/14651858.CD011881.pub2. PMID: 36594432; PMCID: PMC9808594.