Richtlijn
Diagnostiek van Dementie in de Huisartsenpraktijk

Differentiaal diagnose en technische onderzoeken

Dr. Thomas Stulens

Katholieke Universiteit Leuven

In samenwerking met Dr. Sicco Bakker, Dr. Marlies de Brandt, Dr. Steven Flerackers

Promotor: Prof. Dr. Jan De Lepeleire, Katholieke Universiteit Leuven

Co-promotoren: Dhr. Jurn Verschraegen, Expertise Centrum Dementie

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018-2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Nota van de Promotor aan de lectoren

Geachte collega,

Deze thesis is een onderdeel van een groter project waar vier HAIO's, onder supervisie van mezelf en met de steun van het Expertisecentrum Dementie en Domus Medica, de literatuur hebben nagekeken om een antwoord te formuleren op klinisch relevante vragen rond de diagnose van dementie.

In deze thesis ziet u uiteindelijk maar een fractie van het geleverde werk. De studenten hebben naast hun eigen focus, ook voorstellen ontwikkeld voor de aanbeveling alsook een toetsing uitgevoerd bij experten. Het finale resultaat werd ingediend bij CEBAM ter validering. In hun vergadering van april 2019 werd beslist dat er majeure aanpassingen moeten gebeuren aan het geheel, maar dat dit binnen de zes maanden mag/kan gebeuren. De HAIO's hebben zich geëngageerd om dit nog te doen, ook als dit voor hun thesis geen noodzaak (meer) is.

Veel leesgenot en beste groeten,

Jan De Lepeleire, MD, PhD
Promotor

Abstract

INLEIDING: Het dementieplan Vlaanderen van 2010 en ook de update van 2016 benadrukken de rol van de huisarts in de vroegtijdige herkenning van signalen van dementie, de diagnose en zorgdiagnose, de behandeling en opvolging van de patiënt. Het doel van dit onderzoek is het opstellen van een praktijkrichtlijn voor huisartsen omtrent de diagnostiek van dementie. De differentiaal diagnose en de rol van technische onderzoeken worden hier expliciet toegelicht.

ONDERZOEKSVRAAG: Hoe maakt de huisarts het onderscheid met andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en welke ziektebeelden moeten in de differentiaal diagnostiek van dementie worden opgenomen? Welke technische onderzoeken hebben een plaats in de diagnostische evaluatie door de huisarts van een patiënt met het vermoeden van dementie?

METHODE: In september 2016 werd een auteursgroep samengesteld bestaande uit vier leden. De structuur en ontwikkeling van de praktijkrichtlijn zijn gebaseerd op de procedure voor de ontwikkeling van richtlijnen in de eerste lijn, uitgegeven door de werkgroep van *Evidence-Based Medicine* (EBM) practicenet. In de periode tussen september 2016 en mei 2017 werden de eerste zes stappen van de procedure doorlopen: de voorbereidende fase, het definiëren van de klinische vragen, het zoeken naar relevante richtlijnen, het screenen en beoordelen van de geselecteerde richtlijnen, het waarderen van de kernboodschappen van de geselecteerde richtlijnen op vlak van consistentie en toepasbaarheid en een toetsing hiervan aan de literatuur. In de periode tussen juli 2017 en maart 2018 werd stap zeven van de procedure voor de ontwikkeling van richtlijnen in de eerstelijnszorg doorlopen: het opstellen van een eerste versie van de richtlijn, inclusief de concrete aanbevelingen met een graad van aanbeveling. Voor de *good points of practice* werd de Delphi methode toegepast. Na twee lezingen door een lid van de werkgroep richtlijnen van Domus Medica en een stakeholdersmeeting werd de richtlijn in februari 2019 aan CEBAM bezorgd voor validatie.

RESULTATEN: Er wordt aanbevolen de differentiaal diagnose van dementie in de eerste plaats te maken op basis van een goede anamnese en klinisch onderzoek. De belangrijkste diagnoses waartussen men dient te differentiëren zijn een delirium, een depressie, milde cognitieve stoornissen, neveneffecten van toxische stoffen of geneesmiddelen, sensorische beperkingen en andere psychiatrische en neurologische aandoeningen. Overweeg om de volgende laboratoriumonderzoeken aan te vragen: WBC, RBC, Hb, Htc, thrombocyten, glucosegehalte, lever- en nierfunctie en TSH. De volgende laboratoriumonderzoeken zijn enkel aangewezen op basis van het klinisch beeld: de elektrolyten, foliumzuur, vitamine B6 en B12, HIV-antistoffen, syfilis-bloedtesten en een urineonderzoek. Structurele beeldvorming in de vorm van een CT of een MRI wordt minstens eenmaal aanbevolen bij de diagnostische evaluatie van dementie.

CONCLUSIE: Deze richtlijn heeft als doel de huisarts te ondersteunen bij de diagnostiek van dementie. Aangezien de behandeling, de ernst en de graad van urgentie sterk kan verschillen tussen de mogelijke differentiaaldiagnoses, is het van belang dat de huisarts hier tijdig een onderscheid tussen kan maken. Hiervoor zijn de anamnese en het klinisch onderzoek van cruciaal belang en kunnen bijkomend technische onderzoeken worden aangewend.

Lijst met afkortingen

6CIT: Six Item Cognitive Impairment Test

AD8: The Ascertain Dementia 8-item Informant Questionnaire

ADL: Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen

AMT: Abbreviated Mental Test

BPSD : Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

CAM: Confusion Assessment Method

CDT: Clock Drawing Test

CDR: Clinical Dementia Rating

CRA: Coördinerend en Raadgevend Arts

CT: Computed Tomografie

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FTD: Fronto-Temporale Dementie

GPCOG: General Practitioner assessment of Cognition

HB: Hemoglobinegehalte

HIV: Humaan Immunodeficiëntievirus

HTC: Hematocrietwaarde

I-ADL: Instrumentele Activiteiten in het Dagelijkse Leven

IQCODE: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

Mini-Cog: Mini-Cognitive testing (3min testing)

MIS: Memory Impairment Screening

MMSE: Mini Mental State Examination

MOC: Multidisciplinair Oncologisch Consult

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

NINCDS/ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NPI: Neuropsychiatric Inventory

OLD: Observatie Lijst voor vroege symptomen van Dementie

RBC: Rode bloedcellen

RCT: Randomized Controlled Trial

RIZIV: Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering

SKT: Short Cognitive Performance Test

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

TSH : Thyreoïdstimulerend hormoon

WBC : Witte bloedcellen

WHO: World Health Organisation

Lijst met tabellen en figuren

Tabel 1: Een vergelijking tussen de verschillende klinische kenmerken van een delirium, dementie en depressie

Tabel 2: Overzicht van de aanbevelingen van de richtlijnen betreffende de laboratoriumwaarden

Tabel 3: Vergelijking tussen terugbetalingsvoorwaarden (RIZIV) en de richtlijn diagnostiek van dementie

Tabel 4: Voorbeeld van opsplitsing in verschillende contactmomenten

Tabel 5: Auteursgroep

Tabel 6: Stakeholders

Tabel 7: Overzicht weerhouden richtlijnen

Tabel 8: Kwaliteit en graad van de aanbeveling

Figuur 1: Werkplan 2016 - 2019

Figuur 2: Gevolgde procedure bij de selectie van richtlijnen

Inhoudstafel

Inleiding 1
Onderwerp 2
Doel 2
Beoogde patiëntenpopulatie 2
Eindgebruikers van de richtlijn 2
Definities en begrippen 4
Klinische vragen 7
Differentiaal diagnose van dementie 8
Klinische vraag: hoe maakt de huisarts het onderscheid met andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en welke ziektebeelden moeten in de differentiaal diagnostiek van dementie worden opgenomen? 8
Technische onderzoeken 14
Klinische vraag: welke technische onderzoeken hebben een plaats in de diagnostische evaluatie door de huisarts van een patiënt met het vermoeden van dementie? 14
Samenvatting van de kernboodschappen 200
Randvoorwaarden 222
Terugbetalingsvoorwaarden met het oog op behandeling 222
Arbeidsintensiviteit 24
Toetselementen/ kwaliteitsindicatoren 25
Researchagenda 27
Totstandkoming 28
Auteurs 28
Panel stakeholders 29
Belangenverklaring 30
Methodologie 31
Situering 31
Selectie en beoordeling van richtlijnen en toetsing aan de literatuur 31
Formuleren van aanbevelingen en toekennen van een graad van aanbeveling 34
Peerreview en stakeholdersronde 37
Referenties 39
Appendix 43

Inleiding

Deze masterproef is een verderzetting van een onderzoek uit de pre-specialisatie Huisartsgeneeskunde in het academiejaar 2016-2017 aan de KU Leuven. De ontwikkeling van deze richtlijn gebeurde in samenwerking met de KU Leuven, het Expertisecentrum Dementie, Domus Medica en EBMpracticenet. Het is een gezamenlijk project met drie andere huisartsen-in-opleiding. Deze versie is een substractie van de individuele bijdrage, meer bepaald de uitwerking van de klinische vragen rond de differentiaal diagnose en de technische onderzoeken binnen het diagnostisch proces van dementie.

Aan de finale tekst werd samengewerkt met alle vier de auteurs. Grote delen van die gezamenlijke tekst zijn ook in deze aparte versie terug te vinden omdat dit de afzonderlijke aanbevelingen helpt te kaderen en een weergave is van een gezamenlijk schrijf-en denkproces over een periode van drie jaar. De structuur van deze masterproef is identiek aan die van de volledige richtlijn.

Het verloop van het ontwikkelingsproces van deze richtlijn over de voorbije drie jaar wordt in grote lijnen in onderstaand schema weergegeven. De details van deze uitwerking worden besproken in het hoofdstuk 'methodologie'.

Figuur 1: Werkplan 2016 - 2019



Onderwerp

De *World Health Organisation* (WHO) definieert dementie op de volgende manier: 'Dementie is een syndroom waarbij er een achteruitgang optreedt van het geheugen, het denken, het gedrag en de mogelijkheid tot het uitvoeren van de dagelijkse activiteiten (1). Deze richtlijn biedt een overzicht van de aanpak van dementie die, op basis van het best beschikbare wetenschappelijke bewijs, gevolgd dient te worden om de diagnose te stellen van dementie in de huisartsenpraktijk.

Doel

Het dementieplan Vlaanderen van 2010 en ook de update van 2016 benadrukken de rol van de huisarts in de vroegtijdige herkenning van signalen van dementie, de diagnose en zorgdiagnose, de behandeling en opvolging van de patiënt (2). Het doel van deze richtlijn is om de huisartsen een handvat te geven om deze rol als diagnosticus op te nemen.

Beoogde patiëntenpopulatie

Deze richtlijn legt de focus op dementie bij ouderen vanaf de leeftijd van 65 jaar. Over jongdementie, zijnde dementie waarbij de eerste symptomen zich manifesteren onder de leeftijd van 65 jaar, wordt in deze richtlijn geen uitspraak gedaan, gezien dit in de literatuur als een aparte pathologie wordt beschouwd en de aanpak hiervan dusdanig kan verschillen.

Eindgebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is gericht op de eerste lijn en dan voornamelijk op de rol van de huisarts. Naast de huisarts komen ook andere professionele zorgverleners zoals thuisverpleegkundigen, kinesitherapeuten en apothekers in aanraking met (het vermoeden van) dementie. Ook deze zorgverleners moeten dus op de hoogte zijn van de risicofactoren en rode vlaggen van dementie. Bij het vermoeden hiervan is doorverwijzing naar de huisarts immers nodig. Ook voor hen kan deze richtlijn een meerwaarde zijn (3).

Voor apothekers werd er reeds een pilootproject gestart om meer oog te hebben voor tekens van cognitief verval, dit in de vorm van het FAZODEM-project. Hierbij wordt er door middel van een uitgebreide informatiebrochure

gefocust op het tijdig herkennen van mogelijke signalen van dementie in de apotheek. Daarnaast kan er voor mantelzorgers info op maat aangereikt worden en dient dit project tevens voor het optimaliseren van het medicatiegebruik bij mensen met dementie (4). Dit project kan dus een voorbeeld zijn van een doorgeefluik naar deze richtlijn diagnostiek van dementie bij de huisarts eens deze signalen zijn opgemerkt.

Definities en begrippen

Cognitieve vragenlijsten

Cognitieve vragenlijsten zijn hulpmiddelen die geïncludeerd kunnen worden in de anamnese om de mate van cognitieve stoornissen te objectiveren. Afhankelijk van de opbouw en inhoud van deze vragenlijsten kunnen er verschillende cognitieve domeinen getest worden. Er wordt aangeraden met gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten te werken.

Comorbiditeit

Het tegelijkertijd voorkomen van twee of meerdere aandoeningen of stoornissen bij één persoon. Een voorbeeld hiervan is het gelijktijdig voorkomen van dementie en depressie bij een persoon.

Dementie

Dementie is een verzamelnaam voor een groep aandoeningen waarbij meerdere stoornissen in het cognitieve functioneren samen optreden. Cognitieve functies zijn onder meer: het geheugen, het leervermogen, het taalgebruik en het kunnen begrijpen en uitvoeren van complexe en dagelijkse handelingen. Doorgaans is dementie chronisch en progressief van karakter. Geheugenverlies staat meestal op de voorgrond, maar dat is niet bij alle vormen zo. De stemming, persoonlijkheid en het gedrag kunnen ook veranderen. Dementie wordt gedefinieerd wanneer de symptomen zich voor het eerst presenteren na de leeftijd van 65 jaar. Wanneer de symptomen zich voor het eerst presenteren onder de leeftijd van 65 jaar spreekt men van jongdementie (8). Dit wordt in de literatuur vaak als een aparte entiteit beschouwd en komt dusdanig niet verder aan bod in deze richtlijn.

Differentiële diagnose

Een differentiële diagnose is een lijst van mogelijke aandoeningen waaraan een bepaalde patiënt zou kunnen lijden, opgesteld op basis van de klachten en symptomen waar de patiënt zich op dat moment mee presenteert. Men maakt deze denkoefening om via verder onderzoek zich te richten op het

uitsluiten van mogelijke diagnoses op deze lijst tot men één diagnose kan bevestigen of meest waarschijnlijk achten.

Eerstelijnsgezondheidszorg - Eerstelijnspraktijk

Een "eerstelijnspraktijk" is een operationele eenheid, verantwoordelijk voor het aanbieden van laagdrempelige generalistische zorg op het vlak van gezondheid en/of welzijn, vanuit een interprofessionele benadering, op een toegankelijke, continue en kwaliteitsvolle wijze, gericht op de noden van de persoon en de populatie. De praktijk richt zich zowel op de ambulante bevolking als op personen die in een thuisvervangend milieu wonen (woon- en zorgcentrum, …).

Eerstelijnspraktijken kunnen monodisciplinair zijn, maar kunnen ook onder één dak functioneren als multidisciplinaire groepspraktijken of interprofessionele wijkgezondheidscentra. Een eerstelijnspraktijk kan ofwel een focus hebben op gezondheid (b.v. een groepspraktijk met een diëtiste en een eerstelijnspsycholoog) of een focus op welzijn (een CAW, een OCMW,…) of op beide (wijkgezondheidscentrum met een ingebouwde dienst maatschappelijk werk) (9).

Heteroanamnese

De heteroanamnese is een vraaggesprek dat gevoerd wordt met een persoon uit de omgeving van de patiënt (een mantelzorger, familielid, kennis, vertrouwenspersoon, vertegenwoordiger,...) al dan niet in het bijzijn van de patiënt, om aanvullende informatie te verkrijgen die van belang is voor de diagnostiek of het therapeutisch beleid. Een heteroanamnese vindt meestal plaats wanneer de patiënt zelf de arts niet of onvoldoende van deze informatie kan voorzien. Het kan hier gaan om kinderen, patiënten met een onvoldoende niveau van bewustzijn, patiënten met cognitieve stoornissen,...

Mantelzorg

Mantelzorg is de extra zorg die aan een zorgbehoevende persoon wordt gegeven door één of meerdere leden van zijn of haar directe omgeving, waarbij de zorgverlening voortvloeit uit de sociale relatie, buiten het kader van een hulpverlenend beroep of georganiseerd vrijwilligerswerk.

Mantelzorg is een zeer ruim begrip. Mantelzorgsituaties kunnen heel uiteenlopend zijn evenals de zorgvragen die erin gesteld worden. De definitie is een beschrijving van wat allemaal binnen dit ruime kader valt. Dit ruime kader heeft ook betrekking op de leeftijd. Mantelzorg is iets dat bij alle leeftijden past.

Mantelzorg kan met een verschillende intensiteit gebeuren. De centrale mantelzorger, de mantelzorger die de meeste taken opneemt, kan op een zeer intensieve manier de zorgen uitvoeren. Dit kan gaan tot een 24 uur op 24 aanwezigheid, zeven dagen op zeven. Daarnaast zijn er ook 'lichtere' vormen van mantelzorg. Het is ook mogelijk dat één en de dezelfde mantelzorger de zorg opneemt voor verschillende personen (10).

Rode vlaggen

Rode vlaggen zijn symptomen die kunnen wijzen op een mogelijk onderliggende pathologie. Veelgebruikte synoniemen voor deze term zijn 'vroegtijdige symptomen' of 'early onset symptoms'. Deze symptomen kunnen de aanleiding geven verder onderzoek naar mogelijke pathologie te starten. In het geval van dementie gaat dit vaak over veranderingen in het gedrag van de patiënt die worden opgemerkt door de omgeving of een zorgverlener.

Screening

Screening komt van het Engelse woord 'to screen', wat 'zeven' of 'ziften' betekent. Bij screening wordt op initiatief van de onderzoekers en met behulp van eenvoudige middelen een bevolkingsgroep getest. Dit gebeurt met de bedoeling een groep af te zonderen of te 'zeven' met zoveel mogelijk personen die de op te sporen determinant hebben.

Om vast te kunnen stellen of een screening verantwoord is, zijn door Wilson en Jungner in 1968 internationale criteria opgesteld. Daarnaast werd er in 2008 door de WHO een lijst met aanvullende criteria opgesteld. Uit beide lijsten blijkt dat een screening voor dementie niet aangewezen is. Dit onder meer vanwege het ontbreken van een gouden standaard voor de diagnostiek van dementie en het ontbreken van een algemeen aanvaarde behandelmethode (11).

Klinische vragen

Er worden zes klinische vragen opgesteld door de auteursgroep. Twee van de zes klinische vragen worden individueel door mij onderzocht:

- **Differentieel diagnose van dementie**
    - Hoe maakt de huisarts het onderscheid met andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en welke ziektebeelden moeten in de differentiaal diagnostiek van dementie worden opgenomen?
- **Technische onderzoeken**
    - Welke technische onderzoeken hebben een plaats in de diagnostische evaluatie door de huisarts van een patiënt met het vermoeden van dementie?

Differentieel diagnose van dementie

Klinische vraag: hoe maakt de huisarts het onderscheid met andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en welke ziektebeelden moeten in de differentiaal diagnostiek van dementie worden opgenomen?

Aanbeveling

Er wordt aanbevolen de differentiaal diagnose van dementie in de eerste plaats te maken op basis van een goede anamnese en klinisch onderzoek (GRADE 1B).

De belangrijkste diagnoses waartussen men dient te differentiëren zijn een delirium, een depressie, milde cognitieve stoornissen, neveneffecten van toxische stoffen of geneesmiddelen, sensorische beperkingen en andere psychiatrische en neurologische aandoeningen. Voorbeelden daarvan zijn psychotische aandoeningen, de ziekte van Parkinson, een subduraal hematoom, een CVA, normale druk hydrocefalie, een metabole stoornis en een infectie. (Good Point of Practice).

Toelichting

Bij iedere patiënt begint het onderzoek met een grondige anamnese en voert men een algemeen lichamelijk onderzoek uit (inclusief vitale parameters, onderzoek van hart, longen en abdomen), zo nodig aangevuld met een psychiatrisch en neurologisch onderzoek (14, 17). De aanbevelingen omtrent de cognitieve, neuropsychologische of (hetero)anamnestische testen en het gebruik van de technische onderzoeken worden elders in de richtlijn verder uitgewerkt en komen hier niet meer aan bod.

De belangrijkste aandoeningen waar bij een vermoeden van een dementieel syndroom klinisch-anamnestisch tussen moet worden gedifferentieerd zijn onderstaand samengevat.

- **Delirium**. Enkele kenmerken van een delirium zijn een verlies van aandacht (zowel aandacht richten als aandacht vasthouden) en bewustzijn, een plots begin en een wisselend verloop over de dag. Bij een vermoeden van een delirium kunnen specifieke vragenlijsten gebruikt worden om de diagnose te evalueren, zoals de *Confusion Assessment Method* (CAM) of de *Delirium Observatie Screening* (DOS) schaal (14, 18). Men moet een delirium beschouwen als een medische urgentie die is gerelateerd aan een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Bij een delirium moet men steeds onmiddellijk een onderliggende somatische oorzaak trachten op te sporen en te

behandelen. Men stelt geen nieuwe diagnose van dementie wanneer de patiënt in een delirante toestand verkeert (19).

- **Depressie**. Hier staat een gedaald stemmingsniveau en/of een anhedonie op de voorgrond. Andere symptomen die kunnen wijzen op een depressie zijn de aanwezigheid van schuldgevoelens, suïcidale ideatie en slaap- en eetstoornissen (19). Men kan gebruik maken van specifieke vragenlijsten, bijvoorbeeld de Geriatrische Depressie Schaal, om de diagnose te evalueren (14). Bij een depressie van een oudere patiënt kunnen cognitieve dysfuncties in die mate aanwezig zijn dat men het beeld makkelijk, doch foutief, zou kunnen toewijzen aan een dementie (20). Er kan een verlies zijn van de geheugenfunctie, maar stoornissen in oriëntatie, herkenning, taal en praxis ontbreken meestal (14). Anderzijds moet men echter steeds bedacht zijn op het feit dat bij mensen met een dementieel syndroom vaak depressieve klachten, angst en apathie kunnen voorkomen (19). Meer zelfs, depressie is een van de meest voorkomende gedragsstoornissen bij een persoon met dementie (20). Meer informatie over de diagnose en de behandeling van een depressie bij volwassenen en ouderen wordt teruggevonden in de desbetreffende richtlijn van Domus Medica uit 2016 (21).

- **Normale vergeetachtigheid.** Bij een normale vergeetachtigheid kunnen er subjectieve geheugenklachten aanwezig zijn, doch is er met objectieve testen geen cognitieve stoornis aantoonbaar.

- **Milde cognitieve stoornissen of *mild cognitive impairment* (MCI).** Bij een milde cognitieve stoornis daarentegen is er een objectiveerbare achteruitgang van een of meerdere domeinen van de cognitieve functies aanwezig maar is er geen impact op het dagelijks functioneren (22, 23). Jaarlijks zal ongeveer 10% van de patiënten met een MCI evolueren naar een dementie. Uiteindelijk zal meer dan 50% van de patiënten met een milde cognitieve stoornis later een dementie ontwikkelen (22). De diagnose wordt pas gesteld na het uitvoeren van uitgebreide neuropsychologische testen. Bovendien is het onduidelijk of het nuttig is dat de huisarts die diagnose stelt (14, 22).

- **Toxische stoffen of geneesmiddelen**. Bepaalde substanties kunnen een negatieve impact hebben op de cognitieve functies. Het is dus van belang om na te gaan of de patiënt recent is blootgesteld aan drugs, alcohol (Wernicke-Korsakoff syndroom) of toxische stoffen in de omgeving zoals solventen of brandstoffen. Ook medicatie kan leiden tot geheugenproblemen. Voorbeelden daarvan zijn benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, antihistaminica of andere geneesmiddelen met een anticholinergische (bij)werking (14, 24, 25).

- **Sensorische beperkingen**. Men moet bedacht zijn op de mogelijkheid van een verlies van zicht of gehoor. Deze beperkingen kunnen significant bijdragen tot een verlies van cognitieve functies (24).
- **Andere psychiatrische of neurologische aandoeningen.** De aanwezigheid van een psychose wordt best nagegaan. Ook de ziekte van Parkinson moet worden uitgesloten (14). Tekens voor die aandoening zijn bradykinesie, mentale en motorische rigiditeit, gangstoornissen en rusttremor (14). Afwijkingen in het neurologisch onderzoek kunnen dan weer doen denken aan een cerebrovasculair accident (CVA), een normale druk hydrocefalie, een hersentumor of een subduraal hematoom (14, 24). Het is van belang om na te gaan of de patiënt een recent trauma capitis heeft doorgemaakt en of er een voorgeschiedenis is van epilepsie (24). Tenslotte zijn metabole stoornissen (hypothyroïdie, vitamine B12 deficiëntie, nierfalen…) en infecties (syfilis, encefalitis…) nog mogelijke differentiële diagnoses.

Een onderscheid maken tussen een dementie, een delirium en een depressie bij ouderen is vaak een moeilijke opdracht. Het klinisch beeld van die aandoeningen kan namelijk gelijkenissen vertonen. Tabel 1 kan bij een twijfelachtig klinisch beeld dienen als houvast om te sturen naar een correcte diagnose.

Tabel 1. Een vergelijking tussen de verschillende klinische kenmerken van een delirium, dementie en depressie (28, 29)

Klinisch kenmerk	Delirium	Dementie	Depressie
Begin	Abrupt, acuut (in uren tot dagen)	Traag, sluipend, vaak laat herkend (in maanden tot jaren)	Variabel, meestal geleidelijk in enkele weken
Beloop	Diurne fluctuaties van de symptomen, meestal erger 's avonds of 's nachts	Chronisch progressief, geen diurn patroon	Variabel, meestal erger 's ochtends
Bewustzijn	Gedaald of hyperalert	Helder bewustzijn in het beginstadium	Ongestoord, helder
Aandacht	Aangetast, fluctuerend	Ongestoorde aandacht in het beginstadium	Kan gedaald zijn door interesseverlies
Oriëntatie	Meestal aangetast, fluctuerend	Kan gestoord zijn afhankelijk van subtype en ernst	Ongestoord, helder
Geheugen	Kortetermijngeheugen aangetast	Korte- en langetermijngeheugen aangetast	Selectief gestoord (door tekort aan aandacht, interesse of concentratie)
Denkproces	Incoherent, gedesorganiseerd	Verarmd, moeite met abstract begrip	Intact doch met een ondertoon van hopeloosheid en hulpeloosheid
Perceptie	Frequent vluchtige wanen of hallucinaties	Normale perceptie in het beginstadium	Normale perceptie (tenzij psychotische depressie)
Spraak	Incoherent	Fatische stoornissen, afhankelijk van ernst en subtype	Normale spraak doch kan vertraagd zijn
Psychomotoor gedrag	Variabel: hypokinesie, hyperkinesie, kan wisselen	Meestal normaal	Variabel
Beoordeling van cognitie	Snel afgeleid, maakt daardoor veel fouten	Heeft moeite om op een correct antwoord te komen	Fouten eerder door tekort aan motivatie, antwoordt vaak met 'ik weet het niet'

Men moet er echter op bedacht zijn dat die differentiaal diagnoses ook kunnen samengaan met een dementieel syndroom. Ze worden dan beschouwd als een comorbiditeit. Bovendien heeft meer dan 80% van de patiënten met de ziekte van Alzheimer ooit gedragssymptomen in de vorm van depressie, angst, agitatie of apathie (24).

Indien men op basis van de medische evaluatie besluit tot de diagnose van een dementieel syndroom is het vervolgens aangewezen om het subtype van de dementie vast te stellen. De belangrijkste subtypes zijn de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie, mengvormen en andere zeldzamere oorzaken van dementie zoals bijvoorbeeld Lewy-body dementie of fronto-temporale dementie (22).

Onderbouwing

In de geïncludeerde richtlijnen heerst een consensus dat de diagnose en differentieel diagnose van dementie in de eerste plaats een klinisch-anamnestische diagnose is. De toekenning van graad 1B berust op deze consensus van zowel de geïncludeerde richtlijnen alsook van de systematic reviews van bestaande richtlijnen (14, 22, 25-27). Uit de gegevens die werden weerhouden werd een duidelijk observationeel voordeel gezien in het opstellen van een differentieel diagnose op basis van clinico-anamnestische gegevens, doch zijn er geen goede RCT's voor handen die dit duidelijk kunnen objectiveren (26, 27).

Het is van groot belang om in een vroeg stadium te kunnen differentiëren tussen een dementie, een delier of een depressie. Het gaat over ernstige pathologie en de achteruitgang van de cognitieve functies heeft een gedetailleerde aanpak en een specifieke behandeling nodig (28). In de literatuur worden verschillende vergelijkende tabellen voorgesteld die kunnen dienen als hulpmiddel voor de clinicus (28, 29). Ze bieden een algemeen overzicht van enkele belangrijke klinische kenmerken en kunnen bij een twijfelachtig klinisch beeld dienen als houvast om te sturen naar een correcte diagnose. In tabel 1 worden de kernboodschappen samengebundeld. In de literatuur wordt tevens aangehaald dat een gestructureerde aanpak en een klinisch relevant denkkader kan helpen om complexe medische problemen op te lossen of te evalueren (18, 30).

De Hoge Gezondheidsraad van de Belgische federale overheid haalt enkele argumenten aan waarom een verdere diagnostische evaluatie en een differentiatie van het subtype van dementie aangewezen is (20):

- Een diagnostische evaluatie van het probleem kan de patiënt en de mantelzorgers tonen dat ze gehoord en erkend worden. Ze ervaren dat hun klachten serieus worden genomen.
- De prognose en behandeling variëren afhankelijk van het subtype van dementie.
- Sommige cognitieve stoornissen kunnen geïnduceerd zijn door behandelbare of modificeerbare condities.
- Het hebben van een volledige en juiste diagnose kan de patiënt, zijn familie en de zorgverleners een verbeterd inzicht geven in het probleem. Dat maakt het mogelijk om op een correcte manier om te gaan met de cognitieve achteruitgang, om op een realistische manier naar de toekomst te kijken en om de nodige follow-up te voorzien. Er ontstaat bovendien de mogelijkheid om reeds in een vroeg stadium met een interventie of behandeling te kunnen starten, met een verbetering van de kwaliteit van leven tot gevolg.

De niet-limitatieve lijst van differentiaal diagnoses zijn zowel gebaseerd op informatie uit de praktijkrichtlijnen als op het aanvullend literatuuronderzoek. Duidend kwalitatief diagnostisch onderzoek over de differentiaal diagnose van dementie werd echter niet teruggevonden, waardoor de aanbeveling door de auteursgroep wordt beschouwd als een Good Point of Practice.

Technische onderzoeken

Klinische vraag: welke technische onderzoeken hebben een plaats in de diagnostische evaluatie door de huisarts van een patiënt met het vermoeden van dementie?

Aanbeveling

Overweeg om de volgende laboratoriumonderzoeken aan te vragen binnen de diagnostiek van dementie in de eerste lijn: WBC, RBC, Hb, Htc, thrombocyten, glucosegehalte, lever- en nierfunctie, TSH. De volgende laboratoriumonderzoeken zijn enkel aangewezen op basis van het klinisch beeld: de elektrolyten, foliumzuur, vitamine B6 en B12, HIV-antistoffen, syfilis-bloedtesten en een urineonderzoek (GRADE 2C).

Structurele beeldvorming in de vorm van een CT of een MRI wordt minstens eenmaal aanbevolen bij de diagnostische evaluatie van dementie (GRADE 1B).

Toelichting

Het aandeel van de behandelbare, reversibele oorzaken bij een vermoeden van een dementieel syndroom wordt geschat op minder dan 1% van de gevallen (17, 19). Desondanks kunnen de technische onderzoeken zeker waardevol zijn. Eerst en vooral halen meerdere richtlijnen aan dat het opsporen van een behandelbare comorbiditeit de belangrijkste reden is voor het aanvragen van een onderzoek (22, 26, 47). Ten tweede kunnen factoren worden opgespoord die onbehandelbaar zijn, maar wel een impact kunnen hebben op de prognose of behandeling van het dementieel syndroom, zoals de graad van cerebrovasculaire schade (26). Ten derde kunnen de onderzoeken ook helpen bij de differentiatie van het subtype van dementie.

<u>Laboratoriumonderzoek</u>:

Het laboratoriumonderzoek helpt vooral bij het opsporen van comorbiditeiten alsook bij het uitsluiten van somatische pathologie die een verlies van cognitieve functies of een delier met zich mee kan brengen.

Het is aangewezen om elektrolytstoornissen op te sporen bij gastro-intestinale comorbiditeiten (o.a. braken, diarree) en bij gebruik van diuretica (14, 17). Het opsporen van vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie is nuttig bij de aanwezigheid van (voornamelijk macrocytaire) anemie, paresthesieën of ataxie. Vraag enkel HIV antistoffen en syfillis-bloedtesten aan bij patiënten met een voorgeschiedenis of een klinisch beeld dat de aanwezigheid van die aandoeningen suggereert (22, 23, 25). Een urineonderzoek is

aangewezen wanneer men de differentiaal diagnose van een (onvoldoende verklaard) delier vermoedt.

Beeldvorming:

De structurele beeldvorming kan helpen bij zowel het bevestigen of differentiëren van de verschillende subtypes van dementie als bij het uitsluiten van andere, potentieel behandelbare, oorzaken van het verlies van de cognitieve functies (23). Voorbeelden hiervan zijn een hersentumor, een subduraal hematoom en hydrocefalie. Het patroon en de mate van hersenatrofie wordt in kaart gebracht, waarbij extra aandacht wordt besteed aan de mediale temporale lob, waar vroegtijdige atrofie wordt gezien bij de ziekte van Alzheimer (47). Ook de aanwezigheid van concomitante cerebrovasculaire schade kan worden gevisualiseerd (47).

Maak een keuze tussen het gebruik van een CT of van een MRI van de hersenen op basis van onderstaande argumenten. Een MRI zou een betere sensitiviteit hebben zowel voor het opsporen van subtiele vasculaire aantasting zoals een klein of lacunair infarct, als voor het aantonen van andere specifieke aandoeningen. Voorbeelden daarvan zijn multiple sclerose, frontotemporale dementie, corticobasale degeneratie en een progressieve supranucleaire parese (23, 47). Ook wordt bij de keuze voor een MRI contact met ioniserende straling vermeden. De voornaamste nadelen van het gebruik van een MRI ten opzichte van een CT zijn de langere wachttijden, het claustrofobisch effect, de noodzakelijkheid om gedurende een lange periode stil te kunnen blijven liggen en de andere gekende contra-indicaties van een MRI. Indien men kiest voor een MRI, wordt het beste een standaard MRI protocol gebruikt met tenminste een coronaire T1 sequentie enerzijds en een axiale T2 of een 'fluid-attenuated inversion recovery' (FLAIR) -sequentie anderzijds. Het gebruik van contraststoffen is niet steeds nodig (23). Momenteel is er in België, volgens de conventietarieven van het RIZIV, weinig prijsverschil tussen een CT en een MRI van de hersenen (48). Onder andere door de hogere kostprijs/minuut van een MRI-toestel worden in de huidige praktijkvoering vaak extra supplementen aangerekend voor dit laatste onderzoek (gemiddeld tussen €30 en €35; 03/2018).

In sommige uitzonderlijke gevallen kan het aangewezen zijn om geen gebruik te maken van structurele beeldvorming, namelijk wanneer het door de clinicus onnodig wordt geacht om de beeldvorming aan te vragen. Dat kan bijvoorbeeld van toepassing zijn bij patiënten met een reeds vergevorderde dementie waarbij de diagnose van dementie duidelijk is (22, 25).

Onderbouwing

Laboratoriumonderzoek:

Er bestaat onvoldoende op evidentie gebaseerde data die het belang aantoont van specifieke laboratoriumtesten bij de evaluatie van een dementieel syndroom. Wel zijn de richtlijnen het erover eens dat die testen nuttig zijn om comorbiditeiten aan te tonen of uit te sluiten, zowel tijdens de initiële evaluatie als tijdens het verdere verloop van de aandoening (23). Bij het maken van die aanbevelingen baseerde men zich op consensusartikels of op een consensus van de auteurs. Vandaar dat ook de aanbeveling in deze richtlijn een zwakke graad van evidentie krijgt toegewezen, namelijk 2C. De aanbevelingen van de verschillende geïncludeerde richtlijnen worden overzichtelijk weergegeven in tabel 2 (appendix). Twee richtlijnen gingen niet dieper in op welke laboratoriumtesten moeten worden aangevraagd (47, 49). De overige richtlijnen hebben allen als aanbeveling om de witte bloedcellen, de rode bloedcellen, het hemoglobinegehalte, de hematocrietwaarde, de bloedplaatjes, het glucosegehalte, de leverfunctie, de nierfunctie en het thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) te bepalen.

Ook de bepaling van vitamine B12, foliumzuur en de elektrolyten (natrium, kalium, chloor en calcium) worden door alle richtlijnen, behalve de Nederlandse, aanbevolen. De NHG en de CBO beperken de bepaling van die laboratoriumtesten tot patiënten met bepaalde factoren die kunnen leiden tot afwijkingen in de betreffende bloedconcentraties, zoals elektrolytstoornissen bij gastro-intestinale comorbiditeiten of diureticagebruik (14, 17). Verder concluderen ze dat er momenteel geen evidentie bestaat voor het toedienen van vitamine B12 bij patiënten met dementie, zowel met als zonder een vitamine B12-deficiëntie. Ze hebben dan ook als aanbeveling om vitamine B12 en foliumzuur enkel te bepalen bij een patiënt met anemie, paresthesieën of ataxie (14). Dit kadert binnen het opsporen van comorbiditeiten of andere aandoeningen dan dementie. Ze baseren deze aanbeveling op een RCT van Ford (2010, n=299) (50), een Cochrane-review van Malouf (2003, 2 RCT's, n=42) (51) en een RCT van Aisen (2008, n=409) (52). Daarnaast toont ook een Cochrane-review van Balk et al uit het jaar 2007 dat er onvoldoende evidentie bestaat dat er een effect is van toediening van vitamine B6, B12 of foliumzuur, alleen of in combinatie, op de cognitieve functies in personen met normale of afwijkende cognitieve functies. Er werden 14 klinische studies geïncludeerd waarvan de meesten echter van lage kwaliteit en met gelimiteerde toepasbaarheid. De voornaamste tekortkomingen waren een laag aantal patiënten en heterogeniciteit in de eindpunten (53). Bijkomende klinische studies van goede kwaliteit en voldoende lange follow-up zijn nodig. De bepaling van serum homocysteïne

wordt niet meer aanbevolen wegens onvoldoende evidentie van het nut van een behandeling van een tekort aan homocysteïne (19).

Beeldvorming:

De meeste geïncludeerde richtlijnen halen aan dat een eenmalige evaluatie van de hersenen met behulp van structurele beeldvorming aangewezen is bij elke patiënt met een dementieel syndroom. De Canadese richtlijn daarentegen vermeldt dat de structurele beeldvorming in de vorm van een CT enkel is aangewezen indien de patiënt voldoet aan één van de voorwaarden die worden beschreven in een limitatieve lijst. Desalniettemin is ook in de Canadese richtlijn sprake van matige evidentie omtrent het gebruik van structurele beeldvorming om concomitante cerebrovasculaire schade op te sporen. Dit kan namelijk impact hebben op het beleid.

Een review uit het jaar 2014 toont een evidence-based analyse betreffende het gebruik van beeldvorming in de diagnostische evaluatie bij een dementieel syndroom (54). Ten eerste wordt het selectief aanvragen van structurele beeldvorming, zoals met behulp van de voorwaarden uit de Canadese richtlijnen, vergeleken met het systematisch aanwenden van structurele beeldvorming bij alle patiënten. Ze concluderen dat de voorspellende regels onvoldoende de afwijkingen kunnen voorspellen of de diagnose of behandeling kunnen beïnvloeden (lage graad van evidentie). Het nut van structurele beeldvorming is het grootst bij patiënten met een potentieel gemengd dementiesyndroom en bij patiënten waarbij na twee jaar nog onzekerheid blijft bestaan over het subtype van dementie. Het nut blijkt daarentegen laag bij patiënten die reeds enkele jaren worden opgevolgd waarbij klinisch de diagnose van de ziekte van Alzheimer werd gesteld (lage graad van evidentie) (54). Ten tweede wordt de vraag gesteld of men een CT of een MRI moet aanwenden indien structurele beeldvorming is geïndiceerd. Er blijken geen studies te bestaan die daar direct een conclusief antwoord op hebben geformuleerd (54). Wel wordt verwezen naar een andere review van Beynon et al. die we ook hebben teruggevonden bij onze literatuurstudie. Daar wordt nagegaan of een MRI beter is dan een CT om een vasculaire component van dementie te detecteren (55). Het is reeds aangetoond dat de wittestofletsels gecorreleerd zijn aan het risico op dementie en aan een verlies van cognitieve functies. Dat geldt voor klinisch onopgemerkte vasculaire schade alsook voor grotere infarcten (14). Beynon et al. stellen vast dat een MRI een hogere sensitiviteit en lagere specificiteit heeft dan een CT voor zes van de zeven bestudeerde vasculaire veranderingen, namelijk respectievelijk 95% en 26% voor MRI ten opzichte van 71% en 55% voor CT. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breed en ze concluderen dat op basis van de huidige data onvoldoende evidentie is om aan te tonen dat een MRI beter is dan een CT om cerebrovasculaire veranderingen aan te tonen (55). Een derde review, gepubliceerd in het jaar

2014, gaat dieper in op de kosteneffectiviteit van het gebruik van structurele beeldvorming bij patiënten met dementie (56). Er is een model ontwikkeld dat de twee strategieën vergelijkt: selectief beeldvorming maken op basis van de Canadese richtlijn versus systematisch beeldvorming aanvragen bij alle patiënten. Ook vergelijkt men het gebruik van een CT met het gebruik van een MRI. Ze stellen de meest effectieve en minst dure strategie voor: selectief beeldvorming maken met behulp van de Canadese richtlijnen door eerst gebruik te maken van een CT. Indien een ruimte-innemend proces wordt vermoed, zoals bij een tumor, kan men vervolgens een MRI aanwenden (56). Er worden echter enkele belangrijke beperkingen bij de interpretatie van de data aangehaald. Zo is er geen eenvoudige toepasbare gouden standaard voor het stellen van de diagnose dementie. Ook wordt geen rekening gehouden met de waarde die de artsen of patiënten geven aan het hebben van diagnostische informatie indien er geen effectieve behandeling bestaat voor de aandoening. Gezien de uitdagingen bij de interpretatie van de data, biedt de review geen definitieve antwoorden op de onderzoeksvragen maar kan het model eerder dienen als een kader om de twijfel van de evidentie te ondersteunen (56).

De ziekte van Alzheimer wordt gerelateerd aan atrofie van de hippocampus. Deze atrofie kan tegenwoordig worden gevisualiseerd zowel door een MRI als een CT van de hersenen en levert een specificiteit en sensitiviteit op tussen de 80 en 90% in de meeste studies (23). Er bestaan momenteel nog onvoldoende kwaliteitsvolle studies die de waarde van het vaststellen van hippocampale atrofie bij het diagnostisch proces bij dementie kunnen vaststellen.

Zoals we ook terugvinden in de verschillende richtlijnen, kunnen we concluderen dat men ofwel een CT ofwel een MRI kan gebruiken, maar dat een MRI indien mogelijk de voorkeur geniet (22, 23, 25, 57). Er is momenteel echter onvoldoende evidentie om een onderscheid te maken tussen de indicaties van een CT met die van een MRI. Zoals hierboven reeds aangehaald zou een MRI wel een betere sensitiviteit hebben, zowel voor het opsporen van subtiele vasculaire aantasting zoals een klein of lacunair infarct, als voor het aantonen van andere specifieke aandoeningen. De voornaamste nadelen van het gebruik van een MRI ten opzichte van een CT zijn het claustrofobisch effect en de gekende contra-indicaties van een MRI.

Er bestaat momenteel discussie of het gebruik van structurele beeldvorming kadert binnen de eerste- of tweedelijnszorg. Volgens de richtlijn uit het Verenigd Koninkrijk is het aangewezen om specialistisch advies te verwerven bij het interpreteren van de resultaten van structurele beeldvorming bij patiënten met een verlies van cognitieve functies (22). Zoals elders in deze richtlijn wordt beschreven, gebeurt ook de subtypering van het type dementie het beste door de specialist. Hierbij kunnen onder andere zowel structurele als functionele beeldvorming worden aangewend. Op basis van

die argumenten lijkt het aannemelijk dat de specialist de aanvraag van beeldvorming opstelt. Een tegenargument is dat indien de huisarts de beeldvorming aanvraagt, de resultaten hiervan meestal gekend zullen zijn op het moment dat de patiënt zich presenteert bij de tweedelijnsarts. Het diagnostisch proces gaat hierdoor sneller vooruit.

De aanbeveling om bij de diagnostische evaluatie van dementie minstens eenmaal gebruik te maken van structurele beeldvorming in de vorm van een CT of een MRI kreeg op basis van bovenstaand literatuuronderzoek een GRADE 1B toegekend. Het is dus een sterke aanbeveling met een matig niveau van bewijskracht. Zowel in de literatuur als in de richtlijnen wordt het nut en het voordeel van het gebruik van beeldvorming aangehaald: het kan helpen bij het differentiëren tussen de verschillende subtypes van dementie en zeldzame en potentieel behandelbare aandoeningen kunnen worden opgespoord (10% behandelbaar, 1% (gedeeltelijk) reversibel). De evidence-based analyses uit de literatuur hebben echter enkele belangrijke beperkingen zoals de grote heterogeniciteit bij het inschatten van de diagnostische accuraatheid. Dit maakt het moeilijk om statistisch waardevolle cijfers te produceren. De EFNS richtlijn geeft de aanbeveling omtrent het gebruik van structurele beeldvorming bij dementie eveneens een B als GRADE (23).

Samenvatting van de kernboodschappen

Hier volgen alle klinische vragen en bijbehorende aanbevelingen, opgesteld door de volledige auteursgroep:

1. **Wat zijn voor de huisarts signalen, rode vlaggen en symptomen die doen denken aan een cognitieve stoornis?**

    - Er wordt gesuggereerd te letten op nieuw ontstane cognitieve problemen, psychologisch/psychiatrische problemen, stoornissen in de motoriek en ontmaskerende gebeurtenissen. **Good Point of Practice**

2. **Hoe maakt de huisarts het onderscheid met andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en welke ziektebeelden moeten in de differentiaal diagnostiek van dementie worden opgenomen?**

    - Er wordt aanbevolen de differentiaal diagnose van dementie in de eerste plaats te maken op basis van een goede anamnese en klinisch onderzoek. **GRADE 1B**

    - De belangrijkste diagnoses waartussen men dient te differentiëren zijn een delirium, een depressie, milde cognitieve stoornissen, neveneffecten van toxische stoffen of geneesmiddelen, sensorische beperkingen en andere psychiatrische en neurologische aandoeningen. Voorbeelden daarvan zijn psychotische aandoeningen, de ziekte van Parkinson, een subduraal hematoom, een CVA, normale druk hydrocefalie, een metabole stoornis en een infectie. **Good Point of Practice**

3. **Waaruit bestaat de anamnese door de huisarts bij het vermoeden van dementie?**

    - De klachten van de patiënt worden duidelijk in kaart gebracht en de zelfredzaamheid van de patiënt kan getoetst worden door de ADL en I-ADL na te gaan. Daarnaast bevraagt men relevante comorbiditeiten, de eigen en de familiale voorgeschiedenis, de leefstijl en het medicatiegebruik. **(Good Point of Practice)**

    - Overweeg een cognitieve test te gebruiken ter objectivering van de mogelijke cognitieve stoornis. De MMSE is hiervoor in Vlaanderen de meest gebruikte cognitieve test maar andere testen zoals de GPCOG, MiniCog en de MIS hebben op het vlak van bewijskracht en toepasbaarheid een beter profiel. **GRADE 2B**

4. **Wat is de bijdrage van de heteroanamnese door de huisarts bij het vermoeden van dementie?**

    - Door een heteroanamnese af te nemen bij mantelzorgers, vertrouwenspersoon of familieleden van de patiënt dient de huisarts informatie te bekomen rond (gedrags)symptomen en zelfredzaamheid, hetgeen door de patiënt zelf niet altijd makkelijk in te schatten is. **Good Point of Practice**

    - De heteroanamnese kan men ondersteunen met een objectiverende vragenlijst zoals de AD8 of IQCODE. **GRADE 2B**

5. **Welke technische onderzoeken hebben een plaats in de diagnostische evaluatie door de huisarts van een patiënt met het vermoeden van dementie?**

    - Overweeg om de volgende laboratoriumonderzoeken aan te vragen binnen de diagnostiek van dementie in de eerste lijn: WBC, RBC, Hb, Htc, thrombocyten, glucosegehalte, lever- en nierfunctie, TSH. De volgende laboratoriumonderzoeken zijn enkel aangewezen op basis van het klinisch beeld: de elektrolyten, foliumzuur, vitamine B6 en B12, HIV-antistoffen, syfilis-bloedtesten en een urineonderzoek. **GRADE 2C**

    - Structurele beeldvorming in de vorm van een CT of een MRI wordt minstens eenmaal aanbevolen bij de diagnostische evaluatie van dementie. **GRADE 1B**

6. **Wanneer en met welk doel verwijst de huisarts door naar de tweede lijn?**

    - De huisarts is in staat de syndroomdiagnose van dementie te stellen maar er wordt aanbevolen door te verwijzen naar de tweede lijn voor een subtypering binnen het dementieel syndroom of met een andere specifieke vraag zoals controle van de rijgeschiktheid, nazicht van een atypische presentatie, twijfel rond de syndroomdiagnose,….**GRADE 1C**

Randvoorwaarden

Terugbetalingsvoorwaarden met het oog op behandeling

Hoewel deze richtlijn draait om de diagnostiek van dementie in de huisartsenpraktijk, dient er rekening gehouden te worden met de nationale terugbetalingsvoorwaarden van de behandeling van dementie, opgesteld door het RIZIV. Volgens het BCFI, geconsulteerd december 2017, zijn er twee categorieën van geneesmiddelen die aangewend worden bij Alzheimerdementie:

- Cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine, rivastigmine): lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer
- Memantine: matig ernstige en ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer

De terugbetalingsvoorwaarden volgens het RIZIV en andere overheidsinstellingen voor deze twee categorieën van geneesmiddelen staan in onderstaande tabel weergegeven. Wij maken daarbij een vergelijking met de aanbevelingen vanuit deze richtlijn. Wij vragen op te merken dat er enkele belangrijke contradicties bestaan tussen de aanbevelingen in deze richtlijn en de voorwaarden gesteld door het RIZIV.

Een gelijkaardige bedenking kan gemaakt worden rond de voorwaarden van het RIZIV voor patiënten in een RVT om in aanmerking te komen voor een D-forfait. Hierbij dient ook de diagnose van dementie gesteld te worden door een geneesheer-specialist (neuroloog, psychiater of geriater) en mag de diagnose niet enkel door de huisarts gesteld worden.

Tabel 3: Vergelijking tussen terugbetalingsvoorwaarden (RIZIV) en de richtlijn diagnostiek van dementie

Terugbetalingsvoorwaarden (RIZIV) voor memantine en cholinesterase-inhibitoren	**Richtlijn diagnostiek van dementie**
Voorwaarden betreffende de diagnose bevestigd door een psychiater, een neuropsychiater, een internist-geriater , een geriater of een neuroloog, op basis van de DSM-IV criteria (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4de uitgave)	De huisarts is in staat is de syndroomdiagnose van dementie te stellen maar er wordt aanbevolen door te verwijzen naar de tweede lijn voor een subtypering binnen het dementieel syndroom of met een andere specifieke vraag zoals controle van de rijgeschiktheid, nazicht van een atypische presentatie,... (GRADE 1B)

Cholinesterase-inhibitoren: Voorwaarden betreffende het behalen van een MMSE-score hoger of gelijk aan 10 (Mini Mental State Examination), met, wanneer de MMSE-score hoger is dan 24, bevestiging van de diagnose door het toepassen van aangepaste, gevalideerde en gestandardiseerde neuropsychologische evaluaties, uitgevoerd door professionelen deskundig in het domein van de neuropsychologie. **Memantine: voorwaarden betreffende het behalen van een MMSE-score lager dan 15 en hoger of gelijk aan 10**	De MMSE is in Vlaanderen de meest gebruikte cognitieve test maar andere testen zoals de GPCOG, MiniCog en de MIS hebben op het vlak van bewijskracht en toepasbaarheid een beter profiel. Er wordt gesuggereerd deze testen te gebruiken als ondersteuning in de anamnese bij een vermoeden van een dementieel syndroom. (GRADE 2B)
Voorwaarden betreffende de afwezigheid van andere pathologieën als oorzaak van dementie, bevestigd door beeldvormingstechnieken van de hersenen, aangetoond door computergestuurde tomografie, of door magnetische resonantie;	Structurele beeldvorming in de vorm van een CT of een MRI wordt minstens eenmaal aanbevolen bij de diagnostische evaluatie van dementie. Er bestaat momenteel nog discussie of dit binnen de eerste- of tweedelijnszorg kadert. (GRADE 2B)
Voorwaarden betreffende de voorafgaande uitvoering van een functionele evaluatie van de betrokken patiënt, waaronder minstens een basale ADL (Activities of Daily Living) door gebruik te maken van de 6 items van de Katz-schaal, een instrumentele ADL door gebruik te maken van de 9 punten van de Lawton-schaal, evenals een gedragsobservatie met een Global Deterioration Scale en een schaal van gedragsstoornis (NPI-Q of NeuroPsychiatric Inventory Questionaire);	Er bestaat een belangrijke plaats voor de heteroanamnese in het diagnostisch proces van dementie. Zo kan de heteroanamnese belangrijke informatie opleveren op het vlak van gedragssymptomen en zelfredzaamheid. Er ontbreekt echter voldoende evidence voor het gebruik van een specifieke heteroanamnestische vragenlijst om het dementieel syndroom zelf vast te stellen. Er wordt dus gesuggereerd een grondige heteroanamnese uit te voeren, al dan niet ondersteund door een vragenlijst. (GRADE 2B)
Voorwaarden betreffende de voorafgaande uitvoering van een voorstel van een multidisciplinaire structuur van zorgen en van ondersteuning van de omgeving van de betrokken patiënt, met name volgens de behoeften die zijn vastgesteld bij de	/

functionele evaluatie waarvan in vorige alinea sprake, en volgens de specifieke behoeften wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd en wanneer hij wordt opgenomen in een verzorgingsinstelling, met betrokkenheid van de behandelende huisarts en de specialist zoals vermeld in het eerste punt hierboven.	

Arbeidsintensiviteit

In de Nederlandse richtlijn voor dementie wordt de diagnostiek verdeeld over meerdere consulten (14). In onderstaande tabel wordt een voorbeeld van een opsplitsing in verschillende contactmomenten weergegeven zoals beschreven in de NHG-standaard. Verschillen met de Belgische context vinden we onder andere in het feit dat de bloedafname vaak niet in het kabinet van de huisarts plaatsvindt, er andere vragenlijsten worden gesuggereerd dan in deze richtlijn aangehaald werden en er geen tijd is voorzien voor de beeldvorming die in deze richtlijn ook aangeraden wordt in de eerste lijn.

Naast deze verschillen lijkt het echter een goede aanpak de diagnostiek te verdelen over meerdere contactmomenten met het oog op de draagkracht van de patiënt en rekening te houden met de duur van een gemiddeld consult bij de huisarts. Het is weinig haalbaar en niet wenselijk het hele diagnostisch proces te doorlopen in één contactmoment. De informatie voor de patiënt en zijn omgeving verdelen over verscheidene contactmomenten geeft het voordeel dat tijd gegeven wordt de informatie te verwerken en er ruimte is voor de beleving van de patiënt. Daarbij lijkt het ook interessant regelmatig herevaluatiemomenten te voorzien om de progressie van de ziekte en zijn symptomatologie op te volgen en op die manier tijdig aanpassingen te kunnen voorzien met het oog op behandeling en een mogelijk zorgplan.

Tabel 4: voorbeeld van opsplitsing in verschillende contactmomenten, NHG 2016 (14)

	Actie
1e consult	Anamnese. Formulier voor bloedonderzoek meegeven.
2e of meerdere consult(en)	Lichamelijk onderzoek Heteroanamnese MMSE en kloktekentest. Op indicatie: NPI-(probleemgedrag), GDS- (depressie) of (I)ADL-vragenlijst
Evaluatie	Indien van toepassing: overleg HA, wijkverpleegkundige, of andere betrokken hulpverleners (bv. thuiszorg, maatschappelijk werk, psycholoog, specialist)

Toetselementen/ kwaliteitsindicatoren

Met de ontwikkeling van deze richtlijn omtrent de diagnostiek van dementie zou het mogelijk moeten zijn indicatoren en toetselementen te ontwikkelen die de kwaliteit van deze diagnostiek kunnen evalueren. Deze kunnen ook richtinggevend zijn bij de herevaluatie van deze richtlijn, vijf jaar na publicatie. Tot op heden bestaan er nog geen kwaliteitsindicatoren die deze evaluatie zouden kunnen mogelijk maken.

Een kleinschalig onderzoek uit 2011 aan de KULeuven onderzocht de toepasbaarheid van de Nederlandse kwaliteitsindicatoren, aangevuld met enkele kwaliteitsindicatoren uit internationale literatuur, in de Vlaamse context (59). Een oplijsting van deze indicatoren staat hieronder vermeld.

- Percentage patiënten waarbij ALS er sprake is van signalen die kunnen wijzen op dementie1 , er diagnostiek wordt ingezet (of verwezen wordt voor diagnostiek).
- Percentage patiënten waarbij ALS er diagnostiek bij verdenking op dementie wordt uitgevoerd, het onderzoek de volgende delen bevat:
- Heteroanamnese met aandacht voor cognitieve/diagnostische aspecten
- Algemeen lichamelijk onderzoek (pols, bloeddruk, gewicht, hart, longen, buik)
- Screenend neurologisch onderzoek - Bloedonderzoek (ten minste HB, Ht, MCV, BSE, glucose, TSH en kreatinine)
- Screenende cognitieve test (vb. Mini Mental State Examination (MMSE), OLD-Scale)
- Screening psychiatrische problematiek
- Zorgdiagnostiek bij de patiënt (eventueel met behulp van een gevalideerde vragenlijst)
- Zorgdiagnostiek bij de mantelzorger (eventueel met behulp van een gevalideerde vragenlijst)
- Percentage patiënten waarbij ALS de diagnose dementie is gesteld, de patiënt aan alle onderstaande criteria (DSM IV) voldoet:
- Geheugenstoornissen (met voorbeeld)
- Een of meer andere cognitieve stoornissen

- Stoornissen hebben een duidelijke negatieve invloed op het dagelijks functioneren
- Stoornissen zijn niet het gevolg van een delier
- Percentage patiënten waarbij ALS de diagnose dementie niet met voldoende zekerheid kan worden gesteld of uitgesloten, er verwijzing plaatsvindt.

Een bevraging van 17 huisartsen en 20 CRA's achtte deze kwaliteitsindicatoren nog weinig toepasbaar zijn vanwege het ontbreken van een richtlijn en het gebrek aan implementatie in het EMD. Dit zou een inspanning vergen van de artsen, die systematisch gecodeerd dienen te registreren, en anderzijds een implementatie in de medische software. Het onderzoek suggereert de ontwikkeling van een 'protocolscherm dementie' waarin de kwaliteitsindicatoren worden geïntegreerd, zodat ze op een eenvoudige manier kunnen gecontroleerd worden. Vanuit deze richtlijn wordt er daarnaast ook om een nieuw onderzoek gevraagd rond de inhoud van deze kwaliteitsindicatoren, liefst afgestemd op de inhoud van deze richtlijn. Het zou ideaal zijn moest deze kwaliteitsverbeterende toetsing op punt staan tegen de herevaluatie van de richtlijn na 5 jaar.

Researchagenda

Er is duidelijk een nood aan bijkomend onderzoek omtrent het diagnostisch proces van dementie in de eerstelijnszorg. Er wordt hier een opsomming gemaakt van enkele belangrijke domeinen die bijkomende aandacht nodig hebben.

- Van de verschillende cognitieve testen worden de GPCOG, de MIS en de Mini-Cog naar voor geschoven als voorkeurstest voor de huisarts. Deze testen missen echter de ervaring en expertise die de artsen hebben opgebouwd met de MMSE. Er wordt dan ook gewezen op het belang van praktijkgerichte interventietrials om de effecten en toepasbaarheid van deze testen beter te evalueren.
- Voor de heteroanamnestische testen als de AD8 bestaan er meestal onvoldoende of soms zelfs tegenstrijdige gegevens met betrekking tot hun diagnostische waarde en accuraatheid. Wij suggereren dat het ontwikkelen van een gevalideerde heteroanamnestische test in de toekomst nuttig kan zijn voor de diagnostiek van dementie.
- Voor de volgende testen is er nood aan een gevalideerde Nederlandstalige versie: AD8, GPCOG, MIS en de Mini-Cog.
- Is het nuttig om een regionaal zorgpad te ontwikkelen om de samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg te verbeteren? Hoe zou men dat dan uitwerken? (Bvb: Er bestaat discussie of het beeldvormingsonderzoek thuis hoort in de eerste- of in de tweedelijnszorg.)
- Er kan worden gezocht naar methoden om huisartsen de initiële symptomen van een dementieel syndroom tijdig te leren herkennen en de differentiaal diagnose verder uit te werken.
- Er moet een gestructureerde en op evidence gebaseerde aanpak worden uitgewerkt, eventueel in de vorm van een nieuwe praktijkrichtlijn, om een kwaliteitsvolle follow-up en behandeling van een patiënt met dementie te garanderen. Het is hierbij belangrijk dat men nadenkt via welke methoden de eerstelijnszorg optimaal samenwerkt met de tweedelijnszorg.

Totstandkoming

Auteurs

De auteursgroep van deze richtlijn wordt samengevat in onderstaande tabel. Deze groep heeft meermaals vergaderd in de periode van september 2016 – april 2018.

Tabel 5: Auteursgroep

Naam	Organisatie	Specialisme	Bijdrage
Prof. Dr. Jan De Lepeleire	KULeuven	Huisarts, Professor in de Huisartsgeneeskunde	Promotor en supervisie
Jurn Verschraegen	Expertisecentrum Dementie Vlaanderen	Directeur Expertisecentrum Dementie Vlaanderen	Co-promotor en supervisie
Dr. Frans Govaerts	Domus Medica	Huisarts	Vertegenwoordiging Domus Medica
Dr. Sicco Bakker	KULeuven	Huisarts in opleiding	- Voorbereidend literatuuronderzoek - Formuleren van de aanbevelingen, toekennen van de graad van aanbeveling - Vormgeving en opstelling richtlijn
Dr. Michael Barelli	KULeuven	Huisarts in opleiding	- Voorbereidend literatuuronderzoek, opstellen van de onderzoeksvragen, selectie en beoordeling van de richtlijnen met toetsing aan de literatuur
Dr. Marlies De Brandt	KULeuven	Huisarts in opleiding	- Voorbereidend literatuuronderzoek, opstellen van de onderzoeksvragen, selectie en beoordeling van de richtlijnen met toetsing aan de literatuur - Formuleren van de

			aanbevelingen, toekennen van de graad van aanbeveling - Vormgeving en opstelling richtlijn
Dr. Steven Flerackers	KULeuven	Huisarts in opleiding	- Voorbereidend literatuuronderzoek, opstellen van de onderzoeksvragen, selectie en beoordeling van de richtlijnen met toetsing aan de literatuur - Formuleren van de aanbevelingen, toekennen van de graad van aanbeveling - Vormgeving en opstelling richtlijn
Dr. Thomas Stulens	KULeuven	Huisarts in opleiding	- Voorbereidend literatuuronderzoek, opstellen van de onderzoeksvragen, selectie en beoordeling van de richtlijnen met toetsing aan de literatuur - Formuleren van de aanbevelingen, toekennen van de graad van aanbeveling - Vormgeving en opstelling richtlijn

Panel stakeholders

Tabel 6: Stakeholders

Naam	Specialisme
Dr. Gunther D'Hanis	- Huisarts te Hemiksem - mede-auteur 'Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers – Domus Medica'
Dr. Jan Van Elsen	- Huisarts te Gent - CRA in de Refuge, Woonzorgcentrum
Dr. Michel Hanset	- Huisarts te St-Jans-Molenbeek - CRA
Prof. Dr. Jan Versijpt	- Kliniekhoofd neurologie UZ Brussel, specialisatie geheugen en dementie
Dr. An Haekens	- Gerontopsychiater - Geheugenkliniek regionaal ziekenhuis Tienen - Subspecialisme psychische problemen bij ouderen
Dr. Anne Beyen	- Diensthoofd Geriatrie - Geheugenkliniek regionaal ziekenhuis Tienen
Mevr. Hilde Lamers	- directeur van de Alzheimer Liga Vlaanderen
Mevr. Els Steeman	- Verpleegkundige interne liaison geriatrie/geriatrisch dagziekenhuis, AZ Nikolaas - Doctor in de biomedische wetenschappen, verpleegkundige wetenschappen - Auteur ' Study on the lived experience of older people living with early-stage dementia'

Belangenverklaring

Het opstellen van de richtlijn gebeurde in nauwe samenwerking met het Expertisecentrum Dementie Vlaanderen en Domus Medica, waarvoor dank. De auteurs hebben steeds in alle onafhankelijkheid hun werk kunnen uitvoeren. Zowel binnen de auteurs- als de expertengroep werden geen subsidies aanvaard of activiteiten uiteengezet met bedrijven die de resultaten en gegevens van deze praktijkrichtlijn zouden kunnen beïnvloeden.

Methodologie

Situering

Het dementieplan Vlaanderen 2010 en de update van 2016 stuurde aan op de ontwikkeling van een praktijkrichtlijn voor de diagnose en aanpak van dementie in de huisartsenpraktijk. In september 2016 werd hiervoor een auteursgroep samengesteld. De structuur en ontwikkeling van de praktijkrichtlijn werd gebaseerd op de procedure voor de ontwikkeling van richtlijnen in de eerste lijn, uitgegeven door de werkgroep van EBM practicenet.

Selectie en beoordeling van richtlijnen en toetsing aan de literatuur

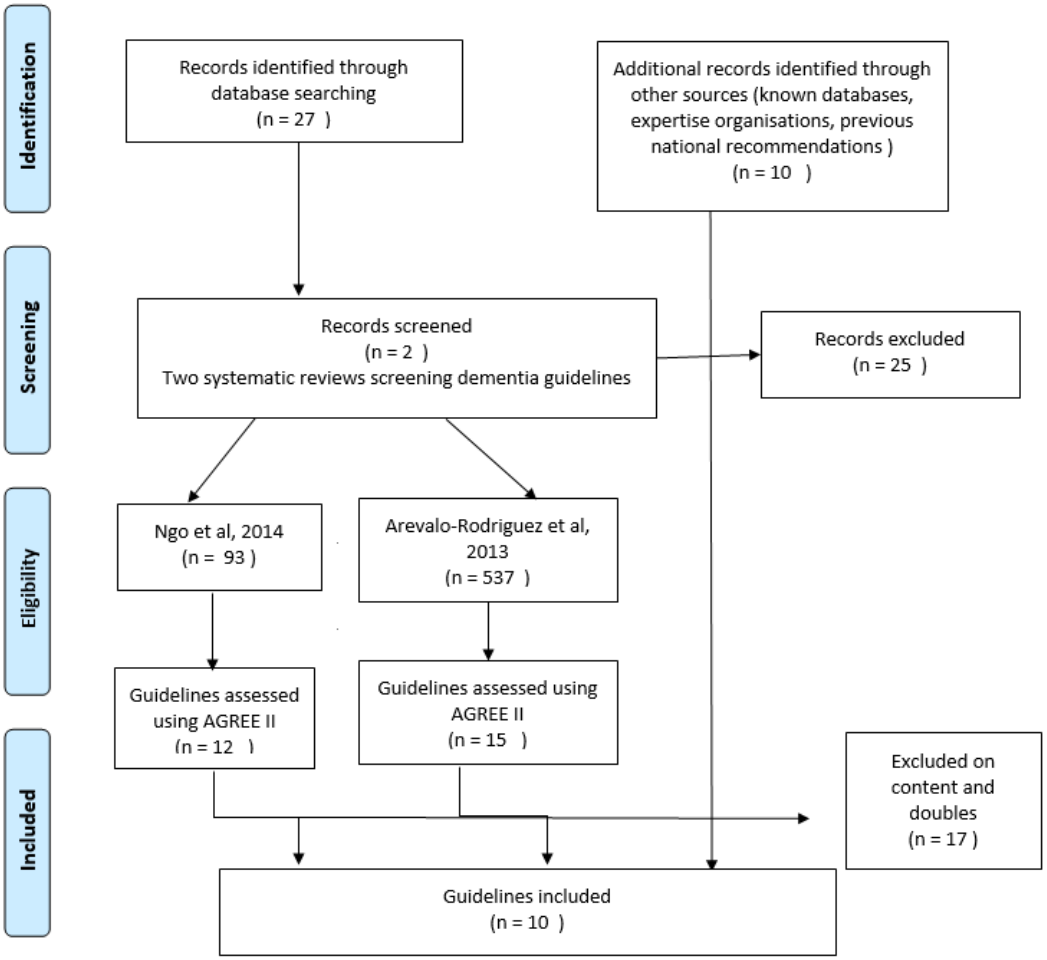
In de periode september 2016 – mei 2017 werden de eerste zes stappen van de procedure doorlopen: de voorbereidende fase, het definiëren van de klinische vragen, het zoeken naar relevante richtlijnen, het screenen en beoordelen van de geselecteerde richtlijnen, het waarderen van de kernboodschappen van de geselecteerde richtlijnen op vlak van consistentie en toepasbaarheid en een toetsing hiervan aan de literatuur. Het selecteren van relevante richtlijnen gebeurde als volgt:

- De zoektocht naar relevante richtlijnen begon met het doorzoeken van een aantal richtlijndatabanken die Engelstalige en Nederlandstalige richtlijnen publiceren. Voorbeelden hiervan zijn: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap), Duodecim en ABFM (American Board of Family Medicine).
- Daarnaast gingen werd er specifiek gezocht naar richtlijnen gepubliceerd door specialistische organisaties waarbij dementie tot het vakdomein kan behoren zoals NIA-AA (National Institute on Aging - Alzheimer's Association) en EFNS (European Federation of Neurological Societies).
- Deze opzoekingen werden aangevuld door in de MEDLINE de volgende Mesh Terms in te geven: "Dementia" AND "Clinical practice guideline". Richtlijnen die tussen 2005 en 2016 werden gepubliceerd werden geïncludeerd.
- Tenslotte werd er gezocht naar systematic reviews over bestaande richtlijnen van dementie. Dit gebeurde door in MEDLINE de volgende Mesh Terms in te geven: "Dementia" OR "Alzheimer's Disease" AND "Clinical practice guideline" AND "Review". We weerhielden hieruit

twee systematic reviews (4), (5). De selectie van richtlijnen in deze twee systematic reviews gebeurde op basis van de AGREE-II criteria.

- Uit de systematic reviews waarbij de richtlijnen beoordeeld werden op basis van het AGREE-II instrument werden de richtlijnen weerhouden die zich uitgebreid toespitsten op het diagnostisch proces van dementie (8, 9, 10, 12, 13, en 16). Richtlijnen die hoofdzakelijk over behandeling van dementie handelen werden geëxcludeerd.
- De Duodecim richtlijn (14) werd bewust geïnculdeerd wegens de gekende Belgische ervaring met deze databank en de erkende kwaliteitscontrole die uitgevoerd wordt op deze richtlijnen.
- De richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad (15) werd geïncludeerd vanwege de specifieke en toegepaste nationale adviezen.
- Tenslotte werden ook twee Nederlandse richtlijnen geïncludeerd vanwege de vergelijkbare setting met betrekking tot de uitvoering van huisartsgeneeskunde.

Figuur 2: Gevolgde procedure bij de selectie van richtlijnen



Een lijst van de weerhouden richtlijnen wordt weergegeven in tabel 7 (appendix). Om antwoorden te formuleren op de klinische vragen werden in de eerste plaats de aanbevelingen van de bestaande richtlijnen samengebracht. Nadat we deze aanbevelingen per onderzoeksvraag geïnventariseerd hadden, werd bijkomend naar wetenschappelijk bewijs gezocht door middel van beknopte, specifieke literatuurstudies.

a) Methode literatuuronderzoek deel differentieel diagnose

Gezien het belang van een initiële differentiatie tussen dementie, delier en depressie werd dieper ingegaan op het leren onderscheiden van die aandoeningen. Vervolgens toetsten we hoe de eerstelijnsarts op een systematische manier te werk kan gaan om te differentiëren tussen de mogelijke diagnoses. Er werd gebruik gemaakt van de database MEDLINE. De gebruikte zoektermen (MeSH) waren 'Dementia/diagnosis' AND 'Delirium/diagnosis' AND 'Depression/diagnosis' AND 'Diagnosis, Differential'. Een tweede zoekopdracht maakte gebruik van de volgende zoektermen: 'Family Practice' OR 'Primary Care' AND 'Memory Disorders/diagnosis' AND 'Diagnosis, Differential'. De zoekresultaten werden vervolgens geselecteerd op basis van titel, abstract, publicatietype en relevantie met betrekking tot het onderwerp. Bij de zoekopdrachten werden respectievelijk twee en één relevante artikels weerhouden (18, 28, 30). Ten slotte werd gebruik gemaakt van reeds bestaande Nederlandstalige richtlijnen over delier en depressie bij volwassenen (21, 29).

b) Methode literatuuronderzoek deel technische onderzoeken

Vele technische onderzoeken, zoals bijvoorbeeld een elektro-encefalogram, een onderzoek van het cerebrospinaal vocht of functionele beeldvorming hebben enkel een plaats in de tweedelijnsgezondheidszorg. Het bijkomend literatuuronderzoek omtrent het gebruik van technische onderzoeken werd daarom in het bijzonder toegespitst op het gebruik van structurele beeldvorming bij de diagnose van dementie. Bij dit literatuuronderzoek werd opnieuw gebruik gemaakt van de database MEDLINE. De gebruikte zoektermen waren 'Dementia/diagnosis' AND 'Magnetic Resonance Imaging' AND 'Tomography, X-Ray Computed' AND 'Sensitivity and Specificity'. De 32 bekomen zoekresultaten werden vervolgens gescreend en geselecteerd op basis van publicatietype, titel, abstract en relevantie met betrekking tot het onderwerp. Er werden drie reviews weerhouden (54-56).

Formuleren van aanbevelingen en toekennen van een graad van aanbeveling

In de periode juli 2017 – maart 2018 werd stap 7 van de procedure voor de ontwikkeling van richtlijnen in de eerstelijnszorg doorlopen: het opstellen van een eerste versie van de richtlijn, inclusief de concrete aanbevelingen met een graad van aanbeveling. Voor elke klinische vraag werd dus een duidelijke aanbeveling geformuleerd op basis van de combinatie van de verworven evidence uit de geselecteerde richtlijnen en uit de literatuuronderzoeken. De gevonden bewijsvoering werd voor elke vraag samengevat en er werd bovendien rekening gehouden met andere parameters zoals de toepasbaarheid binnen de Vlaamse eerstelijnszorg, de balans van de voor- en nadelen, de kwaliteit van de onderbouwende evidence en de praktische en financiële haalbaarheid.

Om een idee te krijgen van de sterkte van de aanbeveling en de kwaliteit van de onderbouwende evidence werd vervolgens aan elke aanbeveling een GRADE toegekend. Deze GRADE bestaat uit de combinatie van een cijfer (1 of 2) en een letter (A, B of C). Het cijfer geeft informatie over de sterkte van aanbeveling waarbij het cijfer 1 wordt toegekend aan een sterke aanbeveling, waarbij de voordelen zeker opwegen tegenover de nadelen, en het cijfer 2 aan een zwakke aanbeveling, waarbij het onduidelijk of onzeker is dat de voordelen opwegen tegenover de nadelen. De lettercode geeft daarentegen een idee weer van het niveau van bewijskracht, waarbij de letter A wordt toegekend aan een aanbeveling met een hoge kwaliteit van de evidence, en letter C aan een aanbeveling met een lage tot zeer lage kwaliteit van de evidence. De mogelijke combinaties en hun betekenis worden schematisch weergegeven in tabel 7. Indien er onvoldoende onderbouwing beschikbaar is voor bepaalde items of klinische vragen werd er een 'GPP' oftewel *Good Point of Practice* toegekend aan de desbetreffende aanbevelingen. Deze aanbevelingen zijn dus voornamelijk gebaseerd op de klinische expertise van de werkgroep of kregen deze 'grading' eveneens toegekend in de geselecteerde richtlijnen. Om binnen de werkgroep tot een consensus te komen over deze aanbevelingen werd er gebruik gemaakt van de Delphi procedure. Dit is een onderzoekstechniek waarbij een groep deskundigen of auteurs op een systematische manier informatie en opvattingen over een onderzoeksvraag meedelen met als doel tot een zo groot mogelijke consensus te komen. De besluitvorming gebeurt na herhaaldelijke, verschillende overlegrondes, waarbij er steeds ruimte is om de gegeven informatie te verwerken en eventuele opmerkingen terug te koppelen. De eerste ronde van de Delphi procedure vond plaats tijdens een auteursvergadering in mei 2018. Hierbij werden de aanbevelingen, waaraan een GPP was toegekend, uitgeschreven en deze werden vervolgens uitgebreid toegelicht. Deze toelichting bestond voornamelijk uit de toelichting

en onderbouwing, zoals die ook hierboven wordt teruggevonden bij de desbetreffende onderzoeksvragen. De opmerkingen en vragen van de participanten werden besproken en de aanbevelingen werden indien nodig aangepast. In een tweede vergadering herhaalden we het proces. Ten slotte werd gepoogd om aan de hand van een stemmingsronde tot een consensus te komen waarbij een consensus bereikt werd indien meer dan 80% van de participanten akkoord waren met de formulering van de aanbeveling. Bij elk GPP werd na een eerste stemmingsronde reeds een consensus bereikt.

Tabel 8: Kwaliteit en graad van de aanbeveling (volgens EBMPN)

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	De voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidence van observationele studie	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten in de meeste omstandigheden
1 B	Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	De voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidence vanuit observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten in de meeste omstandigheden
1 C	Sterke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	De voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt
2 A	Zwakke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	Er is een evenwicht tussen de voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidence van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2 B	Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	Er is een evenwicht tussen de voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidence van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2 C	Zwakke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Er bestaat onzekerheid over de voor- of nadelen, een evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

Peerreview en stakeholdersronde

1. Eerste lezing door een lid van de Werkgroep richtlijnen – Domus Medica

Op 6 maart 2018 werd de eerste ontwerptekst ingediend bij de Werkgroep Richtlijnen van Domus Medica voor een eerste lezing na een laatste overleg tussen de auteurs. Enkele dagen later werd een feedbackdocument terugbezorgd. De auteursgroep zat daarop opnieuw samen om de geleverde feedback te verwerken tot een nieuwe ontwerptekst.

2. Stakeholdersmeeting

Vanuit een overleg onder de auteurs werd er eind mei een lijst van een twintigtal mogelijke stakeholders opgesteld. Er werd hierin geprobeerd om zoveel mogelijk verschillende disciplines/betrokken specialismen te includeren om de feedback op de ontwerptekst zo gediversifieerd mogelijk te maken en opinies uit verschillende standpunten te ontvangen. Daarnaast werd er gekeken om potentiële stakeholders aan te spreken uit verschillende delen van België, al dan niet verbonden aan diverse universiteiten. Er werd in samenspraak met de stakeholders beslist dat de stakeholdersmeeting zou doorgaan op 27 september 2018. De stakeholders die bevestigden aanwezig te kunnen zijn op deze datum werden een maand op voorhand de ontwerptekst toegezonden en gevraagd feedback eerst schriftelijk terug te sturen. Deze ingestuurde feedback diende als aanknopingspunt voor discussies tijdens de stakeholdersmeeting zelf. Zowel de mondelinge als schriftelijke feedback werd gestructureerd genoteerd en verwerkt op de volgende auteursmeeting 30 oktober 2018. Alle deelnemers van de stakeholdersmeeting werden op de hoogte gebracht van hoe de geleverde feedback uiteindelijk verwerkt geworden is in de ontwerptekst.

3. Tweede lezing door een lid van Werkgroep richtlijnen – Domus Medica

Op 19/11/2018 werd de tekst voor een tweede maal ingediend bij de richtlijnencommissie van Domus Medica voor een tweede lezing. Op 4/12/2018 werd de feedback door de lector van de commissie terug bezorg

aan de auteurs en werd er samengezeten met de auteursgroep om deze opmerkingen te implementeren in de tekst.

4. Validatiecommissie CEBAM

Op 10/02/2019 diende de auteursgroep de finale versie van de richtlijn in bij CEBAM voor validatie.

Referenties

1. World Health Organization. Dementia: WHO; 2016 [Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/.
2. Vlaamse regering. Geactualiseerd dementieplan Vlaanderen 2016 – 2019 “Samen verder bouwen aan een dementievriendelijk Vlaanderen”. Brussel: Strategische adviesraad welzijn-gezondheid-gezin; 2016.
3. De Coninck L, De Vliegher K, D’hanis G, Schroyen V. Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers. EBMPracticeNet; 2017.
4. Moors E. FAZODEM: Farmaceutische zorg voor personen met dementie. Expertisecentrum Dementie Vlaanderen, Vlaams Apothekers Netwerk; 2018.
5. Ferencz B, Gerritsen L. Genetics and underlying pathology of dementia. Neuropsychol Rev. 2015;25(1):113-24.
6. Love S. Neuropathological investigation of dementia: a guide for neurologists. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76 Suppl 5:v8-14.
7. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. Immun Ageing. 2009;6:13.
8. Janssens A, De Vugt M. Dementie op jonge leeftijd: Lannoo Campus; 2014. 240 p.
9. De Maeseneer J, Aertgeerts B, Remmen R, Devroey D. Together we change, Eerstelijnsgezondheidszorg: nu meer dan ooit! Brussel: Interuniversitair Samenwerkingsverband HuisartsOpleiding en ICHO; 2014.
10. Ziekenzorg CM. Mantelzorg: Ziekenzorg CM; 2018 [Available from: http://www.ziekenzorg.be/cmz/nl/100/mantelzorg/definitie/index.jsp.
11. Domus Medica. Begrippen en definities: Domus Medica; 2008 [Available from: www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chlamydia/701-begrippen-en-definities.html.
12. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. Lancet Neurol. 2006;5(9):735-41.
13. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. Brain Pathol. 2010;20(3):633-9.
14. Moll van Charante E, Perry M, Vernooij-Dassen M, Boswijk D, Stoffels J, Achthoven L, et al. NHG-Standaard Dementie (derde herziening). 2016.
15. De Lepeleire JA, Heyrman J, Baro F, Buntinx F, Lasuy C. How do general practitioners diagnose dementia? Fam Pract. 1994;11(2):148-52.
16. De Lepeleire J, Heyman J, Buntinx F. The early diagnosis of dementia: triggers, early signs and luxating events. Fam Pract. 1998;15(5):431-6.
17. Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. Utrecht: Nederlandse Vereniging Voor Klinische Geriatrie; 2012.
18. Lee L, Weston WW, Heckman G, Gagnon M, Lee FJ, Sloka S. Structured approach to patients with memory difficulties in family practice. Can Fam Physician. 2013;59(3):249-54.
19. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. CMAJ. 2008;178(7):825-36.
20. Baeyens J, Bier J. Dementia: diagnosis, behaviour management, ethical issues. Brussels: Superiour Health Council; 2016.

21. Declercq T, Habraken H, Van den Ameele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens H. Depressie bij volwassenen. Domus Medica; 2016.
22. NICE. Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.
23. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010;17(10):1236-48.
24. Galvin JE, Sadowsky CH, NINCDS-ADRDA. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. J Am Board Fam Med. 2012;25(3):367-82.
25. Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. Aust Fam Physician. 2016;45(12):884-9.
26. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. Age Ageing. 2015;44(1):25-33.
27. Arevalo-Rodriguez I, Pedraza OL, Rodríguez A, Sánchez E, Gich I, Solà I, et al. Alzheimer's disease dementia guidelines for diagnostic testing: a systematic review. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2013;28(2):111-9.
28. Milisen K, Braes T, Fick DM, Foreman MD. Cognitive assessment and differentiating the 3 Ds (dementia, depression, delirium). Nurs Clin North Am. 2006;41(1):1-22, v.
29. van der Weele GM, Eizenga WH, Dautzenberg PL, Wiersma T, Burgers JS. [Practice guideline 'Delirium' from the Dutch College of General Practitioners]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7766.
30. Cisnernos R. Critical thinking and clinical reasoning in the health sciences: An international multidisciplinary teaching anthology: American Journal Pharm Educ; 2009.
31. Despriet D, Van de Putte E, Van Eecke H. Hoe handelt de Vlaamse huisarts bij dementie? : KULeuven; 2016.
32. Brodaty H, Low LF, Gibson L, Burns K. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(5):391-400.
33. Milne A, Culverwell A, Guss R, Tuppen J, Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. Int Psychogeriatr. 2008;20(5):911-26.
34. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. Can J Psychiatry. 2002;47(8):723-33.
35. Moyer VA, Force USPST. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(11):791-7.
36. Adelman AM, Daly MP. Initial evaluation of the patient with suspected dementia. Am Fam Physician. 2005;71(9):1745-50.
37. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. J Psychiatr Res. 2009;43(4):411-31.
38. Villarejo A, Puertas-Martín V. [Usefulness of short tests in dementia screening]. Neurologia. 2011;26(7):425-33.
39. Larner AJ. AD8 Informant Questionnaire for Cognitive Impairment: Pragmatic Diagnostic Test Accuracy Study. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015;28(3):198-202.
40. Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of

dementia across a variety of healthcare settings. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD011333.
41. Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a secondary care setting. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD010772.
42. Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a general practice (primary care) setting. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD010771.
43. Tokuhara KG, Valcour VG, Masaki KH, Blanchette PL. Utility of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for dementia in a Japanese-American population. Hawaii Med J. 2006;65(3):72-5.
44. Jackson TA, Naqvi SH, Sheehan B. Screening for dementia in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of available instruments. Age Ageing. 2013;42(6):689-95.
45. Shaik MA, Xu X, Chan QL, Hui RJ, Chong SS, Chen CL, et al. The reliability and validity of the informant AD8 by comparison with a series of cognitive assessment tools in primary healthcare. Int Psychogeriatr. 2016;28(3):443-52.
46. Razavi M, Tolea MI, Margrett J, Martin P, Oakland A, Tscholl DW, et al. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014;28(2):156-61.
47. Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H, Dementia CCCotDaTo. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians. Can Fam Physician. 2014;60(5):433-8.
48. Riziv. Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen 2018 [Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/nomenclatuurart17_20180201_01.pdf.
49. Erkinjuntti T. Geheugenklachten, milde cognitieve stoornissen en dementie (vertaald). EBMpracticenet: Duodecim medical publications; 2014.
50. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. Neurology. 2010;75(17):1540-7.
51. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003(4):CD004514.
52. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(15):1774-83.
53. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. Arch Intern Med. 2007;167(1):21-30.
54. Ontario HQ. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2014;14(1):1-64.
55. Beynon R, Sterne JA, Wilcock G, Likeman M, Harbord RM, Astin M, et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2012;12:33.
56. Bermingham SL. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an economic literature review and cost-effectiveness analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2014;14(2):1-67.

57. Clinical Practice Guideline For Dementia Part 1: Diagnosis & Evaluation. Clinical Research Centre for Dementia of South Korea; 2011.
58. van Hout H, Vernooij-Dassen M, Poels P, Hoefnagels W, Grol R. Are general practitioners able to accurately diagnose dementia and identify Alzheimer's disease? A comparison with an outpatient memory clinic. Br J Gen Pract. 2000;50(453):311-2.
59. L. C. Kwaliteitsindicatoren in de huisartsenpraktijk met focus op dementie.: KULeuven; 2011.
60. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. Can J Neurol Sci. 2012;39(6 Suppl 5):S1-8.
61. Fox C, Lafortune L, Boustani M, Brayne C. The pros and cons of early diagnosis in dementia. Br J Gen Pract. 2013;63(612):e510-2.
62. Yokomizo JE, Simon SS, Bottino CM. Cognitive screening for dementia in primary care: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2014;26(11):1783-804.
63. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):CD010775.

Appendix

Tabel 2: Overzicht van de aanbevelingen van de richtlijnen betreffende de laboratoriumwaarden

Test	Richtlijn CBO, ntvg 2006 (Nederland)	NICE guideline 2006 (Groot-Brittanië)	EFNS guideline 2010 (Europees)	NGC 2011 (Zuid-Korea)	NHG standaard 2012 (Nederland)	American Board of Family Medicine 2012 (USA)	Canadian Consensus Conference 2014 (Canada)	Duodecim richtlijn 2014 (Finland)	Adviesrapport Hoge Gezondheidsraad 2016 (België)	CDPC richtlijn 2016 (Australië)
CBC	+	+	+	+	+	+			+	+
BSE	+			+	+					
Na^+	i	+		+	i	+			+	+
K^+	i	+		+	i	+			+	+
Cl^-		+		+		+			+	+
Ca^{2+}		+	+	+						+
Vitamine B12	i	+	+	+	i	+			+	+
Vitamine B1 en B6	i				i					
Foliumzuur	i	+	+	+	i				+	+
Glucose	+	+	+	+	+	+			+	+
Leverfunctie		+	+	+		+			+	+
Nierfunctie	+	+	+	+	+	+			+	+
TSH	+	+	+	+	+	+			+	+
Homocysteïne										
HIV		i	i	+						i
Syfilis		i	i	+						i
Lyme			i							
Urineonderzoek		i		+	i	i				

+ : Specifiek aanbevolen om steeds te testen; i = Enkel testen op indicatie; CBC: complete bloodcount (Witte bloedcellen, Rode bloedcellen, Hemoglobine, Hematocriet, Bloedplaatjes); BSE: erytrocytbezinkingssnelheid Na^+: Natrium; K^+: Kalium; Cl^-: Chloor; Ca^{2+}: Calcium; TSH: Thyreoïdstimulerend hormoon; HIV: Humaan immunodeficiëntievirus.

Tabel 7: overzicht weerhouden richtlijnen (chronologisch)

Organisatie/tijdschrift, publicatiedatum (land)	Titel
Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO, 2006 (Nederland) (17)	Richtlijn 'Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie'
National Institute for Health and Care Excellence, 2006 (Verenigd Koninkrijk) (22)	Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care
European Federation of Neurological Societies, 2010 (Europa) (23)	EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease
Clinical Research Center for Dementia of South Korea, 2011 (Zuid-Korea) (57)	Clinical practice guideline for dementia. Part I: diagnosis & evaluation
Nederlands Huisartsen Genootschap, 2016 (Nederland) (14)	NHG-Standaard Dementie
American Board of Family Medicine, 2012 (Verenigde Staten) (24)	Practical Guidelines for the Recognition and Diagnosis of Dementia
Canadian Family Physician, 2014 (Canada) (47)	Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: Recommendations for family physicians
Duodecim, 2014 (Finland) (49)	Klinische beoordeling van geheugenstoornis (vertaald naar het Nederlands via EBMPracticeNet)
Hoge Gezondheidsraad, 2016 (België) (20)	Dementia : Diagnosis, behaviour management, ethical issues
Cognitive Decline Partnership Center, 2016 (Australië) (25)	Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia: Recommendations