

5

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie: Geprioriteerde richtlijnmodules

10

15

INITIATIEF

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

IN SAMENWERKING MET

20

Alzheimer Nederland

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlands Instituut van Psychologen

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

25

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

30

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

35

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

40

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

Colofon

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

© 2023

5

10

15

20

25

30

35

40

45 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 uitgever aanvragen.

50

Inhoudsopgave

	Samenstelling van het cluster	4
	Verantwoording	6
5	Richtlijn Dementie	21
	Startpagina	21
	Module 1 Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis	24
	Module 2 Preventie cognitieve achteruitgang en dementie	40
	Module 3 Genetische risicofactoren	74
10	Module 4 Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking.....	92
	Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen	111
	Startpagina	111
	Module 5 Staken uitlokkende medicatie delier	113
	Kennislacunes	134
15		

Samenstelling van het cluster

Clusterstuurgroep

- 5 • Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriater, Radboudumc, Nijmegen; NVKG
- Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; NVA
- Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Leiden; NVvR
- 10 • Mevr. J.L.M. (Josephine) Lambregts, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
- Mevr. dr. I.K. (Indrag) Lampe, psychiater, OLVG, Amsterdam; NVvP
- Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; NIV
- Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog, Radboudumc, Nijmegen; NVN
- 15 • Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus, AmsterdamUMC, Amsterdam; NVKC
- Mevr. drs. S. (Simone) Verhaar, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; NVKG
- Dhr. dr. A.M.J.S. (Ton) Vervest, orthopedisch chirurg, Tergooi MC, Hilversum; NOV

20 Clusterexpertisegroep

- Dhr. dr. A.P.A. (Auke) Appelman, radioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; NVvR
- Dhr. prof. dr. B.N.M. (Bart) van Berckel, nucleair geneeskundige, AmsterdamUMC, Amsterdam; NVNG
- 25 • Mevr. dr. R.L. (Rozemarijn) van Bruchem-van Visser, internist, ErasmusMC, Rotterdam; NIV
- Dhr. dr. J.A.H.R. (Jurgen) Claassen, klinisch geriater, Radboudumc, Nijmegen; NVKG
- Dhr. dr. P.L.J. (Paul) Dautzenberg, klinisch geriater, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch; NVKG
- Mevr. dr. A.M. (Agnies) van Eeghen, Arts voor Verstandelijk Gehandicapten, AmsterdamUMC, Amsterdam; NVAVG
- 30 • Mevr. dr. M.E.A. (Marlise) van Eersel, internist, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; NIV
- M. (Marjolein) Groeneveld, verpleegkundig Consulent Geriatrie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; V&VN
- 35 • Dhr. dr. R.B. (Rients) Huitema, neuropsycholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; NIP
- Dhr. drs. A. (Ali) Lahdidioui, internist, HagaZiekenhuis, Den Haag; NIV
- Dhr. dr. J. (Jules) Lavalaye, nucleair geneeskundige, St.Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht; NVNG
- 40 • Mevr. drs. L. (Lieke) Mitrov, ziekenhuisapotheker, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam; NVZA
- Mevr. dr. M. (Marieke) Perry, huisarts/onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen; NHG
- Dhr. dr. G. (Gerwin) Roks, neuroloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg; NVN
- Mevr. dr. T.R. (Rikje) Ruiten, internist, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam; NIV
- Mevr. dr. N. (Niki) Schoonenboom, neuroloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem/Hoofddorp, NVN
- 45 • Dhr. dr. H. (Harro) Seelaar, neuroloog, ErasmusMC, Rotterdam; NVN
- Dhr. dr. K.S. (Koen) Simons, intensivist-internist, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch; NVIC
- Mevr. drs. M.M.E. (Marlies) Slegers-Kerkenaar, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; NVKG
- 50 • Mevr. dr. P.E. (Petra) Spies, klinisch geriater, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen; NVKG

- Mevr. drs. V.C.J. (Vera) van Stek-Smits, neuropsycholoog, Alrijne Ziekenhuis, Alphen aan den Rijn/Leiden; NIP
 - Mevr. prof. dr. M. (Meike) Vernooij, radioloog, ErasmusMC, Rotterdam; NVvR
 - Dhr. dr. E.G.B. (Jort) Vijverberg, neuroloog, AmsterdamUMC, Amsterdam, NVN
- 5
- Mevr. dr. M.A. (Marjolein) Wijngaarden, internist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Leiden; NIV

Met ondersteuning van:

- 10
- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Dhr. dr. M. (Mathias) Göthlin, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot mei 2022)

Verantwoording

Leeswijzer

- 5 De verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elke geprioriteerde module die is ontwikkeld binnen dit cluster worden geplaatst. De betrokken expertiseleden, de kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de (Wkkgz) en de autoriserende partijen kunnen variëren per module.

Autorisatie en geldigheid

- 10 Autorisatiedatum: [volgt later]
Laatst beoordeeld: [volgt later]
Geplande herbeoordeling: 3 jaar
Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

- 15 De onderstaande vijf modules zijn ontwikkeld:

Richtlijn Dementie

- Module 1 'Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- 20 ○ Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

- Module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'

Geautoriseerd door:

- 25 ○ Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie

- Module 3 'Genetische risicofactoren'

Geautoriseerd door:

- 30 ○ Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie

- Module 4 'Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking'

Geautoriseerd door:

- 35 ○ Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandse Vereniging Artsen Verstandelijk Gehandicapten
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen

- 40 • Module 5 'Staken uitlokkende medicatie delier'

Geautoriseerd door:

- 45 ○ Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers

Algemene gegevens

5 De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling cluster

10 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinair cluster ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van het cluster) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met dementie en delier.

Belangenverklaringen

15 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle clusterleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

20 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.

Clusterstuurgroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Olde Rikkert*	Hoogleraar Geriatrie, Radboudumc, Nijmegen	Hoofdredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	Geen; uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma-onderzoek meer.	<i>Geen restrictie</i>
Absalom	Hoogleraar Anesthesiologie, UMCG, Groningen	<p>Consultancy werkzaamheden (betaald, alle betalingen aan UMCG)</p> <p>1. Editor bij British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022). Sinds sept 2022 "trustee" met portfolio "financial director" van de BJA Charitable Company. Geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar vaak reviewer van farmacologische artikelen (betaald).</p> <p>2. Actieve consultancy werk en PI-schap bij Philips – geïnitieerd pijn-project. Geen conflict m.b.t. dementie/ MCI/ delier. 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. This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended.</p> <p>3. Vorig consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine).</p> <p>4. Vorig consultancy werk voor Ever Pharma (m.b.t. dexmedetomidine).</p> <p>5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION (m.b.t. potentiële aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen link met dementie/MCI/delier.</p> <p>6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland) en Terumo (Tokyo, Japan) – technische advies over spuitpompen. Niet gerelateerd aan dementie/ MCI/ delier.</p> <p>7. Vorig consultancy werk voor Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gerelateerd aan dementie/MCI/delier; en niet meer actief.</p>	<p>Extern gefinancierd onderzoeken, maar financier heeft geen belangen bij de richtlijn.</p> <p>* 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).</p> <p>* 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.</p>	<i>Geen restricties, omdat adviseurswerk niet gerelateerd is aan de afbakening van het cluster</i>
Bresser	- Neuroradioloog - Hoofd neuroradiologie/hoofdhals radiologie - Wetenschappelijk onderzoeker 1.0fte, LUMC, Leiden	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn.	<i>Geen restrictie</i>
Lambregts	Medewerker belangenbehartiging bij Alzheimer Nederland	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Lampe	Psychiater, OLVG Ziekenhuis, Amsterdam	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Richard	Neuroloog (1.0fte) Radboudumc, Nijmegen	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, locatie AMC, gastvrijheidsaanstelling. - Permanent lid Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA) (onbetaald)	Geen, uitsluitend onderzoek financiering van non-profit instellingen (e.g. ZonMw, Europese Commissie).	<i>Geen restrictie</i>

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium, Afdeling Klinische Chemie, AmsterdamUMC, lokatie VUMc, Amsterdam	<ul style="list-style-type: none"> *Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Associate editor van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (kleine vergoeding per behandeld artikel). *Ad hoc adviseurschap over de implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Ofwel, ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. * Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC. 	<p>Onderzoeksubsidies zijn ontvangen van European Commission (Marie Curie International Training Network, JPND), Health Holland, ZonMW, Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands, Alzheimer Association.</p> <p>Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie.</p> <p>Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor AxonNeurosciences, Brainstorm Therapeutics, Celgene, EIP Pharma, Eisai, Roche, Toyama, Vivoryon.</p>	<i>Geen restrictie</i>
Van Munster	<ul style="list-style-type: none"> * Hoogleraar Interne Geneeskunde, Ouderengeneeskunde/Geriatrie, UMCG, Groningen. *Plaatsvervangend opleider Geriatrie, UMCG, Groningen. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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, Guideline International Network <p>(alle functies zijn onbetaald)</p>	<ul style="list-style-type: none"> *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 multimorbiditeit 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: 	<i>Geen restrictie</i>

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
			'PREsurgery Thoughts'. Ik ben PI tenzij anders vermeld.	
Verhaar	Klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Lid richtlijnen commissie NVKG (onbetaald)	Onderzoeksubsidies zijn ontvangen van European Commission (Marie Curie International Training Network, JPND), Health Holland, ZonMW, Alzheimer Drug Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands, Alzheimer Association.	<i>Geen restrictie</i>
Vervest	Orthopedisch chirurg, Tergooi MC, Hilversum	Lid regionaal tuchtcollege van de gezondheidszorg Den Haag Voorzitter COC Tergooi (onbetaald)	Geen	<i>Geen restrictie</i>

Clusterexpertisegroep

Richtlijn Dementie: Module 1 'Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Ruiter	*Internist ouderen geneeskunde en klinische farmacologie (0.8fte), Maastad Ziekenhuis, Rotterdam *Post-doctoraal onderzoeker & Epidemioloog B (0.1fte), Erasmus MC, Rotterdam	Voorzitter werkgroep kwaliteit & richtlijnen kerngroep ouderengeneeskunde NIV	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Spies	Klinisch geriater, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn & Zutphen	*Redactie leerboek Inleiding in de gerontologie en geriatrie (betaald) *Special interest group Farmacotherapie bij ouderen (onbetaald)	Mede-auteur van het boek 'Wat kun je doen aan dementie?' (betaald)	<i>Geen restrictie</i>

5 Richtlijn Dementie: Module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Claassen	Universitair hoofddocent en klinisch geriater (1.0 fte), Radboudumc, Nijmegen	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"	<i>Geen restricties, belangen zijn niet gerelateerd aan de uit te werken module</i>
Schoonenboom	Neuroloog, Spaarnegasthuis, Haarlem	NVN werkgroep cognitieve neurologie		<i>Geen restrictie</i>
Van Eersel	Internist-ouderengeneeskunde, UMCG, Groningen	Lid van Wetenschapscommissie Ouderengeneeskunde NIV/NVKG (onbetaald)	ZonMW (#73305095007) - ABOARD, A Personalized Medicine Approach for Alzheimer's Disease.	<i>Geen restrictie</i>

Richtlijn Dementie: Module 3 'Genetische risicofactoren'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Vijverberg	*Neuroloog, Amsterdam UMC afdeling Neurologie/ Alzheimercentrum Amsterdam *Hoofdonderzoeker van NEwTON studie/GENFI Amsterdam Neuroloog/CNS trail specialist/Consultant, Brain Research Centrum Amsterdam *Hoofdonderzoeker van verschillende klinische trails op het gebied van AD/FTD/PSP	Consultant/adviseurschap is voor meerdere bedrijven die onderzoek doen naar medicatie bij AD/FTD/PSP. Geen invloed op de huidige richtlijn	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Wijngaarden	Internist-ouderengeneeskunde (0.8fte), LUMC, Leiden	* lid werkgroep NIV ouderengeneeskunde kwaliteit en richtlijnen (onbetaald) * lid richtlijn dementie in de palliatieve fase (onbetaald)	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Dautzenberg	*Klinisch geriater (0.8fte), Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch *Medisch directeur Brain Research Center Den Bosch (0.2fte) *Lid Raad van Toezicht verpleeghuis St. Jozefoord, Nuland	* Betaald klinisch geriater JBZ, Staflied vakgroep geriatrie JBZ met supervisie taken kliniek, poli kliniek en SEH; consulentschap bij Reinier van Arkel; polikliniek geriatrie. Lid Top Klinisch Centrum Cognitie. * Betaald medisch directeur BRC Den Bosch. Verantwoordelijk voor uitvoeren van internationaal gerandomiseerd geneesmiddelen onderzoek op verzoek van een groot aantal farmaceutische industrieën. * Betaald Lid RvT Jozefoord. Toezicht houden op directeur-bestuurder om welzijn, zorg en woonfunctie van opgenomen cliënten te waarborgen evenals welzijn en zorg van cliënten op dagopvang en thuiszorg.	Geen	<i>Geen restricties, belangen zijn niet gerelateerd aan de uit te werken modules</i>

Richtlijn Dementie: Module 4 'Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Perry	* Huisarts, Huisartsenpraktijk Velp, 0.5 fte * Senior-onderzoeker afdelingen eerstelijns-geneeskunde en Geriatrie van het Radboudumc en bij het Radboud Alzheimer Centrum, 0.5 fte	* Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid in Alledaagse klachten 2020 (onkostenvergoeding) * Commissielid werkgroep multidisciplinaire richtlijn Dementie 2018 - 2020 (onkostenvergoeding) * Commissielid werkgroep heziening NHG standaard Dementie 2017 - 2020 (onkostenvergoeding) * Commissielid werkgroep Addendum MCI bij multidisciplinaire richtlijn Dementie	Projectleider DementieNet (financiering door Giekes-Strijbis fonds, Alzheimer Nederland en ZonMw) Andere ZonMw/Memorabel projecten : - Decidem (anticiperende besluitvorming met mensen met dementie door huisartsen), medeprojectleider - Crisisreductie in de dementiezorg, medeaanvrager - SHiMMy en SHARED (relatie sociale gezondheid en ontstaan en progressie van dementie), medeaanvrager	<i>Geen restrictie</i>

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
		<p>20 1 6-20 1 B (onkostenvergoeding)</p> <ul style="list-style-type: none"> * Auteur online nascholing dementie Accredidact huisartsen 2016 en doktersassistenten 2017 (betaald) * Auteur twee boekhoofdstukken dementie (palliatieve zorg en diagnostische verrichtingen) - 2017 en 2018 in opdracht van het NHG (onkostenvergoeding) * Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid (Alledaagse klachten in de huisartsgeneeskunde) 2020 Onkostenvergoeding * Expert bij www.dementie.nl tot heden (vrijwillig) * Columnist Alz (donateursblaadje Alzheimer Nederland) tot 2016 (vrijwillig) * Diverse malen gastspreker bij verschillende Alzheimer Cafés (vrijwillig) 	<p>- S-Decided (gezamenlijke besluitvorming bij diagnostiek bij geheugenklachten), medeaanvrager</p> <p>Diverse projecten omtrent transmurale/interprofessionele aanpak van advance care planning van Zorginstituut Nederland, Stoffels-Hornstra fonds, ZonMw</p> <p>EPOS: Extramuraal praktijkontwikkeling specialist ouderengeneeskunde</p> <p>UNICITY: dementie op jonge leeftijd, oa signalering door huisartsen en onderscheid met depressie, burn-out</p>	
Sleegers-Kerkenaar	Klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Van Bruchem-Visser	Internist ouderengeneeskunde, Erasmus MC, 1 fte	<p>Medezeggenschapsraad CSG Comenius (onkostenvergoeding)</p> <p>Medezeggenschapsraad CBS de Fontein (onkostenvergoeding)</p>	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Van Eeghen	Arts voor Verstandelijk Gehandicapten. Werkgevers: *Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Amsterdam; *Advisium, 's Heeren Loo, Amersfoort	<p>Scientific advisory boards bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Jazz pharmaceuticals, op gebied van studies over effectiviteit van cannabis-olie op mental health problemen bij genetische syndromen. * Shionogu pharmaceuticals: op gebied van uitkomstmaten voor Fragiele X syndroom <p>Overige nevenfuncties:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Voorzitter wetenschappelijke adviesraad Stichting TSC Fonds * Wetenschappelijke adviesraad Zeldsamen * Voorzitter richtlijn medische begeleiding bij Down Syndroom * Voorzitter Stuurgroep Richtlijnontwikkeling NVAVG * Voorzitter werkgroep richtlijnontwikkeling ERN ITHACA 	<p>*2022 Principal investigator 'PCOM4RARE': Personalized Outcome Measures for patients with Intellectual Disability'. Funded by 's Heeren Loo Care Group, E 77.900.</p> <p>*2022 Principal investigator 'GUIDELINES4RARE: Working towards evidence-based care for patients with rare genetic neurodevelopmental disorders and/or intellectual disability.' 2021 Continuous funding of European Reference Network ITHACA for 0,4 fte post-doctoral expert, 60.000 E. 2022 funding 1,0 fte PhD student, E 322.227.</p> <p>*2022 Co-investigator Comenius Senior Fellowship, PI Anne de la Croix, educational project 'Caring and learning together', E 100.000.</p> <p>*2021 Principal Investigator 'PCOM4RARE: Personalized Outcome Measures for patients with rare genetic neurodevelopmental disorders and /or intellectual disability.' Funded by the ForWisdom Foundation, E 296.226.</p> <p>*2021 Co-Investigator 'Effectiveness of L-serine supplementation in children with GRIN2B deficiency: n-of-1 series.' Funded by United for Metabolic Diseases, E 15.000.</p>	<i>Geen restrictie</i>

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemeelde belangen	Ondernomen actie
			<p>*2021 Co-Investigator 'Developing a toolbox of EMA apps inclusive to people with intellectual disability'. PI L. Bakkum, Department of Clinical Child and Family Studies, Vrije Universiteit. Grant Amsterdam Public Health, Mental Health Program, E 6,100.</p> <p>*2021 Principal Investigator project 'CBD for behavioural problems in Tuberous Sclerosis Complex'. Grant Dutch TSC Foundation, E 30.000.</p> <p>*2021 Principal Investigator project 'CBD4rare: Cannabidiol for behavioural problems in rare genetic neurodevelopmental disorders'. Funded by GW Pharmaceuticals, E 108.940.</p> <p>*2021 Co-Investigator project 'Preventing cancer in people with intellectual disabilities'. PIs M. Cuyper and Prof. G. Leusink, Radboud UMC. Grant Maarten van der Weijden Foundation, E 369.000.</p> <p>*2020 Principal Investigator 'Getting personal: Methylphenidate for ADHD symptoms in phenylketonuria in an N-of-1 series.' Grant Amsterdam Public Health, E 28.400.</p> <p>*2020 Co-Investigator project 'Behavioral phenotype of Smith Magenis syndrome' (Meer Kennis voor Smith Magenis). Funded by ZonMw, E 60.000.</p> <p>*2019 Principal Investigator project 'IDEA: Intellectual Disability and Epilepsy in Adults: cognitive trajectories and targets for care and interventions'. Funded by Dutch Epilepsy Foundation, E 205.987 with cofinancing funded by 's Heeren Loo, E 30.000.</p> <p>*2019 Co-Investigator project 'New ways, better outcomes: n-of-1 for all' funded by Foundation Metakids, E 180.000.</p> <p>*2019 Principal Investigator project 'Small trial designs in rare neurodevelopmental disorders' funded by 's Heeren Loo Care Group, E 247.560.</p> <p>*2019 Co-Investigator 'TANDem: empowering families through technology', international TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders) research consortium. Funded by the King Baudouin Foundation Belgium, E 600.000."</p>	
van Stek-Smits	Neuropsycholoog/gezondheidszorgpsycholoog, Basalt Revalidatie, locatie HMC Westeinde, Den Haag (poliklinische neuro-revalidatie 24u/week, loondienst)	<p>* Bestuurslid Nederlands Geheugenpoli Netwerk</p> <p>* Bestuurslid NIP-Neuropsychologie</p>	Geen	<i>Geen restrictie</i>

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Huitema	Klinisch neuropsycholoog, UMCG, Groningen.	Geen	* A Functional Architecture of the Brain for Vision (ERC grant number 339374) - localPI * Young Onset Dementia- INCLUDED (ZonMw)	<i>Geen restrictie</i>

Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen: Module 5 'Staken uitlokkende medicatie delier'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Mitrov	Ziekenhuisapotheker, Maastrad ziekenhuis en Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Dautzenberg	*Klinisch geriater (0.8fte), Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch *Medisch directeur Brain Research Center Den Bosch (0.2fte) *Lid Raad van Toezicht verpleeghuis St. Jozefoord, Nuland	* Betaald klinisch geriater JBZ, Stafid vakgroep geriatrie JBZ met supervisie taken kliniek, poli kliniek en SEH; consulentschap bij Reinier van Arkel; polikliniek geriatrie. Lid Top Klinisch Centrum Cognitie. * Betaald medisch directeur BRC Den Bosch. Verantwoordelijk voor uitvoeren van internationaal gerandomiseerd geneesmiddelen onderzoek op verzoek van een groot aantal farmaceutische industrieën. * Betaald Lid RvT Jozefoord. Toezicht houden op directeur-bestuurder om welzijn, zorg en woonfunctie van opgenomen cliënten te waarborgen evenals welzijn en zorg van cliënten op dagopvang en thuiszorg.	Geen	<i>Geen restricties, belangen zijn niet gerelateerd aan de uit te werken modules</i>
Claassen	Universitair hoofddocent en klinisch geriater (1.0 fte), Radboudumc, Nijmegen	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"	<i>Geen restricties, belangen zijn niet gerelateerd aan de uit te werken module</i>

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de afvaardiging van Alzheimer Nederland in het cluster. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen.

- 5 De conceptmodule is tevens voor commentaar voorgelegd aan Alzheimer Nederland en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

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

- 10 Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd 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).

- 15 Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 1 'Screening op dementie/ cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'	Geen 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 ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft, of het geen toename in het aantal in te zetten voltijdsequivalenten aan zorgverleners betreft en het geen wijziging in het opleidingsniveau van zorgpersoneel betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.
Module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'	Geen 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 ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft, of het geen toename in het aantal in te zetten voltijdsequivalenten aan zorgverleners betreft en het geen wijziging in het opleidingsniveau van zorgpersoneel betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.
Module 3 'Genetische risicofactoren'	Geen 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 ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft, of het geen toename in het aantal in te zetten voltijdsequivalenten aan zorgverleners betreft en het geen wijziging in het opleidingsniveau van zorgpersoneel betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.
Module 4 'Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking'	Geen 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 ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft, of het geen toename in het aantal in te zetten voltijdsequivalenten aan zorgverleners betreft en het geen wijziging in het opleidingsniveau van zorgpersoneel betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.
Module 5 'Staken uitlokkende medicatie delier'	Geen 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 ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet, het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft, of het geen toename in het aantal in te zetten voltijdsequivalenten aan zorgverleners betreft en het geen wijziging in het opleidingsniveau van zorgpersoneel betreft. Er worden daarom geen financiële gevolgen verwacht.

Werkwijze

AGREE

5 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Need-for-update, prioritering en uitgangsvragen

10 Tijdens de need-for-update fase inventariseerde het cluster de geldigheid van de modules binnen het cluster. Naast de betrokken wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties zijn hier ook andere stakeholders voor benaderd in februari 2021. Per module is aangegeven of deze geldig is, kan worden samengevoegd met een andere module, obsoleet is en kan vervallen of niet meer geldig is en moet worden herzien. Ook was er de mogelijkheid om nieuwe onderwerpen voor modules aan te dragen die aansluiten bij 15 één (of meerdere) richtlijn(en) behorend tot het cluster. De modules die door één of meerdere partijen werden aangekaart als 'niet geldig' zijn meegegaan in de prioriteringsfase. Deze modules zijn besproken en geprioriteerd door het cluster.

20 Voor de geprioriteerde modules zijn door het cluster concept-uitgangsvragen herzien of opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

25 Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde het cluster welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. Het cluster waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde het cluster tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden. 30

Methode literatuursamenvatting

35 Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

40 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of 45 bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de 50 literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> - er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in 10 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

15 Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn 20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

25 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door het cluster wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE- 30 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Het cluster heeft 35 bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

10

Organisatie van zorg

Bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur).

15

Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

20

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met het cluster. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door het cluster. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

25

Literatuur

30

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

35

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

40

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 10 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 15 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- 20 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 25 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 30

Richtlijn Dementie

Startpagina

5 Deze richtlijn valt onder het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie.

Waar gaat deze richtlijn over?

10 De richtlijn Dementie' richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met dementie. De richtlijn berust daar waar mogelijk op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met overwegingen en patiëntenvoorkeuren. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek van dementie
- Behandeling van dementie
- Besluitvorming
- 15 • Organisatie dementiezorg
- Dementie als comorbiditeit in het ziekenhuis

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

20 Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweede (en derde lijn) zorg voor patiënten met dementie of verdenking daarop.

Voor patiënten

25 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. In geval van de ziekte van Alzheimer (de meest voorkomende oorzaak), vallen in het begin van de ziekte vooral de geheugenstoornissen op. Later krijgt de patiënt problemen met denken en taal. Ook kunnen het karakter en gedrag veranderen. Naarmate de ziekte vordert, verliest iemand met Alzheimer steeds meer de regie over zijn eigen leven. Hij wordt meer afhankelijk van de hulp van anderen en dagelijkse handelingen worden steeds moeilijker.

30 Er zijn overigens naast de ziekte van Alzheimer veel andere ziekten die een dementie kunnen veroorzaken. De meest voorkomende soorten zijn de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie, frontotemporale 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. Hoe ouder, hoe groter de kans op dementie.

40 Meer informatie over dementie is te vinden op Thuisarts: www.thuisarts.nl/dementie

Meer informatie over dementie is ook te vinden op de website van Alzheimer Nederland: www.alzheimer-nederland.nl/dementie

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

45 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) en wordt vanaf 2022 modulair herzien door het cluster Cognitieve stoornissen en dementie.

50 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

ziekenhuisapothekers. De samenstelling van het cluster kunt u vinden bij de 'verantwoording'. 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.

5

Geldigheid van de richtlijn

De richtlijnen in het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie worden modulair onderhouden. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie omvat de richtlijn Dementie, richtlijn MCI, en de richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen. In eerste cyclus '22-'23 zijn onderstaande modules ontwikkeld:

10

- Richtlijn Dementie: Module 1 'Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'
- Richtlijn Dementie: Module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'
- Richtlijn Dementie: Module 3 'Genetische risicofactoren'
- 15 • Richtlijn Dementie: Module 4 'Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking'
- Richtlijn Delier: Module 5 'Staken uitlokkende medicatie delier'

20

In onderstaande tabel is te zien wat de geldigheid is van de richtlijnmodules. Tevens zijn de aandachtspunten vermeld die van belang zijn voor een herziening. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Jaarlijks wordt vastgesteld welke modules worden herzien. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Richtlijn Dementie	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in	Geplande herbeoordeling	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina - Dementie	2021	2023	1 jaar	Geüpdatet
2. Diagnostiek				
2.1 Classificatie van dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2 Diagnostische criteria				
2.2.1 Dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.2 Ziekte van Alzheimer	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.3 Dementie met Lewy Bodies (DLB)	2021	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.4 Frontotemporale dementie (FTD)	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.5 Vasculaire dementie (VaD)	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.6 Ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.2.7 Lichte cognitieve stoornissen (MCI)	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
2.3 NIEUWE module: Module 4 Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking				Nieuwe module
2.4 Neuropsychologisch onderzoek	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.5 Structurele beeldvorming dementie	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
2.6 Klinisch neurofysiologisch onderzoek dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
2.7 Liquoronderzoek dementie	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
2.8 Diagnostiek met SPECT of PET				
2.8.1 Amyloïd PET-scan	2021	2023	3 jaar	n.v.t.
2.8.2 18F-FDG PET bij onderscheid AD-FTD	2021	2023	3 jaar	n.v.t.
2.8.3 PET/SPECT in de etiologische diagnostiek	2021	2023	3 jaar	n.v.t.
2.9 NIEUWE module: Module 3 Genetische risicofactoren				Nieuwe module
3. Preventie				
3.1 NIEUWE module: Module 2 Preventie cognitieve achteruitgang en dementie				Nieuwe module
4. Behandeling				
4.1 Neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen				
4.1.1 Cholinesteraseremmers bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.1.2 Memantine bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.

4.2 Medicatie neuropsychiatrische symptomen				
4.2.1 Antipsychotica bij dementie	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
4.2.2 Antidepressiva bij dementie	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
4.2.3 Anticonvulsiva bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3 Psychosociale non-farmacologische interventie				
4.3.1 Cognitieve stimulatie en realiteitsoriëntatie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.2 Reminiscentietherapie bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.3 Validatietherapie bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.4 Sensore stimulatie bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.5 Lichaamsbeweging bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.6 Dieetvoeding bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.7 Ondersteunende gespreksgroepen bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.8 Cognitieve herstructurering bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.9 Gecombineerde interventies bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
4.3.10 Domotica en e-health	2021	2023	5 jaar	n.v.t.
5. Besluitvorming				
5.1 Wilsbekwaamheid medische besluitvorming	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
5.2 Gezamenlijke besluitvorming (shared decision making)	2021	2023	5 jaar	n.v.t.
5.3 Rijgeschiktheid bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
5.4 Einde van leven	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
6. Organisatie				
6.1 Regionale samenwerking dementiezorg	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
6.2 De zorgstandaard dementie	2014	2023	3 jaar	n.v.t.
5.3 Casemanagement bij dementie	2021	2023	3 jaar	n.v.t.
6.4 Scholing verzorgend personeel bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7. Dementie als comorbiditeit in het ziekenhuis				
7.1 Herkennen van cognitieve stoornissen op de Spoedeisende Hulp	2021	2023	5 jaar	n.v.t.
7.2 HERZIENING module 1: Screening op dementie/ cognitieve stoornissen in het ziekenhuis	2014	2023	5 jaar	Herziening module
7.3 Wils&oordeelsbekwaamheid en behandelbeperking	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7.4 Informatie, communicatie en bejegening	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7.5 Omgeving en voorzieningen opname en verblijf	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7.6 Beoordeling van pijn bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7.7 Voedings&vochtproblemen bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.
7.8 Procedure ontslag uit ziekenhuis bij dementie	2014	2023	5 jaar	n.v.t.

Module 1 Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis

Uitgangsvraag

- 5 Hoe kunnen cognitieve stoornissen/dementie worden herkend bij oudere patiënten (van 70 jaar of ouder) die in het ziekenhuis worden opgenomen in verband met een andere lichamelijke en/of psychiatrische aandoening?

Inleiding

- 10 In een rapport van Alzheimer Nederland uit 2019 (van den Buuse, 2019) wordt beschreven dat er in de Nederlandse praktijk onvoldoende aandacht is voor dementie bij ziekenhuisopname. Het is belangrijk dat zorgverleners zo snel mogelijk op de hoogte zijn van de aanwezigheid van cognitieve stoornissen of een diagnose dementie bij de opgenomen patiënt. Enerzijds vanwege inzake wilsbekwaamheid ten aanzien van diagnostiek en
- 15 behandelbeslissingen, anderzijds in het licht van effectieve behandeling, begeleiding en patiëntveiligheid aangezien de ziekenhuisomgeving in de meeste gevallen niet is toegerust op deze categorie patiënten. Daarnaast is deze informatie van belang omdat patiënten met dementie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een delier tijdens de ziekenhuisopname en een delier soms moeilijk is te onderscheiden van een dementie (zie
- 20 ook Richtlijn 'Delier bij Volwassenen' NVKG, 2013).

- Er zijn vier methoden om cognitieve stoornissen te signaleren: anamnese, heteroanamnese, cognitieve functietesten en observaties van zorgverleners (inclusief verpleegkundigen). De methoden zijn complementair aan elkaar. Screenen op cognitieve stoornissen is niet gelijk
- 25 aan diagnosticeren. Voor het vaststellen van de diagnose dementie is een beoordeling door een op dit gebied deskundig arts nodig en dit vindt bij voorkeur ná een ziekenhuisopname plaats. Een positieve screening op cognitieve stoornissen kan een aanleiding zijn om een diagnostisch traject in te zetten.

- 30 De richtlijn 'Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)' (NVKG, 2021) omvat twee modules gericht op de herkenning van een verhoogd risico op functionele achteruitgang, waar cognitieve stoornissen een onderdeel van kunnen zijn, en omtrent het in kaart brengen van de cognitieve functies binnen het CGA.

- In de module '[Identificatie kwetsbare ouderen](#)' (NVKG, 2021) staat hoe ouderen gescreend dienen te worden om te evalueren of zij in aanmerking komen voor een uitgebreide CGA. De module evalueert welke screeningsinstrumenten gebruikt kunnen worden om patiënten met een verhoogd risico op negatieve uitkomsten (waaronder functionele achteruitgang, morbiditeit, mortaliteit) op te sporen. Cognitieve functiestoornissen zijn een belangrijke determinant voor het risico op negatieve
- 40 uitkomsten. Deze module is echter niet specifiek gericht op het opsporen van cognitieve stoornissen, maar op het inventariseren van de kans op functionele achteruitgang.
- In de module '[Cognitieve functie bij CGA](#)' (NVKG, 2021) staat welke meetinstrumenten gebruikt kunnen worden om cognitieve vermogens te beoordelen bij patiënten met een indicatie voor een CGA. Voor patiënten bij wie een indicatie voor CGA is vastgesteld,
- 45 adviseert de werkgroep om de cognitieve functies met valide en betrouwbare instrumenten te beoordelen (conform de module '[Cognitieve functie bij CGA](#)', NVKG, 2021).

- De CGA modules richten zich op het selecteren van patiënten bij wie een Comprehensive Geriatrich Assessment meerwaarde heeft, door vast te stellen bij wie het risico op
- 50 functionele achteruitgang verhoogd is. Het signaleren van dementie en/of cognitieve stoornissen bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis wordt hier echter

onvoldoende mee ondervangen. Daarom is in deze module breder literatuuronderzoek gedaan.

5 Momenteel is onduidelijk welke gevalideerde instrumenten het meest geschikt zijn om te gebruiken voor herkenning van cognitieve stoornissen in ziekenhuizen bij patiënten ouder dan 70 jaar. Deze module evalueert beschikbare screeninginstrumenten, gevalideerd in Nederland, die cognitieve stoornissen kunnen detecteren bij patiënten ≥ 70 jaar die opgenomen worden in een ziekenhuis.

10 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the diagnostic test accuracy of screening tools (validated in Dutch) used to detect cognitive impairment in patients admitted to hospital aged 70 years or older?*

- 15 P: Patients of 70 years or older admitted to hospital
I: Screening instrument for cognitive impairment (validated in Dutch)
C: Other screening instruments for the detection of cognitive impairment
R: Clinical diagnosis of various forms of cognitive impairment, clinical diagnosis of dementia
- 20 O: Diagnostic test accuracy (false negatives, sensitivity)
T/S: Admission to hospital

Relevant outcome measures

25 The guideline development group considered *false negatives* and *sensitivity* as critical outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

30 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 20 January 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 103 hits. Studies for this module were selected based on the following criteria:

- systematic reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available);
- 35
- full-text English language publication; and
 - studies according to the PICO.

40 Only instruments that are additionally found to the instruments that are reported in the CGA modules were selected in this module. Initially, 41 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, no studies fulfilled the selection criteria. Only two relevant systematic reviews (Burton, 2021; Jackson, 2013) were found, but they described similar screening instruments (e.g. MMSE, 6-CIT) as reported in the CGA modules.

Results

45 No systematic reviews were found conform the search question.

Conclusions

No conclusions could be drawn based on the literature search results.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Het is aannemelijk dat patiënten (≥70 jaar) die opgenomen worden in een ziekenhuis en cognitieve stoornissen of dementie hebben, onvoldoende herkend worden met alleen de screeningsinstrumenten zoals beschreven in de richtlijn CGA. Daarnaast ligt de focus van de CGA richtlijn ook anders ligt, namelijk op het vaststellen van een verhoogd risico op functionele achteruitgang. Daarom is in deze module een systematische search gericht op aanvullende screeningsinstrumenten. De systematische search naar de diagnostische accuratesse van screeningsinstrumenten gaf geen aanvullende resultaten ten opzichte van 10 de bestaande richtlijn 'Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)' (NVKG, 2021). Hier ligt een kennislacune.

15 Het cluster is echter wel bekend met andere instrumenten (bijv. Nurses' Observation Scale of Cognitive Abilities, NOSCA). Deze instrumenten kwamen niet uit de systematische search, omdat de PICO-uitkomsten met betrekking tot 'diagnostische accuratesse' ontbraken. Om aanvullende observatieschalen voor cognitieve vaardigheden te identificeren, werden experts geraadpleegd en werd er niet-systematisch gezocht naar de door hen aanbevolen schalen. Er werd een zoekopdracht naar geciteerde referenties uitgevoerd om recente artikelen op te halen waarin de aanbevolen schalen werden genoemd.

20 Op basis van expert opinion zijn drie studies aangedragen door het cluster (Persoon, 2012; Persoon, 2011; Maslow, 2008). Voor deze drie studies is op 13 november 2022 via Pubmed een geciteerde referentie search uitgevoerd om recentere studies te vinden. Daarnaast is gezocht op de termen 'Nurses' Observation Scale Of Cognitive Abilities' en 'Try This: Recognition of dementia in hospitalized older adults' om studies te identificeren gericht op 25 psychometrische eigenschappen en diagnostische accuratesse. Deze zoekstrategie leverde acht unieke treffers op. Op basis van fulltext screening werden deze artikelen niet geselecteerd, omdat ze niet over de validiteit en diagnostische accuratesse van screeningsinstrumenten voor cognitieve achteruitgang of dementie gingen. In totaal zijn drie artikelen (Persoon, 2012; Persoon, 2011; Maslow, 2008) meegenomen in het onderstaande 30 narratieve overzicht.

Twee observatieschalen worden omschreven in de drie studies:

- Try This: Recognition of dementia in hospitalized older adults (Maslow, 2008)
- Nurses' Observation Scale Of Cognitive Abilities (NOSCA) (Persoon, 2012; Persoon, 2011)

35 **Persoon (2011)** omschrijft het validatieproces om de NOSCA op te stellen. Het doel was om een observatieschaal met inhoudsvaliditeit te ontwikkelen, die het cognitief functioneren van oudere patiënten op een adequate manier beoordeelt. Op basis van vier Delphi-rondes bereikte een multidisciplinair panel consensus (>70% overeenstemming) over 39 items, 40 verdeeld over 8 domeinen en 17 subdomeinen.

Middels een observationele studie (n=50 patiënten) op twee geriatrische afdelingen zijn de psychometrische eigenschappen van de NOSCA geëvalueerd (Persoon, 2012). Op basis van de psychometrische eigenschappen (zie Tabel 1), bevelen de auteurs aan om de NOSCA te 45 gebruiken in de dagelijkse praktijk om gestandaardiseerde, betrouwbare en valide informatie over de cognitie van patiënten te verzamelen.

Tabel 1. Overzicht van de psychometrische eigenschappen van de NOSCA.

Reliability	
Cronbach's alpha	Cronbach's α for the total NOSCA was 0.98. Cronbach's α 's for most of the eight subscales were above 0.8. Two exceptions were the subscales 'thinking' and 'visual perception' for which the α 's were 0.78 and 0.66, respectively. All 39 item-total correlations were higher than 0.4.
Item-total correlations	The item-total correlations within the NOSCA subscales were all higher than 0.4.
Intra-class coefficients	For absolute agreement, coefficients were excellent (above 0.7) for 24 items, fair to good (between 0.4-0.7) for 13 items and poor (below 0.4) for two items.
Validity	
Convergent validity	Correlation between NOSCA and MMSE: $r=0.69$ Correlation between NOSCA and NOSGER: $r=0.59$ Correlation between NOSCA and IQCODE: $r=0.29$ Correlation between NOSCA and severity of dementia scale: $r=0.70$ Correlation between NOSCA and BI: $r=0.51$
Divergent validity	No significant correlation was found between the NOSCA and depressive symptoms (GDS-15)

- 5 **Maslow (2008)** omschrijft hoe de benaderingen in de 'Try this: Recognition of Dementia in Hospitalized Older Adults' aanpak toegepast en geïntegreerd kunnen worden in de opnameprocedures in het ziekenhuis. Auteurs ontwikkelde hiervoor vier benaderingen met betrekking tot de herkenning van ongediagnosticeerde of ongedocumenteerde dementie:
- Benadering 1: Aan persoon en/of familie te vragen naar "ernstige geheugenproblemen".
 - Benadering 2: Aan persoon en/of familie te vragen naar een eerdere diagnose ziekte van
 - 10 Alzheimer of dementie.
 - Benadering 3: Een familievrage lijst over zeven specifieke gedragingen afnemen bij de familie of naasten.
 - Benadering 4: Zelf controleren en documenteren of zes specifieke tekenen en symptomen van mogelijke dementie aanwezig zijn. Namelijk, of de patiënt (1)
 - 15 gedesoriënteerd lijkt, (2) een "slechte historicus" is, (3) een familielid de vragen laat beantwoorden, (4) herhaaldelijk en blijkbaar onbedoeld instructies niet opvolgt, (5) moeite heeft de juiste woorden te vinden of ongepaste of onbegrijpelijke woorden gebruikt en (6) moeite heeft om gesprekken te volgen.
- 20 De informatie uit benadering 1, 2 en 4 wordt gebruikt om een zorgplan voor de patiënt op te stellen. Voor benadering 3, de familievrage lijst, is een score van drie of meer aanleiding voor verder onderzoek. De aanbeveling van het artikel is om de aanpak te gebruiken voor alle patiënten van 75 jaar en ouder. De validiteit en betrouwbaarheid van de "Try this-benaderingen" zijn niet vastgesteld.
- 25 Bovenstaande studies bevatten geen informatie over accuratesse van de observatieschalen. De studies geven wel een beeld van hoe observatieschalen ingezet kunnen worden in de screening op verminderd cognitief functioneren bij oudere patiënten.
- 30 Gezien het ontbreken van literatuur gericht op diagnostische accuratesse, neemt het cluster de VMS-vragen als basis (zie module '[Identificatie kwetsbare ouderen](#)'; NVKG, 2021). Om de vragen meer te richten op cognitieve stoornissen, heeft het cluster de drie VMS-vragen geoptimaliseerd. Daarnaast adviseert het cluster om te vragen of de diagnose dementie is gesteld en te vragen naar hulp bij IADL-handelingen in de afgelopen drie maanden (in plaats van hulp bij zelfzorg in de afgelopen 24 uur). Deze vragen dienen ook aan een
- 35 naaste/mantelzorger te worden gesteld en niet alleen aan de patiënt zelf.

Indien één of meer van de drie vragen met ja is beantwoord, overweeg om een team geriatrie/ouderengeneeskunde te consulteren bij complexe cognitieve stoornissen, gedurende de opname. Als cognitieve beperkingen voor het eerst gedetecteerd worden tijdens een ziekenhuisopname, dan raadt het cluster aan om zeer terughoudend te zijn met het stellen van de diagnose dementie.

Screening dient plaats te vinden bij alle ouderen (≥70 jaar) aan het begin van een ziekenhuisopname. Verpleegkundige(n) kunnen deze vragen toevoegen aan hun eigen anamnese. Vanzelfsprekend is het cruciaal dat alle handelingen vastgelegd worden in het elektronisch patiëntendossier.

Daarnaast kan gebruik gemaakt worden van observatieschalen, zoals de NOSCA of de benadering beschreven in de Try This methode. Er zijn in de literatuur geen studies gevonden waarbij de diagnostische accuratesse van observatieschalen wordt beschreven. Daarom kan geen bewijskracht worden bepaald. Het cluster benoemt bovenstaande als kennishiaat.

Deze module richt zich op patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis. Echter kan ook voorafgaand aan ziekenhuisopname (bijvoorbeeld bij poliklinische patiënten) het nuttig zijn om alert te zijn op cognitieve stoornissen bij oudere patiënten. Uit een observationele studie op de polikliniek cardiologie van een algemeen ziekenhuis blijkt bijvoorbeeld dat clinici in 27 van de 56 (48%) patiënten cognitieve achteruitgang niet hadden herkend (Oud, 2021). De oorzaak van het gebrek aan herkenning is onduidelijk en verdient nader onderzoek om tot verbetering te komen. Een protocollaire ziektegerichte benadering, gebrek aan kennis over de symptomen van cognitieve achteruitgang maar ook gebrek aan kennis over het belang van het in acht nemen van cognitieve problemen zouden een rol kunnen spelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Uit het rapport Van den Buuse (2019) over de ervaringen van mensen met dementie en hun mantelzorgers tijdens ziekenhuisopname kan worden opgemaakt dat betere herkenning van cognitieve stoornissen in het ziekenhuis gewenst wordt door patiënten en hun naasten. Het stellen van enkele vragen en het doen van observaties is niet belastend voor patiënten of naasten.

Kosten (middelenbeslag)

Zover als bekend is geen kosteneffectiviteitsanalyse beschikbaar rondom de inzet van screening op dementie of cognitieve achteruitgang bij opname van oudere patiënten in het ziekenhuis. De kosten van screening zitten in extra tijd van de verpleegkundigen en hoofdbehandelaar en mogelijk extra consulten voor het team geriatrie/ouderengeneeskunde. De aanname is dat herkenning van cognitieve stoornissen/dementie leidt tot betere zorg en betere uitkomsten voor de patiënt. Of de kosten opwegen tegen de gezondheidswinst moet nog aangetoond worden. Het cluster benoemt bovenstaande als kennishiaat.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het stellen van de VMS-vragen is al breed geïmplementeerd bij ziekenhuisopname van patiënten ≥ 70 jaar. De vragen zoals aanbevolen in deze module zijn op twee punten aangepast. Dat vraagt een aanpassing in het gangbare werkproces van de verpleegkundige en kan de implementatie hinderen. Bij de meeste zorginstellingen zullen experts aanwezig zijn en de verpleegkundigen en hoofdbehandelaar zijn al gewend tijd te investeren en eventueel het team geriatrie/ouderengeneeskunde te consulteren. Goede, complete en

adequate verslaglegging in het elektronisch patiëntendossier blijft hierbij cruciaal. Ten aanzien van aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie zijn er verder geen overwegingen die van invloed zijn op de besluitvorming.

5 Aanbevelingen

Gebruik aan het begin van ziekenhuisopname de onderstaande drie screenende vragen om een indruk te krijgen over de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Essentieel is om naast de patiënt zelf, ook een naaste deze vragen te laten beantwoorden.

1. Heeft u geheugenproblemen of is de diagnose dementie bij u gesteld?
2. Had u in de afgelopen drie maanden hulp nodig bij handelingen in het dagelijks leven (IADL)? Denk bijvoorbeeld aan hulp bij het regelen van uw financiële zaken of zelfstandig innemen van uw medicijnen.
3. Zijn er bij een eerdere opname of ziekte perioden geweest dat u in de war was?

Neem de drie screeningsvragen structureel op in de (hetero-)anamnese en leg de uitkomsten hiervan vast in het elektronisch patiëntendossier.

Overweeg een team geriatrie/ouderengeneeskunde te consulteren bij complexe cognitieve stoornissen.

Wees terughoudend met het stellen van de diagnose dementie tijdens een ziekenhuisopname als er tijdens deze opname voor het eerst cognitieve beperkingen zijn vastgesteld.

Literatuur

- Van den Buuse S, Keuning A. Ziekenhuizen en dementie. Alzheimer Nederland April 2019. Rapport. Beschikbaar via <https://www.alzheimer-nederland.nl/sites/default/files/resultaten-ziekenhuizen-en-dementie.pdf>
- 10 Maslow K, Mezey M. Recognition of dementia in hospitalized older adults. *Am J Nurs*. 2008 Jan;108(1):40-9; quiz, 50. doi: 10.1097/01.NAJ.0000304475.80530.a6. PMID: 18156858.
- 15 Mitchell AJ, Meader N, Pentzek M. Clinical recognition of dementia and cognitive impairment in primary care: a meta-analysis of physician accuracy. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Sep;124(3):165-83. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01730.x. Epub 2011 Jun 11. PMID: 21668424.
- 20 Oud FMM, Spies PE, Braam RL, van Munster BC. Recognition of cognitive impairment and depressive symptoms in older patients with heart failure. *Neth Heart J*. 2021 Jul;29(7-8):377-382. doi: 10.1007/s12471-020-01527-6. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33320302; PMCID: PMC8271051.
- Persoon A, Schoonhoven L, Melis RJ, van Achterberg T, Kessels RP, Rikkert MG. Validation of the NOSCA - nurses' observation scale of cognitive abilities. *J Clin Nurs*. 2012 Nov;21(21-22):3025-36. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04129.x. PMID: 23083384.
- 25 Persoon A, Banningh LJ, van de Vrie W, Rikkert MG, van Achterberg T. Development of the Nurses' Observation Scale for Cognitive Abilities (NOSCA). *ISRN Nurs*. 2011;2011:895082. doi: 10.5402/2011/895082. Epub 2011 Jul 17. PMID: 22007329; PMCID: PMC3168942.
- 30 Sampson EL, Vickerstaff V, Lietz S, Orrell M. Improving the care of people with dementia in general hospitals: evaluation of a whole-system train-the-trainer model. *Int*

Psychogeriatr. 2017 Apr;29(4):605-614. doi: 10.1017/S1041610216002222. Epub 2016 Dec 21. PMID: 27998325.

5 Spijker A, Gerritsen DL, Persoon A. Kennistoetsen dementie voor verpleegkundigen en verzorgenden: een psychometrische beschrijving van meetinstrumenten als handreiking voor de Nederlandse praktijk. 2022 Aug 30. doi: 10.36613/tgg.1875-6832/2022.03.02.

10 Surr CA, Gates C, Irving D, Oyebode J, Smith SJ, Parveen S, Drury M, Dennison A. Effective Dementia Education and Training for the Health and Social Care Workforce: A Systematic Review of the Literature. Rev Educ Res. 2017 Oct;87(5):966-1002. doi: 10.3102/0034654317723305. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28989194; PMCID: PMC5613811.

Bijlagen bij module 1 'Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'

Implementatieplan module 1

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen uit deze module	< 1 jaar	Geen. Naar verwachting gebruiken de meeste instellingen al de (genoemde) screeningsvragen	Bekendheid met de richtlijn	-	Verspreiden van richtlijn.	Zorgprofessionals van instellingen. Beroepsverenigingen.	De drie screeningsvragen zoals aanbevolen in deze module zijn op twee punten geoptimaliseerd.

5 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Burton, 2021	wrong intervention (instruments already described in CGA guideline)
Calf, 2021	wrong setting (emergency department)
Carpenter, 2014	wrong outcome
Carpenter, 2015	wrong design
Chang, 2020	wrong reference (delirium)
Chassagne, 2005	wrong language
Cull, 2013	wrong outcome
De, 2015	wrong reference (delirium)
Dufour, 2019	wrong outcome
Edvardsson, 2010	wrong outcome
Gagnon-Roy, 2018	wrong outcome
Griffiths, 2014	wrong publication
Han, 2009	wrong publication
Harkness, 2012	wrong publication
Harrison, 2015	updated in Burton 2021
Hoogerduijn, 2007	wrong design
Jackson, 2013	wrong intervention (instruments already described in CGA guideline)
Jepma, 2021	wrong outcome
Lamantia, 2014	wrong setting
Li, 2020	wrong population
Lippa, 2014	wrong publication
Maclulich, 2019	wrong reference (delirium)
Mariz, 2016	wrong setting
McRae, 2013	wrong outcome
Mikkelsen, 2020	wrong outcome
Mohile, 2018	wrong outcome
Olotu, 2019	wrong publication
Pilotto, 2017	wrong outcome
Quinn, 2013	wrong publication
Reynish, 2021	wrong outcome
Rosgen, 2018	wrong reference (delirium)
Rosted, 2014	wrong design
Saito, 2020	lacking reference
Saltvedt, 2012	wrong outcome
Schnitker, 2015	wrong outcome
Snowden, 2017	wrong population
Terrell, 2009	wrong outcome
van Loon, 2016	wrong outcome
Viramontes, 2019	wrong outcome
Vreeswijk, 2020	wrong outcome
Wong, 2010	wrong reference (delirium)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster cognitieve stoornissen en dementie	
Uitgangsvraag: UV1 What is the diagnostic test accuracy of screening tools (validated in Dutch) used to detect cognitive impairments in general hospital inpatients aged 70 years and older?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 19-1-2022, 20-1-2022
Periode: 2000-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 20-1-2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De literatuurzoekactie leverde 103 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	67	50	103
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal			

5

Zoekstrategie

Embase

20-1-2022

No.	Query	Results
#23	#3 AND #17 sleutelartikelen gevonden	2
#22	#12 NOT #19 NOT #18 NOT #17 Overige	171
#21	#19 NOT #18 NOT #17 OBS	1083
#20	#18 NOT #17 RCT	85
#19	#12 AND (#15 OR #16)	1197
#18	#12 AND #14	93
#17	#12 AND #13 SR	67
#16	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de	12811374

No.	Query	Results
	OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi- cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#15	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#14	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#13	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#12	#11 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3141
#11	#9 AND #10	3699
#10	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	8974524
#9	#7 AND #8	7930
#8	'clock drawing test'/exp OR 'cognitive function test'/exp OR 'dementia assessment'/exp OR 'screening test'/exp OR screening:ti,ab,kw OR 'clock drawing':ti,ab,kw OR 'six item cognitive impairment test'/de OR 'six item cognitive impairment':ti,ab,kw OR '6- cit':ti,ab,kw OR (((4a* OR cognitive OR cerebr* OR dementia OR alzheimer OR forgetful*) NEXT/1 (tool* OR test* OR assessment*)):ti,ab,kw) OR 'acutely presenting older patient*':ti,ab,kw OR apop:ti,ab,kw OR ((vms:ti,ab,kw OR 'safety management program') AND (dutch:ti,ab,kw OR 'netherlands'/de OR holland:ti,ab,kw OR netherlands:ti,ab,kw)) OR	1032087

No.	Query	Results
	((assess* NEXT/1 (tool* OR test*)):ti,ab,kw) OR 'mini cog'/exp OR 'mini cog test'/exp OR minicog:ti,ab,kw OR 'mini cog':ti,ab,kw OR ad8:ti,ab,kw	
#7	#4 AND #5 AND #6	35873
#6	'hospital'/exp OR 'hospital admission'/exp OR 'hospitalization'/exp OR 'hospital patient'/exp OR ((hospital*:ti,ab,kw OR 'medical center':ti,ab,kw OR 'medical centre':ti,ab,kw OR 'medical facilit*':ti,ab,kw) AND (admiss*:ti,ab,kw OR admit*:ti,ab,kw))	2046707
#5	'aged'/exp OR 'geriatrics'/exp OR 'elderly care'/exp OR elder*:de,ab,ti OR eldest:de,ab,ti OR frail*:de,ab,ti OR geriatri*:de,ab,ti OR ((old NEXT/1 age*):de,ab,ti) OR ((oldest NEXT/1 old*):de,ab,ti) OR senior*:de,ab,ti OR senium:de,ab,ti OR ((very NEXT/1 old*):de,ab,ti) OR septuagenarian*:de,ab,ti OR octagenarian*:de,ab,ti OR octogenarian*:de,ab,ti OR nonagenarian*:de,ab,ti OR centarian*:de,ab,ti OR centenarian*:de,ab,ti OR supercentenarian*:de,ab,ti OR 'older people':de,ab,ti OR ((older NEXT/1 subject*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 patient*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 age*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 adult*):de,ab,ti) OR 'older man':de,ab,ti OR 'older men':de,ab,ti OR 'older male*':de,ab,ti OR 'older woman':de,ab,ti OR 'older women':de,ab,ti OR 'older female*':de,ab,ti OR ((older NEXT/1 population*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 person*):de,ab,ti)	3786624
#4	'binswanger encephalopathy'/exp OR 'cognitive decline'/exp OR 'cognitive defect'/exp OR 'delirium'/de OR 'dementia'/exp OR 'memory disorder'/exp OR 'wernicke encephalopathy'/de OR 'forgetful*':ti,ab,kw OR (((cerebral* OR cerebrovascular OR 'cerebro vascular') NEAR/2 insufficien*):ti,ab,kw) OR creutzfeldt:ti,ab,kw OR jcd:ti,ab,kw OR cjd:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR ((pick* NEAR/2 disease):ti,ab,kw) OR alzheimer*:ti,ab,kw OR binswanger*:ti,ab,kw OR deliri*:ti,ab,kw OR dement*:ti,ab,kw OR huntington*:ti,ab,kw OR korsako*:ti,ab,kw OR (((cognitive OR cerebr*) NEXT/2 (declin* OR impair* OR deteriorat*)):ti,ab,kw) OR 'forgetfulness'/exp	720614
#3	#1 OR #2	2
#2	informant AND questionnaire AND on AND cognitive AND decline AND in AND elderly AND iqcode AND for AND the AND detection AND of AND dementia AND within AND a AND secondary AND care AND setting AND burton	1
#1	screening AND for AND dementia AND in AND general AND hospital AND inpatients AND jackson AND 2013	1

19-1-2022

No.	Query	Results
#39	#3 AND #33	2
#38	#31 NOT #35 NOT #34 NOT #33	131
#37	#35 NOT #34 NOT #33	859
#36	#34 NOT #33	65
#35	(#15 OR #16) AND #31	944
#34	#14 AND #31	73
#33	#13 AND #31	52
#32	#4 AND #5 AND #8 AND #10	20581
#31	#30 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1107
#30	#4 AND #5 AND #8 AND #10 AND #29	3663

No.	Query	Results
#29	'general hospital'/exp OR 'hospital admission'/exp OR 'hospital patient'/exp OR 'general hospital*':ti,ab,kw OR admiss*:ti,ab,kw OR admit*:ti,ab,kw OR ((emergency NEXT/1 (department* OR ward*)):ti,ab,kw)	1141359
#28	#27 NOT #12	0
#27	#10 AND #26	2311
#26	#25 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4128
#25	#7 AND #24	8522
#24	'clock drawing test'/exp OR 'dementia assessment'/exp OR 'screening test'/exp OR 'informant questionnaire on cognitive decline in the elderly':ti,ab,kw OR iqcode:ti,ab,kw OR screening:ti,ab,kw OR 'mini mental state assess*':ti,ab,kw OR 'clock drawing':ti,ab,kw OR 'six item cognitive impairment test'/de OR 'six item cognitive impairment':ti,ab,kw OR '6-cit':ti,ab,kw OR (((4a* OR cognitive OR cerebr* OR dementia OR alzheimer OR forgetful*) NEXT/1 (screening OR tool* OR test* OR assessment*)):ti,ab,kw) OR moca:ti,ab,kw OR 'acutely presenting older patient*':ti,ab,kw OR apop:ti,ab,kw OR ((vms:ti,ab,kw OR 'safety management program') AND (dutch:ti,ab,kw OR 'netherlands'/de OR holland:ti,ab,kw OR netherlands:ti,ab,kw))	942911
#23	#3 AND #17	2
#22	#12 NOT #19 NOT #18 NOT #17	257
#21	#19 NOT #18 NOT #17	1775
#20	#18 NOT #17	138
#19	#12 AND (#15 OR #16)	1953
#18	#12 AND #14	152
#17	#12 AND #13	96
#16	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw)	12811374

No.	Query	Results
	OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci:ab)))	
#15	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#14	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#13	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	733409
#12	#11 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2266
#11	#9 AND #10	3699
#10	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	8974524
#9	#7 AND #8	7930
#8	'clock drawing test'/exp OR 'cognitive function test'/exp OR 'dementia assessment'/exp OR 'screening test'/exp OR 'informant questionnaire on cognitive decline in the elderly':ti,ab,kw OR iqcode:ti,ab,kw OR screening:ti,ab,kw OR 'mini mental state assess*':ti,ab,kw OR 'clock drawing':ti,ab,kw OR 'six item cognitive impairment test'/de OR 'six item cognitive impairment':ti,ab,kw OR '6-cit':ti,ab,kw OR (((4a* OR cognitive OR cerebr* OR dementia OR alzheimer OR forgetful*) NEXT/1 (tool* OR test* OR assessment*)):ti,ab,kw) OR moca:ti,ab,kw OR 'acutely presenting older patient*':ti,ab,kw OR apop:ti,ab,kw OR ((vms:ti,ab,kw OR 'safety management program') AND (dutch:ti,ab,kw OR 'netherlands'/de OR holland:ti,ab,kw OR netherlands:ti,ab,kw)) OR 'assessment tool*':ti,ab,kw OR 'mini cog'/exp OR 'mini cog test'/exp OR minicog:ti,ab,kw OR 'mini cog':ti,ab,kw OR ad8:ti,ab,kw	1028079
#7	#4 AND #5 AND #6	35873

No.	Query	Results
#6	'hospital'/exp OR 'hospital admission'/exp OR 'hospital patient'/exp OR hospital*:ti,ab,kw OR admiss*:ti,ab,kw OR admit*:ti,ab,kw	3192725
#5	'aged'/exp OR 'geriatrics'/exp OR 'elderly care'/exp OR elder*:de,ab,ti OR eldest:de,ab,ti OR frail*:de,ab,ti OR geriatri*:de,ab,ti OR ((old NEXT/1 age*):de,ab,ti) OR ((oldest NEXT/1 old*):de,ab,ti) OR senior*:de,ab,ti OR senium:de,ab,ti OR ((very NEXT/1 old*):de,ab,ti) OR septuagenarian*:de,ab,ti OR octagenarian*:de,ab,ti OR octogenarian*:de,ab,ti OR nonagenarian*:de,ab,ti OR centarian*:de,ab,ti OR centenarian*:de,ab,ti OR supercentenarian*:de,ab,ti OR 'older people':de,ab,ti OR ((older NEXT/1 subject*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 patient*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 age*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 adult*):de,ab,ti) OR 'older man':de,ab,ti OR 'older men':de,ab,ti OR 'older male*':de,ab,ti OR 'older woman':de,ab,ti OR 'older women':de,ab,ti OR 'older female*':de,ab,ti OR ((older NEXT/1 population*):de,ab,ti) OR ((older NEXT/1 person*):de,ab,ti)	3786624
#4	'binswanger encephalopathy'/exp OR 'cognitive decline'/exp OR 'cognitive defect'/exp OR 'delirium'/de OR 'dementia'/exp OR 'memory disorder'/exp OR 'wernicke encephalopathy'/de OR 'forgetful*:ti,ab,kw OR (((cerebral* OR cerebrovascular OR 'cerebro vascular') NEAR/2 insufficien*):ti,ab,kw) OR creutzfeldt:ti,ab,kw OR jcd:ti,ab,kw OR cjd:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR ((pick* NEAR/2 disease):ti,ab,kw) OR alzheimer*:ti,ab,kw OR binswanger*:ti,ab,kw OR deliri*:ti,ab,kw OR dement*:ti,ab,kw OR huntington*:ti,ab,kw OR korsako*:ti,ab,kw OR (((cognitive OR cerebr*) NEXT/2 (declin* OR impair* OR deteriorat*)):ti,ab,kw) OR 'forgetfulness'/exp	720614
#3	#1 OR #2	2
#2	informant AND questionnaire AND on AND cognitive AND decline AND in AND elderly AND iqcode AND for AND the AND detection AND of AND dementia AND within AND a AND secondary AND care AND setting AND burton	1
#1	screening AND for AND dementia AND in AND general AND hospital AND inpatients AND jackson AND 2013	1

Ovid/Medline

20-1-2022

#	Searches	Results
16	(9 or 10) and 13 OBS	674
15	8 and 13 RCT	88
14	7 and 13 SR	50
13	12 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	881
12	limit 11 to yr="2000 -Current"	889
11	5 and 6	1036
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*):ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr	5063570

	or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4046416
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1345467
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	542246
6	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	7224433
5	1 and 2 and 3 and 4	2340
4	exp Neuropsychological Tests/ or screening.ti,ab,kf. or clock drawing.ti,ab,kf. or six item cognitive impairment test/de or six item cognitive impairment.ti,ab,kf. or 6-cit.ti,ab,kf. or ((4a* or cognitive or cerebr* or dementia or alzheimer or forgetful*) adj1 (tool* or test* or assessment*)).ti,ab,kf. or acutely presenting older patient*.ti,ab,kf. or apop.ti,ab,kf. or ((vms.ti,ab,kf. or safety management program.mp.) and (dutch.ti,ab,kf. or netherlands/de or holland.ti,ab,kf. or netherlands.ti,ab,kf.)) or assess*.ti,ab,kf. or minicog.ti,ab,kf. or mini cog.ti,ab,kf. or ad8.ti,ab,kf. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	3962674
3	exp Hospitals/ or exp Hospitalization/ or exp Patient Admission/ or ((hospital* or medical center or medical centre or medical facilit*) and (admiss* or admit*)).ti,ab,kf.	707364
2	exp Geriatric Assessment/ or exp Frail Elderly/ or elder*.tw,t,ab,kf. or eldest.tw,t,ab,kf. or frail*.tw,t,ab,kf. or geriatri*.tw,t,ab,kf. or (old adj1 age*).tw,t,ab,kf. or (oldest adj1 old*).tw,t,ab,kf. or senior*.tw,t,ab,kf. or senium.tw,t,ab,kf. or (very adj1 old*).tw,t,ab,kf. or septuagenarian*.tw,t,ab,kf. or octagenarian*.tw,t,ab,kf. or octogenarian*.tw,t,ab,kf. or nonagenarian*.tw,t,ab,kf. or centarian*.tw,t,ab,kf. or centenarian*.tw,t,ab,kf. or supercentenarian*.tw,t,ab,kf. or 'older people'.tw,t,ab,kf. or (older adj1 subject*).tw,t,ab,kf. or (older adj1 patient*).tw,t,ab,kf. or (older adj1 age*).tw,t,ab,kf. or (older adj1 adult*).tw,t,ab,kf. or 'older man'.tw,t,ab,kf. or 'older men'.tw,t,ab,kf. or 'older male*.tw,t,ab,kf. or 'older woman'.tw,t,ab,kf. or 'older women'.tw,t,ab,kf. or 'older female*.tw,t,ab,kf. or (older adj1 population*).tw,t,ab,kf. or (older adj1 person*).tw,t,ab,kf.	656283
1	Cognitive Dysfunction/ or Cognitive Disorders/ or exp Dementia/ or Delirium/ or Huntington Disease/ or Wernicke Encephalopathy/ or exp Memory Disorders/ or (dementi* or alzheimer or amenti* or lewy body disease).ti,ab,kf. or (frontotemporal adj2 degeneration).ti,ab,kf. or forgetful*.ti,ab,kf. or (normal pressure hydrocephalus and shunt*).ti,ab,kf. or organic brain disease.ti,ab,kf. or organic brain syndrome.ti,ab,kf. or ((cerebral* or cerebrovascular or cerebrovascular) adj2 insufficien*).ti,ab,kf. or (cerebr* adj2 deteriorat*).ti,ab,kf. or (chronic adj2 (cerebrovascular or cerebrovascular)).ti,ab,kf. or creutzfeldt.ti,ab,kf. or jcd.ti,ab,kf. or cjd.ti,ab,kf. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,kf. or (pick* adj2 disease).ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or binswanger*.ti,ab,kf. or deliri*.ti,ab,kf. or dement*.ti,ab,kf. or huntington*.ti,ab,kf. or korsako*.ti,ab,kf.	362065

Module 2 Preventie cognitieve achteruitgang en dementie

Uitgangsvraag

5 Welke adviezen kun je geven en/of welke interventies kun je aanbevelen ter preventie van cognitieve achteruitgang?

Inleiding

10 De komende jaren wordt een toename verwacht in het aantal mensen met dementie (Livingston, 2020). Een veel gestelde vraag in de spreekkamer van een patiënt die zich zorgen maakt om dementie te krijgen is: 'dokter wat kan ik er zelf aan doen om cognitieve achteruitgang te remmen of zelfs te voorkomen?' Leeftijd is de belangrijkste risicofactor. Belangrijke andere risicofactoren voor het ontwikkelen van dementie zijn hypertensie, diabetes, roken, overmatig alcoholgebruik en onvoldoende lichaamsbeweging (Livingston, 15 2020). Gezien de multicausale oorzaak van dementie is het onwaarschijnlijk dat het aanpakken van één factor zeer effectief is. Het meeste effect wordt verwacht van een multicomponent interventie waarbij meerdere risicofactoren tegelijkertijd worden aangepakt. Daarom is er een literatuur search gedaan gericht op multicomponent interventies d.w.z. voeding, beweging, cardiovasculaire risicofactoren, en cognitieve training in de preventie van cognitieve achteruitgang.

20

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the effects of multicomponent interventions intended to improve cognitive/functional course in patients with cognitive symptoms, without pre-existing disorders, but at increased risk?*

25

P: patients aged 50 years and above

I: multicomponent intervention with more than one component (e.g. pharmacological treatment, physical activity, dietary manipulations) with duration at least 12 months

C: placebo, no intervention/usual care, waiting list

30

O: cognitive decline, daily activities, incidence of dementia, incidence of mild cognitive impairment (MCI), well-being/quality of life

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered cognitive decline and a reduction in activities of daily living (henceforward: Daily Activities) as *critical* outcome measures for decision making; and incidence of dementia, incidence of mild cognitive impairment (MCI) as well as well-being/quality of life as *important* outcome measures for decision making.

40 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Per outcome, the working group defined the following differences as minimal clinically (patient) important differences:

- 45 • Cognitive decline: RR ≤ 0.8 or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Activities of daily living: RR ≤ 0.8 or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Incidence of dementia: RR ≤ 0.8 or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Incidence of mild cognitive impairment: RR ≤ 0.8 or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- 50 • Well-being/quality of life: RR ≤ 0.8 or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17 January 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 383 hits. Studies for this

5 module were selected based on the following criteria:

- systematic reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available), randomized controlled trials, or observational comparative studies,
- full-text English language publication,
- 10 • adults aged ≥ 50 years,
- studies including ≥ 20 (ten in each study arm) patients, and
- studies according to the PICO.

A total of 207 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 205 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 2 studies were included.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature, one is a systematic review including nine studies and the other is a pooled analysis for two of the nine studies.

20 Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

25 **Hafdi (2021)** performed a systematic review and meta-analysis and evaluated the effects of multicomponent interventions on the prevention of cognitive decline and dementia in older adults. A systematic literature search was performed up until 28 April 2021. Studies were included if they 1) were randomised controlled trials (RCTs) with a double-blinded, single-blinded, open and 'prospective, randomised, open, blinded end-point' (PROBE) design and

30 an outcome of cognitive function or incident dementia, 2) had a follow-up of ≥ 12 months, 3) had ≥ 400 participants, 4) participants were ≥ 50 years of age, 5) included a multicomponent intervention with more than one component (e.g. pharmacological treatment, physical activity, dietary manipulations), but not including two or more drugs targeting the same therapeutic target (e.g. two antihypertensive medications), 6) had a control condition of no

35 intervention, usual care, placebo or any other type of sham intervention, but not single-component interventions intended to reduce dementia risk, 7) assessed cognitive function or incidence of dementia according to any of the validated criteria current at the time of the study. In total nine randomized control trials (RCTs) comprising 18.452 patients were included (Komulainen, 2010; Ngandu, 2015; Richard, 2019; Lee, 2014; Li, 2018; Espeland,

40 2017; Andrieu, 2017; Moll, 2016; Chen, 2020). Characteristics of the individual studies are summarized in the evidence tables and *table 1*.

Den Brok (2022) performed a pooled analysis of individual participant data from two parallel RCTs comprising 4162 patients (Andrieu, 2017 n=1680; Moll, 2016 n=3526). Both RCTs were

45 included in Hafdi (2021). Both RCTs examined the effects of a multicomponent intervention on the prevention of cognitive decline in a community-dwelling population free from dementia at baseline and over 70 years of age. The RCTs compared a multicomponent intervention to usual care. Moll (2016) compared two groups (one intervention group, one control group). Andrieu (2017) compared four groups (two intervention groups, two control groups) also containing a comparison of omega-3 capsules to placebo capsules. For the

50 pooled analysis the omega-3 and placebo groups were merged, thus half of the patients in

both groups were on (placebo) and the other half were on omega-3 capsules. Outcome measure was cognitive decline, which was measured with the Mini-Mental State Examination (MMSE). Characteristics of the individual studies are summarized in the evidence tables and *table 1*.

Table 1. Summary of study characteristics

Study	Population	Intervention	Control	Outcomes	Follow-up
Hafdi, 2021					
Komulainen, 2010	1410 patients (group 1: 234, group 2: 234, control: 236), 65.9 yrs	Group 1: aerobic exercise + diet. Group 2: resistance training + diet.	Oral information with general advice on diet and physical activity.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE	2 years
Ngandu, 2015 and Strandberg, 2017 (for the outcome quality of life)	1260 patients (631 intervention, 629 control), 69.3 yrs	Nutritional advice, physical exercise, and cognitive training with 6 monthly assessments by study nurse.	Regular health advice.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE and composite score neuropsychological test battery (NTB) <i>Quality of life:</i> Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (RAND-36) <i>Daily activities:</i> multiple Activities of Daily Living related questionnaires.	2 years
Richard, 2019	2724 patients (1389 intervention, 1335 control), 69 yrs High risk population with ≥ 2 cardiovascular risk factors or a history of cardiovascular disease and/or diabetes.	Continuous coaching to facilitate self-management of cardiovascular risk factors via internet-based platform with remote support from a coach, goal setting at start, boost-call at 12 months.	Static platform, similar in appearance, with limited general health information only, without interactive components or a remote coach.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE and composite score neuropsychological test battery (NTB) <i>Daily activities:</i> late life function and disability instrument.	18 months
Lee, 2014	1115 patients (group 1: 215, group 2: 241, group 3: 211, group 4: 236, control: 212), 77.1 yrs	Group 1: every two months telephonic lifestyle review. Group 2: monthly telephonic lifestyle review plus educational items. Group 3: every two months health worker visit to review lifestyle. Group 4: every two months health worker visit to review lifestyle plus behavioural reinforcement through rewards.	Lifestyle advice.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE	18 months
Li, 2018	510 patients (group 1: 116, group 2: 209 control group 1: 38, control group 2: 147), 45.6 yrs High risk population of mine workers with hypertension (SPB > 140, DBP > 90 or taking antihypertensive drugs 2 weeks before the study)	Group 1: lifestyle advice plus medication. Group 2: lifestyle advice only.	Group 1: medication without lifestyle advice. Group 2: usual care (no medication and no lifestyle advice).	<i>Cognitive decline:</i> MoCA	2 years
Espeland, 2017	5145 patients (2570 intervention, 2575 control), 58.8 yrs High risk population with BMI ≥ 25 kg/m ² (≥ 27 kg/m ² if currently taking insulin), Type 2 diabetes mellitus	Lifestyle: 7% weight loss goal with calorie goals and physical activities support.	Three group educational/social support sessions each year for 4 years after randomizations of the last volunteer.	<i>Cognitive decline:</i> modified version of the MMSE (3MSE, 100-point scale), <i>Incidence of dementia</i> <i>Mild Cognitive Impairment</i>	10-13 years
Andrieu, 2017*	1680 patients (group 1: 417, group 2: 420 control: 420), 75.3 yrs High risk population with at least one of the following: spontaneous memory complaint expressed to their physician, limitation in one instrumental activity of daily living, or slow gait speed (≤ 0.8 meter/second, or more than 5 seconds to walk 4 metre).	Group 1: Omega-3 capsules and multidomain intervention with cognitive stimulation, physical activity, and nutrition. Group 2: Placebo capsules and multidomain intervention with cognitive stimulation, physical activity, and nutrition.	Group 1: Daily placebo capsules (vs omega-3). Group 2: Usual care (vs multidomain).	<i>Cognitive decline:</i> MMSE and composite score neuropsychological test battery (NTB) <i>Daily activities:</i> Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Prevention Instrument (ADCSADLPI)	36 months

Study	Population	Intervention	Control	Outcomes	Follow-up
Moll, 2016*	3526 patients (1890 intervention, 1636 control), 74.5 yrs	Nurse-led multidomain cardiovascular care (lifestyle advice and medication).	Usual care.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE <i>Incidence of dementia</i> <i>Daily activities:</i> Amsterdam Linear Disability Scale	6-8 years
Chen, 2020	1082 patients (549 intervention, 533 control), 75.1 yrs High risk population with subjective memory impairment and/or loss of ≥ 1 instrumental activities of daily living (IADL), and/or timed 6-metre walk speed ≤ 1 metre/second	Physical training and advice on managing/preventing chronic disease by physician.	Usual care, including offering conventional health education via three monthly telephone calls.	<i>Cognitive decline:</i> MoCA <i>Daily activities:</i> Instrumental Activities of Daily Living	12 months
Den Brok, 2022					
Den Brok, 2022	4162 patients (median age 74 yrs)	<u>Andrieu, 2017</u> Group 1: Omega-3 capsules and multidomain intervention. Group 2: Placebo capsules and multidomain intervention. <u>Moll, 2016</u> Nurse-led multidomain cardiovascular care (lifestyle advice and medication).	Andrieu 2017 Usual care (vs multidomain), with half participants taking placebo capsules and other half omega-3 capsules. Moll, 2016 Usual care.	<i>Cognitive decline:</i> MMSE	3-4 years

*Included in pooled analysis of Den Brok (2022).

Results

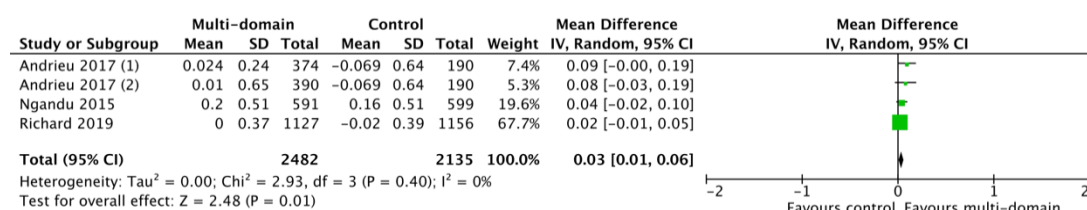
1. Cognitive decline (critical)

Both studies (Hafdi, 2021; Den Brok, 2022) reported on cognitive decline, using 9 RCTs (Komulainen, 2010; Ngandu, 2015; Richard, 2019; Lee, 2014; Li, 2018; Espeland, 2017; Andrieu, 2017; Moll, 2016; Chen, 2020). The outcome cognitive decline was assessed with three different measures:

- Composite score from a neuropsychological test battery (NTB)
- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Composite score from a neuropsychological test battery (NTB)

For the comparison between multicomponent intervention and control, three studies (Ngandu, 2015; Andrieu, 2017; Richard, 2019) with 4617 participants were combined by Hafdi (2021) in a meta-analysis. Analyses showed that the mean difference in the NTB score between the multicomponent-group (n=2482) and the control-group (n=2135) was 0.03 (95%CI 0.01 to 0.06) favouring multicomponent intervention, see Figure 1. This difference was not clinically relevant.



Footnotes

(1) Multidomain + Omega-3

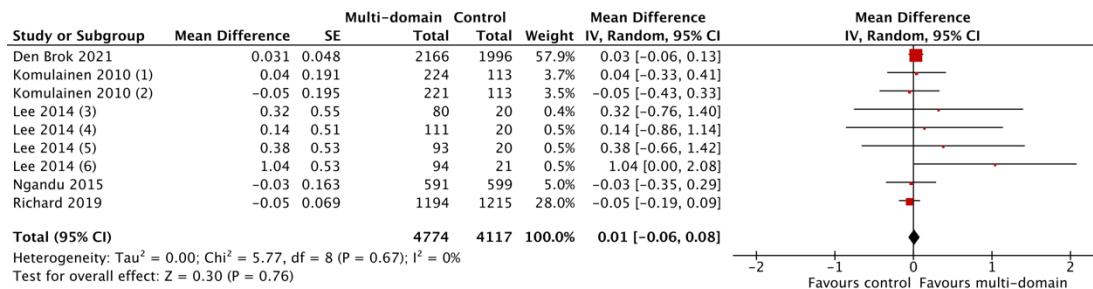
(2) Multidomain + placebo

Figure 1 Results of the meta-analysis for the effect of a multicomponent intervention on cognitive decline assessed by a neuropsychological test battery (NTB).

Two studies (Ngandu, 2015; Andrieu, 2017) performed subgroup analysis for baseline cognitive status based on MMSE score (Andrieu, 2017: <30 points, Ngandu, 2015: <26 points) and were combined in a meta-analysis for 2331 patients by Hafdi (2021). Analyses showed that the mean difference in the NTB score favoured multicomponent intervention in the low baseline cognition subset 0.06 (95%CI 0.01 to 0.11; 1414 participants), but not in participants with a high baseline cognition (mean difference: 0.01, 95%CI -0.01 to 0.04; 917 participants). This difference was not clinically relevant.

Mini-Mental State Examination (MMSE)

For the comparison between multicomponent intervention and control, four studies (Ngandu, 2015; Andrieu 2017; Richard, 2019) from Hafdi (2021) were combined with Den Brok (2022) in a meta-analysis of 8891 participants. Analyses showed a mean difference between multicomponent-group (n=4774) and the control-group (n=4117) was 0.01 (95%CI -0.06 to 0.08), see Figure 2. This difference was not clinically relevant.



Footnotes
 (1) Aerobic exercise + diet
 (2) Resistance training + diet
 (3) Telephonic care management every two months
 (4) Telephonic care monthly
 (5) Health worker-initiated visit care management every two months
 (6) Health worker-initiated visit care management every two months + rewards

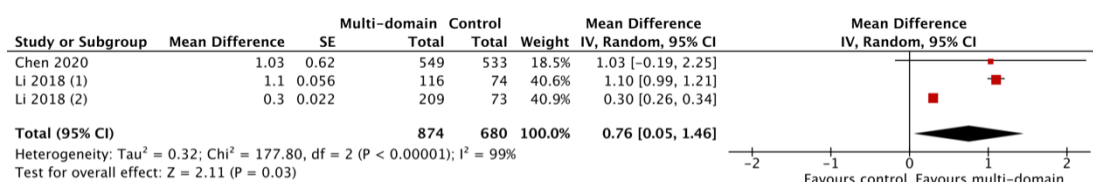
Figure 2 Results of the meta-analysis for the effect of a multicomponent intervention on cognitive decline assessed by MMSE.

5 Espeland (2017) from Hafdi (2021) was not included in the MMSE meta-analysis as it used a modified version of the MMSE (3MSE, 100-point scale). This study also did not observe a clinically relevant difference in cognitive decline measured with the 3MSE (mean difference: 0.06 point, 95%CI -0.31 to 0.44).

10 Den Brok (2022) performed a subgroup analysis for baseline cognition based on MMSE < 26 at baseline. In the multicomponent intervention group, the MMSE declined less in those with MMSE <26 at baseline (n=250; mean difference: 0.84 point, 95%CI 0.15 to 1.54) compared to those with MMSE ≥26 at baseline (n=3454; mean difference: -0.03, 95%CI -0.12 to 0.06). This difference was not clinically relevant.

15 **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

For the comparison between multicomponent intervention and control, two studies (Li, 2018; Chen, 2020) with 1554 participants were combined by Hafdi (2021) in a meta-analysis. Both studies have severe study limitations with issues around randomization, trial registration and statistical analyses (described in more detail in the evidence table). Analyses showed that the mean difference between the multicomponent-group (n=874) and the control-group (n=680) was 0.76 (95%CI 0.05 to 1.46) favouring multicomponent intervention, see Figure 3. This difference was not clinically relevant.



Footnotes
 (1) Lifestyle intervention plus medication
 (2) Lifestyle intervention without medication

Figure 3 Results of the meta-analysis for the effect of a multicomponent intervention on cognitive decline assessed by MoCA.

2. Daily activities (critical)

30 For the comparison between multicomponent intervention and control, five studies (Andrieu, 2017; Chen, 2020; Moll, 2016; Ngandu, 2015; Richard, 2019) with 7795 participants were combined by Hafdi (2021) in a meta-analysis. Analyses showed that the standardized mean difference between the multicomponent-group (n=4200) and the

control-group (n=3595) was -0.00 (95%CI -0.05 to 0.04), see Figure 4. This difference was not clinically relevant.

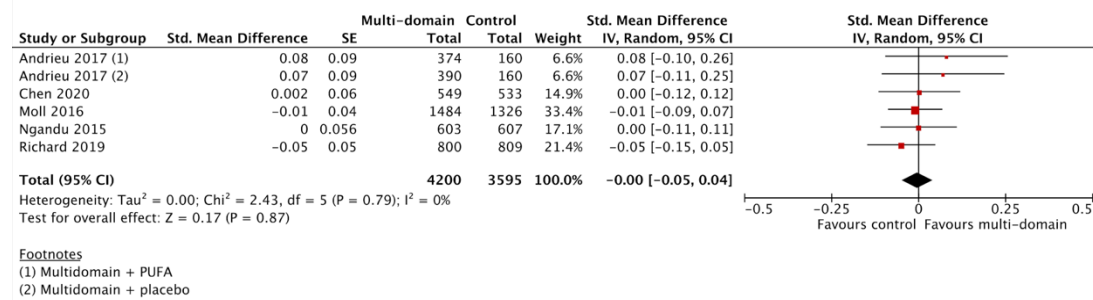


Figure 4 Results of the meta-analysis for the effect of a multicomponent intervention on daily activities.

3. Incidence of dementia (important)

For the comparison between multicomponent intervention and control, two studies (Espeland 2017, Moll 2016) with 7256 participants were combined by Hafdi (2021) in a meta-analysis. Analyses showed that dementia was present in 155 out of 3771 (4.1%) patients in the multicomponent-group and in 146 out of 3485 (4.2%) patients in the control-group, resulting in a risk ratio of 0.94 (95%CI 0.76 to 1.18). This difference was not clinically relevant.

4. Incidence of mild cognitive impairment (important)

One study (Espeland, 2017) from Hafdi (2021) evaluated the effect of a multicomponent intervention on MCI incidence in 3802 patients. In the intervention-group in 122 out of 1918 patients (6.4%) and in the control-group 124 out of 1884 patients (6.6%) were diagnosed with MCI. This resulted in a risk ratio of 0.97 (95%CI 0.76 to 1.23). This difference was not clinically relevant.

5. Quality of life (important)

One study (Strandberg, 2017) from Hafdi (2021) evaluated the effect of a multicomponent intervention on quality of life in 1260 patients. The standardized mean difference in RAND-36 (SF-36) score between the multicomponent-group (n=631) and the control-group (n=629) was 0.18 for general health, 0.013 for physical function, 0.08 for role physical, 0.05 for role mental, 0.03 for vitality, 0.02 for mental health, 0.02 for social function and 0.01 for bodily pain, all favouring the multicomponent-group. For none of the RAND-36 components the difference between the groups was clinically relevant.

Level of evidence of the literature

1. The level of evidence regarding the outcome cognitive decline started at *high* but was downgraded by three levels to *very low* due to study limitations including lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias (-1; risk of bias), imprecision (-1; confidence interval crosses boundaries of clinical important difference), and heterogeneity between studies (-1, inconsistency).

2. The level of evidence regarding the outcome daily activities started at *high* but was downgraded by three levels to *very low* due to study limitations including lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias (-1; risk of bias), heterogeneity between studies and conflicting results between studies (-2, inconsistency).

3. The level of evidence regarding the outcome incidence of dementia started at *high* but was downgraded by three levels to *very low* due to study limitations including lack of

blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias (-1; risk of bias), imprecision (-1; confidence interval crosses boundaries of clinical important difference), and heterogeneity between studies (-1, inconsistency).

5 4. The level of evidence regarding the outcome mild cognitive impairment started at high but was downgraded by three levels to *very low* due to study limitations lack of blinding to allocation of participants and personnel (-1, risk of bias), imprecision (-1, confidence interval crosses boundaries of clinical important difference and the inclusion of patients from only one study) and all study participants had a history of diabetes type 2 which means there is uncertain external validity to other populations (indirectness, -1).

15 5. The level of evidence regarding the outcome quality of life started at *high* but was downgraded by three levels to *very low* due to study limitations including lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias (-2; risk of bias) and imprecision (-1; confidence interval crosses boundaries of clinical important difference and the inclusion of patients from only one study).

Conclusions

1. Cognitive decline (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a multicomponent intervention on <i>cognitive decline</i> when compared with placebo in patients at risk for dementia.</p> <p><i>Sources: Hafdi, 2021 (including Ngandu 2015; Andrieu 2017; Richard 2019; Komulainen 2010; Lee 2014; Moll 2016; Li 2018; Chen 2020); Den Brok, 2022</i></p>
-----------------------	---

20

2. Daily activities (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a multicomponent intervention on <i>daily activities</i> when compared with placebo in patients at risk for dementia.</p> <p><i>Sources: Hafdi, 2021 (including Ngandu, 2015; Moll, 2016; Andrieu, 2017; Richard, 2019; Chen, 2020)</i></p>
-----------------------	---

3. Incidence of dementia (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a multicomponent intervention on the <i>incidence of dementia</i> when compared with placebo in patients at risk for dementia.</p> <p><i>Sources: Hafdi, 2021 (including Moll, 2016; Espeland, 2017)</i></p>
-----------------------	--

25 4. Incidence of mild cognitive impairment (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a multicomponent intervention on the <i>incidence of mild cognitive impairment</i> when compared with placebo in patients at risk for dementia.</p> <p><i>Source: Hafdi, 2021 (including Espeland, 2017)</i></p>
-----------------------	--

5. Quality of life (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a multicomponent intervention on the <i>quality of life</i> when compared with placebo in patients at risk for dementia. <i>Source: Hafdi, 2021 (including Strandberg, 2017)</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 5 Negen studies hebben het effect geëvalueerd van een multicomponent interventie op cognitief en/of functioneel functioneren bij ouderen. In deze studies is er sprake van een risico op bias en de multicomponent interventie is op verschillende manieren geoperationaliseerd. De bewijskracht voor de uitkomstmaten (cognitieve achteruitgang, dagelijkse activiteiten, dementie, cognitieve stoornis en kwaliteit van leven) en de overall
- 10 bewijskracht komt daarmee op zeer laag. Op basis van de huidige literatuur kan er geen conclusie worden getrokken dat een multicomponent interventie effectief is als preventie voor cognitieve achteruitgang en dementie. Dit betekent dat nieuwe studies met langdurige follow up (en eenduidige multicomponent interventie) nodig zijn voor meer bewijskracht.
- 15 De gevonden studies laten een zeer geringe verbetering cq minder achteruitgang zien op cognitieve testen bij multicomponent interventie, maar dit verschil is niet klinisch relevant. Op meer klinische uitkomstmaten zoals het krijgen van lichte cognitieve stoornissen (MCI) of dementie wordt geen effect gezien. Een recent gepubliceerde observationele follow-up voor een studiecohort opgenomen in de huidige literatuursamenvatting rapporteert ook geen
- 20 risicoreductie op dementie na een follow-up van 12 jaar (dementie incidentie 11,6 % (oorspronkelijke interventiegroep) vs. 11,9% (oorspronkelijke controlegroep), hazard ratio 0.99; 95% CI, 0.89- 1.10; P = .92) (Hoevenaar-Blom, 2021).

- Op grond van epidemiologische studies kunnen we patiënten uitleg geven over welke
- 25 risicofactoren voor dementie er zijn (Livingston, 2020), maar het is nog onduidelijk of al deze risicofactoren echt een causaal verband hebben met het krijgen van een dementiesyndroom, en of het terugbrengen van die risicofactoren het risico op dementie verkleint. Een uitzondering is behandeling van hoge bloeddruk. Een recente meta-analyse toonde dat langdurige intensieve behandeling van hypertensie (>2 jaar) bij personen van 55
- 30 tot 75 jaar het risico op dementie iets verlaagd (Hughes, 2020; Peters, 2022). Het netto-effect is gering maar consistent, 7.0% versus 7.5% bij een gemiddelde trial follow-up van 4.3 jaar. Hughes (2020) rapporteert odds ratio van 0.93 (95%CI 0.88 tot 0.98); absolute risicoreductie (ARR) 0.39% (95%CI 0.09 tot 0.68%) voor intensieve versus standaard bloeddrukverlaging. Peters (2022) rapporteert odds ratio van 0.87 (95%CI 0.75 tot 0.99) voor
- 35 vermindering van ontwikkeling van dementie met een bloeddrukverlaging van 10/4 mm Hg ten op zichte van placebo. Bij het bespreken van risicofactoren voor dementie is het goed om bewust te zijn van het individuele risicoprofiel. Er worden 9 risicofactoren geïdentificeerd, waaronder lage opleiding, overgewicht, hypertensie, slechthorendheid, roken, depressie, fysieke inactiviteit, diabetes en weinig sociale contacten. Een lagere
- 40 opleiding en sociale klasse komen vaak gecombineerd voor met andere bovengenoemde risicofactoren, zoals diabetes mellitus, overgewicht, hoge bloeddruk, roken, overmatig alcoholgebruik (Livingston, 2020) waarop interventie wel effect zou kunnen geven. Toekomstige studies naar het effect van een multicomponente interventie in subgroepen (o.a. lagere opleiding, lagere sociale klasse), met een langere follow-up duur en vroegtijdige
- 45 start van interventie (bijv. vanaf middelbare leeftijd 40-60 jaar) kunnen beter bewijs kunnen opleveren.

De multicomponent interventie is op verschillende manieren geoperationaliseerd. Alle studies geven leefstijl en zelfmanagement advies in de interventie groep, maar in slechts vier studies is lichaamsbeweging onderdeel van de interventie en in drie daarvan ook nog
5 cognitieve training. Hoewel een hoge kwaliteit van zorg aanwezig was in alle studies, waren de interventies in sommige studies minder intensief. Daarnaast varieerde de duur van de interventies van 12 maanden tot 10 jaar. Daarom kan er geen uitspraak gedaan worden over de vraag of het richten op interventies gericht op bepaalde risicofactoren of combinaties van
10 dergelijke interventies een groter effect zou kunnen hebben, of over de vraag hoelang interventies zouden moeten duren, en of meer intensieve interventies misschien meer effectief zijn. Denk daarbij aan interventies die een sterkere daling in bloeddruk of cholesterol bereiken, een sterkere gewicht reductie of toename in lichaamsbeweging.

Er is geen eenduidig bewijs dat een multicomponent interventie effect heeft op het cognitief functioneren. Dit hangt mede af hoe het cognitief functioneren in deze studies is gemeten. Grotere overeenstemming over hoe cognitieve achteruitgang beoordeeld moet worden, kan helpen om interventies beter te beoordelen. Hafdi (2021) rapporteert cognitieve achteruitgang aan de hand van neuropsychologische tests (NTB), MoCA en MMSE. Op basis van NTB is er bewijs voor een klein gunstig effect van multicomponent interventies op
20 cognitief functioneren. Echter, dit effect is alleen waargenomen in de studies waarin cognitieve training onderdeel was van de multicomponent interventie en dus wellicht een leereffect voor cognitieve testen in de interventiegroep aanwezig is. Op basis van de MOCA is er zeer lage kwaliteit bewijs voor een klein gunstig effect van multicomponent interventies op cognitief functioneren. Er is geen bewijs voor een effect op de MMSE, de meest gebruikte
25 uitkomstmaat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om zelf iets te kunnen doen om cognitieve achteruitgang te remmen of zelfs te voorkomen. De patiënt hecht hierbij veel belang aan uitleg over de
30 risicofactoren die geassocieerd zijn met ontwikkeling van dementie. Hierbij is het goed om uit te leggen dat wanneer men aan de slag wil met leefstijl een multicomponent interventie het meest zinvol is en dat de meeste ervaring en hoogste verwachting bestaat ten aanzien van gecombineerde interventies gericht op cardiovasculaire risicofactoren. De verwachting is dat de meeste patiënten positief staan tegenover de inzet van multicomponent
35 interventies gericht op voeding, beweging, behandelen van cardiovasculaire risicofactoren, sociale activiteiten en cognitieve stimulatie (leren van nieuwe vaardigheden, bijvoorbeeld muziek, taal leren).

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van de multicomponent interventie moeten in een groot deel van de gevallen door de patiënt zelf worden betaald. De meerwaarde voor preventie van dementie en cognitieve achteruitgang is niet aangetoond. Of deze kosten opwegen tegen de (beperkte) gezondheidswinst moet per patiënt worden afgewogen. Bij patiënten met een hoog
40 cardiovasculair risicoprofiel is behandelen volgens CVRM-richtlijn zinvol gezien de wel bewezen risicoreductie op hart- en vaatziekten in het algemeen en het effect wat hierdoor secundair mogelijk op de hersenen verwacht kan worden.
45

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Multicomponent interventies op voeding, beweging, cardiovasculaire risicofactoren, en
50 cognitieve training zijn relatief eenvoudig en relatief weinig tijdrovend voor de zorgverlener. Echter gaat het grotendeels om leefstijlinterventies, die veel vragen van zowel de patiënt als

diens omgeving. We verwachten meer belemmerende factoren voor personen met geringe gezondheidsvaardigheden, lager inkomen en lage sociale klasse. We weten dat de verandering in leefstijl vaak lastiger is voor deze groepen terwijl de omgeving er minder op is ingericht. Daarnaast worden de kosten vaak niet vergoed, en dit is een grotere barrière voor de groepen met een laag inkomen.

Aanbevelingen

Zet geen multicomponent interventie in met als enige doel cognitieve achteruitgang of dementie te voorkomen.

Indien een patiënt verhoogd cardiovasculair risico heeft, raadpleeg de richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' (NHG / NIV / NVVC, 2019). Hou hierbij rekening met patiëntvoorkeuren en het risicoprofiel van de patiënt.

Literatuur

- 10 den Brok MGHE, Hoevenaar-Blom MP, Coley N, Andrieu S, van Dalen J, Meiller Y, Guillemont J, Brayne C, van Gool WA, Moll van Charante EP, Richard E. The Effect of Multidomain Interventions on Global Cognition, Symptoms of Depression and Apathy - A Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(1):96-103. doi: 10.14283/jpad.2021.53. PMID: 35098979.
- 15 Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738937; PMCID: PMC7392084.
- 20 Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 8;11(11):CD013572. doi: 10.1002/14651858.CD013572.pub2. PMID: 34748207; PMCID: PMC8574768.
- 25 Hoevenaar-Blom MP, Richard E, Moll van Charante EP, van Wanrooij LL, Busschers WB, van Dalen JW, van Gool WA. Targeting Vascular Risk Factors to Reduce Dementia Incidence in Old Age: Extended Follow-up of the Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (preDIVA) Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 Dec 1;78(12):1527-1528. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3542. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2022 Jan 1;79(1):93. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2022 Jan 10;; PMID: 34633434; PMCID: PMC8506299.
- 30 Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, Bosch J, O'Donnell MJ, Canavan M. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020 May 19;323(19):1934-1944. doi: 10.1001/jama.2020.4249. PMID: 32427305; PMCID: PMC7237983.
- 35 Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, Chalmers J, Forette F, Gong J, Harris K, Humburg P, Matthews FE, Staessen JA, Thijs L, Tzourio C, Warwick J, Woodward M, Anderson CS; Dementia risk REduction (DIRECT) collaboration. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022 Oct 25;ehac584. doi: 10.1093/eurheartj/ehac584. Epub ahead of print. PMID: 36282295.
- 40

Bijlagen bij module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'

Implementatieplan module 2

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen uit deze module	< 1 jaar	Geen	Bekendheid met de richtlijn.	-	Verspreiden van richtlijn.	Zorgprofessionals van instellingen. Beroepsverenigingen.	Geen

- 5 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.
- ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.
- 10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
Hafdi, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes, although the type of multicomponent intervention per study varies. Some studies also include medication, while others only include lifestyle interventions.	Unclear, cannot be formally ruled out as the authors could not assess publication bias in funnel plot because of the limited number of identified studies	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
- 5 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
- 10 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Hafdi 2021 [individual study characteristics deduced from Hafdi 2021]	SR and meta-analysis of 9 parallel RCTs. <i>Literature search up to 28 April 2021</i> A: Komulainen, 2010 (DRs extra) B: Ngandu, 2015 (Finger) C: Richard, 2019 (Hatice 2019) D: Lee, 2014 E: Li, 2018 F: Espeland, 2017 (Look AHEAD 2017) G: Andrieu, 2017 France placebo-randomized superiority trial with four parallel groups including 30 memory centers (MAPT 2017) H: Moll, 2016 Netherlands open-label cluster RCT including 116	Inclusion criteria SR: double-blinded, single-blinded, open and 'prospective, randomised, open, blinded end-point' (PROBE) design studies with a minimum follow-up of 12 months and 400 or more participants with participants over 50 years of age; 9 studies included. Participants were over 50 years of age, including unselected and high-risk populations (with known risk factors for dementia and/or subjective cognitive symptoms or cognitive impairment not fulfilling criteria for a dementia diagnosis). <u>N, mean age</u> A: 1410 patients (group 1: 234, group 2: 234, control: 236), 65.9 yrs	Multi-domain interventions with more than one component, not including two or more drugs targeting the same therapeutic target (e.g. two antihypertensive medications) delivered by trained professionals. Major components of modification include, but are not limited to, pharmacological treatment, physical activity, and dietary manipulations. All nine studies incorporated lifestyle and self-management advice, no study used a predefined pharmacological treatment, four incorporated exercise (A,B,G,I) and three (B,G,I) also delivered cognitive training. A: Group 1: aerobic	Two studies delivered care as usual via the general practitioner (E,H), one used daily placebo pills and no lifestyle intervention (G), and six gave concise health and lifestyle advice (A-D,F,I). A: Oral information about general public health advice on diet and physical activity. B: Regular health advice C: Static platform, similar in appearance, with limited general health information only, without interactive components or a remote coach. D: Lifestyle advice E: Group 1 (compared to intervention group 1): medication + no lifestyle intervention Group 2 (compared to intervention group 2): no medication + no lifestyle intervention F: Three group educational/social	<u>Duration of follow-up:</u> Outcomes were assessed after follow-up times ranging from 12 months to 13 years. A: 2 years (for cognition) B: 2 years C: 18 months D: 18 months E: 2 years F: 10-13 years G: 36 months H: 6-8 years I: 12 months <u>Complete outcome data</u> (intervention/control) A: 96% complete for MMSE B: 95% complete outcome data, no indicators of selective drop out C: 91% of participants in control, 86% in intervention D: More than half of the participants dropped out during the intervention and were not retrieved for final assessment. It seems like people were first randomised and	Cognitive decline, incidence of dementia, incidence of cognitive impairment, activities of daily living (ADL) or quality of life. Could be cognitive screening instruments, multi-domain cognitive assessment scales, neuropsychological test batteries, quality of life instruments, ADL instruments or dementia diagnosis according to any of the validated criteria current at the time of the study. <u>Cognitive decline</u> Defined as the decline in cognitive functioning measured at two separate occasions with any validated measure, including Mini-Mental State Examination (MMSE), composite score from a neuropsychological test battery (NTB) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA).	The authors found no convincing evidence that multi-domain interventions can prevent incident dementia, incident MCI, quality of life or activities of daily living. There was a small effect of multi-domain interventions on cognitive functioning (assessed by NTB and MoCA). Although no evidence for an effect was found when cognitive decline was assessed with the MMSE, the most widely used outcome measure. The effect assessed by NTB was only observed in studies with cognitive training, thus a potential learning effect could be present in the cognitive testing in the intervention group. Overall, the quality of included studies was low. All studies had no blinding to allocation of participants and personnel to the (lifestyle) interventions. Moreover, Li 2018 was at high risk of selection bias due to randomization per working district. Four studies were at high risk for incomplete outcome data due to various

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>general practices (preDIVA 2016) I: Chen, 2020 (Taiwan Health 2020)</p> <p>Three studies were carried out in a community-based setting (A,D,H) and six studies were carried out via a healthcare facility.</p> <p>One study (Espeland, 2017) is at unclear risk of bias as the study was partially funded by commercial funding sources but did not explicitly state the exact role of their funding sources.</p>	<p>B: 1260 patients (631 intervention, 629 control), 69.3 yrs C: Total: 2724 (1389 intervention, 1335 control), 69 yrs D: Total: 1115 (intervention 1: 215, intervention 2: 241, intervention 3: 211, intervention 4: 236, Control: 212), 77.1 yrs E: Total 510 (Intervention: group 1: 116, group 2: 209 Control: group 1: 38, group 2: 147), 45.6 yrs F: Total: 5145 (intervention: 2570, control: 2575), 58.8 yrs G: Total: 1680 (Intervention: Group 1: 417, group 2: 420 Control: 420), 75.3 yrs H: Total: 3526 (Intervention: 1890, Control: 1636), 74.5 yrs I: Total: 1082 (Intervention: 549 Control: 533), 75.1 yrs</p> <p>C, E,F,G&I includes a high risk population C: >=2 cardiovascular risk factors or a history</p>	<p>exercise + diet. 5 x 60 minutes/week aerobic exercise. 5 individual exercise or nutrition session in 1st year and every 6 months thereafter Group 2: resistance training + diet. 2 resistance training sessions/week. 5 individual exercise or nutrition session in 1st year and every 6 months thereafter B: 6 monthly assessments with study nurse. Nutrition: 3 individual and 7-9 group sessions. Physical exercise: 1-3/week muscle strength, 2-5/week aerobic. Cognitive training: 10 group, 72 individual sessions. C: Continuous coaching to facilitate self-management of cardiovascular risk factors via intern-based platform with remote support from a coach, goal setting at start, boost-call at 12</p>	<p>support sessions each year for 4 years after randomizations of the last volunteer G: Daily placebo pills (vs omega-3) and usual care (vs multidomain). H: Usual care I: Conventional health education in the Efficacy Study control group entailed periodic telephone calls (~3 monthly) by local research site staff to offer participants health education and advice (the intervention group did not receive such calls)</p>	<p>afterwards they were asked if they were willing to participate E: Authors report no dropout from the study (at all). No attrition or excluded participants F: 74% of participants had data on the primary outcome. G: 90% complete outcome data, number of excluded did not differ significantly between groups. Excluded participants were older and with lower education. H: Follow-up data for the primary outcome of dementia were obtained for 3454 (98.0%) participants. I: 74.7% in intervention and 70.4% in control group available for analysis.</p>	<p>Composite score, Mean difference, IV [95%CI]: B: 0.04 [-0.02, 0.10] C: 0.02 [-0.01, 0.05] G: 0.08 [-0.03, 0.19] group 1 (multidomain plus PUFA) 0.09 [-0.00, 0.19] group 2 (multidomain plus placebo) Pooled effect random effects model: 0.03 [0.01, 0.06] favouring multi-domain. Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>MMSE Mean difference, IV [95%CI]: A: 0.04 [-0.33, 0.41] group 1 (aerobic exercise plus diet) -0.05 [-0.43, 0.33] group 2 (resistance training plus diet) B: -0.03 [-0.35, 0.29] C: -0.05 [-0.19, 0.09] D: 0.32 [-0.76, 1.40] group 1 (bimonthly telephonic care) 0.14 [-0.86, 1.14] group 2 (monthly telephonic care) 0.38 [-0.66, 1.42] group 3 (bimonthly health worker-initiated visit</p>	<p>reasons: >25% loss to follow-up (Chen 2020 and Espeland 2017), unclear randomization that may have affected drop-out (Lee 2014) and differential drop-out for MMSE in the intervention (86%) versus control (91%) (Richard 2019). High risk for selective reporting in Komulainen 2010, because the authors did not report on individual tests nor total scores for a score that they obtained. Selective reporting could not be assessed for studies that either did not publish a protocol (Lee 2014, Li 2018, Chen 2020), register in a trial register (Lee 2014, Li 2018) or only identified primary outcomes in their trial registration (Chen 2020). Finally two studies were at high risk of bias due to their statistical analysis. Li 2018 reported one-way ANOVA for two group comparison. Lee 2014 used cluster as unit of analysis instead of taking a cluster effect into account in the analysis, used single instead of multiple imputation and was unclear about the follow-up MMSE for the control group which hampered</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>of cardiovascular disease and/or diabetes.</p> <p>E: mine workers with hypertension (SPB > 140, DBP > 90 or taking antihypertensive drugs 2 weeks before the study)</p> <p>F: BMI \geq 25 kg/m² (\geq 27 kg/m² if currently taking insulin), Type 2 diabetes mellitus</p> <p>G: At least one of the following: spontaneous memory complaint expressed to their physician, limitation in one instrumental activity of daily living, or slow gait speed (\leq 0.8 meter/second, or more than 5 seconds to walk 4 metre).</p> <p>I: Subjective memory impairment and/or loss of \geq 1 instrumental activities of daily living (IADL), and/or timed 6-metre walk speed \leq 1 metre/second</p>	<p>months.</p> <p>D: Group 1: every two months telephonic care management (10-15 minutes) reviewing participants' lifestyle behaviour</p> <p>Group 2: monthly telephonic care management and educational items</p> <p>Group 3: every two months health worker-initiated visit care management (15-20 minutes) reviewing participants' lifestyle behaviour</p> <p>Group 4: every two months health worker-initiated visit care management (15-20 minutes) reviewing participants' lifestyle behaviour plus behavioural reinforcement through rewards such as golden medals</p> <p>E: Group 1: (using medication) Health education and behaviour counselling monthly. Regular health seminars and</p>			<p>care)</p> <p>1.04 [0.00, 2.08] group 4 (bimonthly health worker-initiated visit care plus rewards)</p> <p>G: 0.12 [-0.15, 0.38] group 1 (multidomain plus PUFA)</p> <p>0.12 [-0.15, 0.38] group 2 (multidomain plus placebo)</p> <p>H: 0.01 [-0.11, 0.13]</p> <p>Pooled effect random effects model: 0.02 [-0.06, 0.09] favouring multi-domain.</p> <p>Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>F was not included in the MMSE meta-analysis as it used a modified version of the MMSE (3MSE, 100-point scale). F also did not observe a difference in cognitive decline measured with the 3MSE (MD 0.06 point [95%CI -0.31 to 0.44]).</p> <p>MoCA Mean difference, IV [95%CI]:</p> <p>E: 1.10 [0.99, 1.21] group 1 (lifestyle plus medication)</p> <p>0.30 [0.26, 0.34] group 2 (lifestyle only)</p>	<p>effect size interpretation.</p> <p>Level of evidence: GRADE VERY LOW</p> <p>Multicomponent intervention vs control</p> <p>Effect on dementia incidence</p> <p>The evidence was downgraded three levels to very low due to lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias in Espeland 2017.</p> <p>VERY LOW</p> <p>Multicomponent intervention vs control</p> <p>Effect on mild cognitive impairment.</p> <p>The evidence was downgraded three levels to very low quality due to indirectness since all study participants had a history of diabetes type 2, lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias in Espeland 2017 as well as the inclusion of a single study (imprecision, -1).</p> <p>VERY LOW</p> <p>Multicomponent intervention vs control</p> <p>Effect on cognitive decline measured by the composite score NTB.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>free education material on prevention of hypertension every 3 months. Monthly SMS reminders to improve lifestyle. Monthly phone calls concerning blood pressure and lifestyle</p> <p>Group 2: (not using medication) Health education and behaviour counselling monthly. Regular health seminars and free education material on prevention of hypertension every 3 months. Monthly SMS reminders to improve lifestyle. Monthly phone calls concerning blood pressure and lifestyle</p> <p>F: 7% weight loss goal with targeted daily calorie goals of 1,200–1,800 according to initial weight and ≥ 175 minutes/week of physical activities such as brisk walking. Intervention sessions occurred weekly at months 1–6 and then</p>			<p>I: 1.03 [-0.19, 2.25] Pooled effect random effects model: 0.76 [0.05, 1.46] favouring multi-domain intervention. Heterogeneity (I²): 99%</p> <p><u>Incidence of dementia or any subtype of dementia</u> Incidence of dementia, as assessed by an independent outcome committee. RR [95%CI]: F: 0.98 [0.61, 1.57] H: 0.93 [0.73, 1.20] Pooled effect random effects model: 0.94 [95%CI 0.76 to 1.18] favouring multi-domain Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Incidence of mild cognitive impairment (MCI)</u> Incidence of mild cognitive impairment, as assessed by an independent outcome committee RR (M-H, Random, 95%CI) F: 0.97 [0.76, 1.23] favouring multi-domain</p> <p><u>Quality of life</u></p>	<p>The evidence was downgraded three levels to very low due to lack of blinding to allocation of participants and personnel and attrition bias in Espeland 2017 (large study with a 67.7% weight in the meta-analysis).</p> <p>VERY LOW Multicomponent intervention vs control Effect on cognitive decline measured by MMSE The evidence was downgraded three levels to very low quality due to lack of blinding to allocation of participants and indirectness since the MMSE is a screening tool that was not formally developed to quantify cognitive decline over time.</p> <p>VERY LOW Multicomponent intervention vs control Effect on cognitive decline measured by MoCA The evidence level was downgraded by three levels due to lack of blinding to allocation of participants, very serious study limitations for Li 2018, inconsistency (I²: 99%) and indirectness since the MoCA is a screening tool that</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>tapered to 3 per month for the remainder of the first year, 6 months, and monthly thereafter, with additional support with monthly phone or e-mail contacts.</p> <p>G: Group 1: Two capsules of PUFA daily and 2-hour group sessions focusing on three domains (cognitive stimulation, physical activity, and nutrition) and a preventive consultation (at baseline, 12 months, and 24 months) with a physician to optimise management of cardiovascular risk factors and detect functional impairments. Twelve small group sessions of the multi-domain intervention were done in the first 2 months of the trial. Each session included 60 minutes of cognitive training, 45 minutes of advice about and</p>			<p>Defined by mean change on the RAND-36 (SF-36) score in intervention/control.</p> <p>B: general health 1.5/-1.6, P < 0.001 physical activity -2.3/-4.0, role physical -17/-4.7, role mental -0.1/-1.7, vitality -0.3/-0.9, -0.6/-0.9, social function -0.8/-1.2, bodily pain -2.4/-2.1,</p> <p><u>Activities of daily living (ADL)</u> Defined as measured by any validated questionnaire, including multiple ADL related questionnaires (B), the late life function and disability instrument (C), Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Prevention Instrument (ADCSADLPI) (G), the Amsterdam Linear Disability Scale (H) and Instrumental Activities of Daily living (I). For most scales a lower score indicates more disability,</p>	<p>was not formally developed to quantify cognitive decline over time.</p> <p><u>VERY LOW</u> Multicomponent intervention vs control Effect on functioning measured by activities of daily living (ADL) The evidence was downgraded three levels to very low due to lack of blinding to allocation of participants and personnel and study limitations in two studies that collectively have a weight of 36% (attrition bias in Espeland 2017 and potential selective reporting with no published protocol (Chen 2020).</p> <p><u>VERY LOW</u> Multicomponent intervention vs control Effect on quality of life measured by RAND-36 (SF-36) score The evidence was downgraded three levels to very low due to lack of blinding to allocation of participants and the inclusion of a single study (imprecision, -1).</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>demonstrations of physical activity and 15 minutes of nutritional advice.</p> <p>Group 2: Two capsules of placebo daily and 2-hour group sessions focusing on three domains (cognitive stimulation, physical activity, and nutrition) and a preventive consultation (at baseline, 12 months, and 24 months) with a physician to optimise management of cardiovascular risk factors and detect functional impairments. Twelve small group sessions of the multi-domain intervention were done in the first 2 months of the trial. Each session included 60 minutes of cognitive training, 45 minutes of advice about and demonstrations of physical activity and 15 minutes of nutritional advice.</p> <p>H: Nurse-led</p>			<p>but for study B the point estimate of the trial was multiplied with -1 to align the direction of the scales.</p> <p>Standardized mean difference, IV [95%CI]: Effect measure: RR, RD, mean difference [95%CI]: B: 0.00 [-0.11, 0.11] C: -0.05 [-0.15, 0.05] G: 0.08 [-0.10, 0.26] group 1 (multidomain plus PUFA) 0.07 [-0.11, 0.25] group 2 (multidomain plus placebo) H: -0.01 [-0.09, 0.07] I: 0.00 [-0.12, 0.12] Pooled effect random effects model: -0.00 [-0.05, 0.04] Heterogeneity (I²): 0%</p>	<p><u>Sensitivity analyses</u>, excluding low quality studies for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence of dementia only Moll 2016 0.93 [0.73, 1.20]; - Cognitive decline by composite score with two studies Ngandu 2015 and Andrieu 2017: 0.06 [0.01, 0.10]; - Cognitive decline by MMSE with three studies Ngandu 2015, Moll 2016 and Andrieu 2017: 0.03 [-0.06, 0.13]; <p>Subgroup analysis comparing cognitive impairment versus no cognitive impairment for the cognitive decline outcome in Ngandu 2015 (MMSE >26 and <27) and Andrieu 2017 (MMSA <30 and 30). Low MMSE MD IV, random 0.06 [0.01, 0.11] High MMSE 0.01 [-0.01, 0.04] Total 0.03 [0.01, 0.05]</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>multidomain cardiovascular care (lifestyle advice supported by motivational interviewing techniques and drug treatment for hypertension, dyslipidaemia, and type 2 diabetes mellitus or antithrombotic drugs)</p> <p>I: Four structured 2-hour training sessions in the first month, two during the second, and one in each of the next 10 months. In addition, every 3 or 4 months, some activities were curtailed, and a visiting doctor instead gave a 30 to 60 minutes class on preventing/managing chronic disease</p>				
<p>den Brok 2022</p> <p>[pooled study characteristics deduced from den Brok 2022, individual study characteristics described under Hafdi 2012 (also</p>	<p>Pooled analysis of individual participant data for cognitive functioning (measured via MMSE) from 2 parallel RCTs. These 2 RCTs were also</p>	<p>Two 'prospective, randomised, open, blinded end-point' (PROBE) design studies with a community-dwelling population free from dementia at baseline over 70 years of age.</p>	<p>See description of studies G and H in summary Hafdi 2021 (row above).</p>	<p>See description of studies G and H in summary Hafdi 2021 (row above).</p>	<p><u>Duration of follow-up:</u> 3-4 years of follow-up</p> <p><u>Complete outcome data</u> (intervention/control) 3704 of 4162 individuals (89%) in MMSE analysis.</p>	<p><u>Cognitive decline</u> Mini-Mental State Examination (MMSE) mean difference 0.03 [-0.06, 0.13].</p>	<p>Planned follow-up analysis with individuals with a lower cognitive function at baseline (MMSE < 26), mean difference 0.84 (0.15-1.54).</p> <p>Overall, there were some concerns for risk of bias for the two included studies in the pooled analysis.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
see row above)]	included as study G and H in Hafdi 2021 (see row above). G: Andrieu, 2017 (MAPT 2017) H: Moll, 2016 (preDIVA 2016)	<u>N, age</u> G: Total: 1680 (Intervention: Group 1: 417, group 2: 420 Control: 420), mean age 75.3 yrs H: Total: 3526 (Intervention: 1890, Control: 1636), mean age 74.5 yrs Pooled: 4162 individuals (median age 74 yrs). G includes a high risk population with at least one of the following: spontaneous memory complaint expressed to their physician, limitation in one instrumental activity of daily living, or slow gait speed (\leq 0.8 meter/second, or more than 5 seconds to walk 4 metre).					<i>Allocation sequence generation and concealment</i> was definitely yes for both studies. Moll, 2016 used computer algorithm to generate randomization and used cluster randomisation with general practice as the unit of randomisation after all baseline visits at a healthcare centre were completed to conceal allocation. Andrieu, 2017 used computer generated randomisation and an automated interactive voice response system to conceal allocation. <i>Blinding</i> was definitely no for both studies. Andrieu, 2017 quote "In view of the nature of the multi-domain intervention, the study was unblinded for this component, but the independent neuropsychologists who were trained to assess cognitive outcomes were blinded to group assignment". In Moll, 2016 personnel was not blinded while participants were blinded to group allocation. Quote: "All

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>outcome assessors were masked to group allocation and were not involved in intervention activities. The final clinical assessment was done by an independent investigator who was masked to group allocation."</p> <p><i>Loss to follow-up</i> was probably yes infrequent. Of the 5205 individuals in the two studies, 4162 (80%) individuals had at least one follow-up visit and were included in the pooled analysis. Excluded participants were older, with lower education, lower MMSE score and a higher mean systolic blood pressure.</p> <p><i>Free of selective reporting</i> is definitely yes for den Brok 2022. The pooled analysis focused on the outcomes for which both studies collected data and reported on all these outcomes.</p> <p><i>No other biases</i> were detected for den Brok, 2022.</p>

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Muñoz-Jiménez (2021)	wrong intervention
Boa Sorte Silva (2021)	wrong intervention
Sinclair (2021)	wrong intervention
Yu (2021)	wrong study design, wrong intervention
Lisko (2021)	wrong publication
Kehoe (2021)	wrong intervention, wrong population
Ngandu (2021)	wrong intervention
Barha (2021)	wrong intervention
Gaussoin (2021)	unclear intervention
Huang (2021)	wrong intervention
den Brok (2021)	wrong intervention
Solomon (2021)	wrong design
Liu (2021)	wrong intervention
Dhana (2021)	wrong intervention
Cunningham (2021)	wrong intervention
McBean (2021)	wrong intervention
Althubaity (2021)	wrong design
Attar (2021)	wrong design
Avan (2021)	wrong design
Bartlett (2021)	wrong design, wrong intervention
Bevins (2021)	wrong design
Beydoun (2021)	wrong intervention, wrong design
Boo (2021)	wrong design
Calsolaro (2021)	wrong publication type
Carmona-Abellan (2021)	wrong design
Chaikittisilpa (2021)	wrong intervention
Chang (2021)	wrong intervention, wrong design
Chen (2021)	wrong design
Chen (2021)	wrong design, wrong intervention
Chou (2021)	wrong design, wrong intervention
Chung (2021)	wrong design, wrong intervention
Cipolli (2021)	wrong design, wrong intervention
Coindreau-Frías (2021)	wrong design
Cox (2021)	wrong intervention, wrong outcome
de Menezes (2021)	wrong design, wrong intervention
Della Gatta (2021)	wrong intervention, wrong outcome
Derby (2021)	wrong design
Dimache (2021)	wrong publication
Dominguez (2021)	wrong publication
Dominguez (2021)	wrong publication
Duplantier (2021)	wrong intervention, wrong population
Dutta (2021)	wrong design, wrong intervention
Ernst (2021)	wrong intervention, wrong population
Essery (2021)	wrong design, wrong outcome
Fang (2021)	wrong design
Fernandes (2021)	wrong design, wrong outcome
Funk-White (2021)	wrong intervention, wrong design
Gafni (2021)	wrong intervention, wrong design, wrong population
Galindo-Moreno (2021)	wrong intervention, wrong design, wrong population
Galle (2021)	wrong intervention, wrong design, wrong population, wrong outcome
Gao (2021)	wrong design, wrong outcome, wrong intervention
Gareri (2021)	wrong design, wrong intervention
Garnier-Crussard (2021)	wrong design, wrong intervention
Geng (2021)	wrong design, wrong intervention
Geng (2022)	wrong intervention, wrong outcome
George (2021)	wrong intervention, wrong outcome, wrong population, wrong design

Gerstein (2021)	wrong design
Gil (2021)	wrong design
Gong (2021)	wrong intervention
Gonzalez-Ojea (2021)	wrong design, wrong outcome
Gopinath (2021)	wrong design, wrong population, wrong outcome
Gotanda (2021)	wrong design
Greendale (2021)	wrong design, wrong outcome, wrong intervention
Gupta (2021)	wrong design
Gutenkunst (2021)	wrong design, wrong population
Gwizdala (2021)	wrong population, wrong outcome
Han (2021)	wrong design, wrong population, wrong intervention, wrong outcome
Han (2021)	wrong design
Hanson (2021)	wrong publication
Heger (2021)	wrong design, wrong intervention, wrong population
Hestad (2021)	wrong design, wrong intervention, wrong outcome
Ho (2021)	wrong intervention
Hoffmann (2021)	wrong intervention, wrong population
Izquierdo (2021)	wrong intervention, wrong design
Janoutova (2021)	wrong design, wrong outcome
Jeon (2021)	wrong design
Jeremic (2021)	wrong design, wrong intervention
Jin (2021)	wrong design, wrong outcome
Joo (2021)	wrong design
Kalaitzidis (2021)	wrong intervention
Kang (2021)	wrong design
Kashgary (2021)	wrong design, wrong intervention
Kaufman (2021)	wrong design, wrong outcome
Kim (2021)	wrong publication
Kim (2021)	wrong design, wrong population, wrong intervention
Kim (2021)	wrong publication
Kim (2021)	wrong design, wrong intervention, wrong outcome
Kim (2021)	wrong intervention, wrong outcome
Kivipelto (2022)	wrong publication
Klein (2021)	wrong publication, wrong intervention
Koberskaya (2021)	wrong language
Koklesova (2021)	wrong publication
Kolehmainen (2021)	wrong intervention
Krüger (2021)	wrong publication
Krivanek (2021)	wrong publication
Kulmala (2021)	wrong design
Le (2021)	wrong publication, wrong intervention
Lee (2021)	wrong design
Legault (2021)	wrong publication
Legdeur (2021)	wrong design
Lennon (2021)	wrong intervention
Lim (2021)	wrong design
Litke (2021)	wrong outcome, wrong design
Liu-Ambrose (2021)	wrong publication
Liu (2021)	wrong intervention, wrong design
Loewenstein (2021)	wrong intervention
Lotan (2021)	wrong intervention
Lu (2022)	wrong publication, wrong design
Lu (2021)	wrong intervention, wrong design
Luchesi (2021)	wrong design
Ma (2021)	wrong design
Mahinrad (2021)	wrong design
Makino (2021)	wrong design
Makino (2021)	wrong design

Martínez-Horta (2021)	wrong population
Martínez-Velilla (2021)	wrong intervention
Matsushita (2021)	wrong design
McGrattan (2021)	wrong design
McRae (2021)	wrong outcome
Mentis (2021)	wrong design
Merchant (2021)	wrong design
Metcalfe-Roach (2021)	wrong outcome, wrong intervention
Mifsud (2022)	wrong design, wrong intervention
Militaru (2021)	wrong design
Moazzami (2021)	wrong design
Mollers (2021)	wrong outcome, wrong design
Mozaffari (2021)	wrong publication, wrong intervention
Nasrallah (2021)	wrong outcome
Navarrete-Villanueva (2021)	wrong design
Noh (2021)	wrong intervention
Nozaki (2021)	wrong intervention
Ojagbemi (2021)	wrong design
Ojakäär (2021)	wrong publication
Otsuka (2021)	wrong outcome
Ouk (2021)	wrong design
Ozato (2021)	wrong design
Özkan (2021)	wrong design
Palta (2021)	wrong publication
Pan (2021)	wrong design
Parfenov (2021)	wrong duration, wrong intervention
Park (2021)	wrong design
Pastells-Peiró (2021)	wrong publication
Paz-Graniel (2021)	wrong design
Peng (2021)	wrong population
Penna (2021)	wrong outcome
Pham (2021)	wrong design
Qamar (2021)	wrong design
Röhr (2021)	wrong publication
Rasmussen (2021)	wrong intervention
Rasu (2021)	wrong publication
Ratto (2021)	wrong intervention
Razavian (2021)	wrong design
Ren (2021)	wrong publication
Rouch (2021)	wrong outcome
Scotti (2021)	wrong population, wrong design
Seidler (2022)	wrong publication
Shannon (2021)	wrong publication
Sharma (2021)	wrong design
She (2021)	wrong design
Shiraliyeva (2021)	wrong publication
Siddharth (2021)	wrong design, wrong intervention
Siervo (2021)	wrong publication
Sindi (2021)	wrong design
Soldan (2021)	wrong design
Speh (2021)	wrong design
Stephen (2021)	wrong outcome
Sugimoto (2021)	wrong publication
Sugimoto (2021)	wrong publication
Suh (2021)	wrong design
Sun (2021)	wrong design
Sverdrup (2021)	wrong design
Tan (2021)	wrong publication

Tanprasertsuk (2021)	wrong design
Tarasova (2021)	wrong design
Teasdale (2021)	wrong design
Testai (2021)	wrong publication
Tong (2021)	wrong design
Tran (2021)	wrong outcome
Trichka (2021)	wrong publication
Utami (2021)	wrong design
Vadini (2021)	wrong design
van Dalen (2021)	wrong intervention
Varadaraj (2021)	wrong design
Verdelho (2021)	wrong publication
Vilpunaho (2021)	wrong outcome
Wang (2021)	wrong design
Wardlaw (2021)	wrong design
Zeng (2021)	wrong design
Zhang (2021)	wrong design, wrong outcome
Zhang (2021)	wrong design
Zhao (2021)	wrong design
Zhou (2021)	wrong design
Zhou (2021)	wrong design
Zhou (2021)	wrong intervention
Zhu (2021)	wrong design
AGS Virtual Scientific Meeting (2021)	wrong publication type

Literature search strategy

Richtlijn: Cluster cognitieve stoornissen en dementie	
Uitgangsvraag: UV3 Wat zijn de effecten van niet farmacologische interventies bedoeld om het cognitieve/ functionele beloop te verbeteren bij patiënten met cognitieve klachten, zonder reeds aanwezige stoornissen, maar met verhoogd risico?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 12-01-2022
Periode: 2021-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
In de databases Embase en Ovid/Medline is op 17-1-2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs, observationele en prognostische studies over de effecten van interventies, bedoeld om het cognitieve/functionele verloop te verbeteren bij patiënten met een verhoogd risico. De literatuurzoekactie leverde 383 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	141	23	86
RCTs	70	33	55
Observationele studies + prognostisch	300	82	242
Overig			
Totaal			383

5

Zoekstrategie

Embase 17-01-2022

No.	Query	Results
#36	#32 NOT #28 NOT #27 NOT #26 Prognostisch	11
#35	#28 NOT #27 NOT #26 Observationeel	289
#34	#27 NOT #26 RCT	70

No.	Query	Results
#33	#4 AND #32	0
#32	#21 AND #31 SR	141
#31	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR predict*:ti OR multivariate:ti,ab,kw	2792601
#30	#4 AND #29	1
#29	#26 OR #27 OR #28	473
#28	#21 AND (#24 OR #25)	412
#27	#21 AND #23	107
#26	#21 AND #22	114
#25	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	12810074
#24	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6865492

No.	Query	Results
#23	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1863123
#22	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	790621
#21	#20 AND [1-1-2021]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	757
#20	#16 AND #19	8803
#19	#17 OR #18	3965073
#18	'prevention'/exp OR 'prevention study'/exp OR prevent*:ti,ab,kw OR (((delay NEAR/4 onset):ti,ab,kw) OR avoid*:ti,ab OR taper:ti,ab OR cut*:ti,ab,kw AND near:ti,ab,kw AND down:ti,ab,kw)	3743243
#17	((cognit* OR cognition OR memory OR mental OR brain) NEAR/3 (impair* OR 'de cline*' OR deficit* OR loss OR lose OR stop* OR reduc*)):ti,ab,kw	265158
#16	#9 AND #15	17952
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3409842
#14	'antihypertensive agent'/exp OR 'hypocholesterolemic agent'/exp OR 'statine'/exp OR 'statine derivative'/exp OR statin*:ti,ab,kw OR antihypercholesterolemic:ti,ab,kw OR hypocholesterolemic:ti,ab,kw OR 'anti hypercholesterolemic':ti,ab,kw OR antihypertensive:ti,ab,kw OR 'hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitor*':ti,ab,kw	1012421
#13	'diet'/exp OR 'vitamin'/exp OR 'mineral'/exp OR 'dietary supplement'/exp OR 'calcium carbonate'/exp OR diet*:ti,ab,kw OR vitamin*:ti,ab,kw	1648443
#12	'nonpharmaceutical intervention'/exp OR 'nonpharmacological intervention*':ti,ab,kw OR 'non pharmacological intervention*':ti,ab,kw	3919
#11	'exercise'/exp OR 'lifestyle'/mj OR 'healthy lifestyle'/exp OR 'multimodality cancer therapy'/exp OR 'effort':ti,ab,kw OR exercis*:ti,ab,kw OR 'exertion':ti,ab,kw OR (((fitness OR physical) NEAR/3 (train* OR activit* OR workout* OR 'work out*' OR effort* OR exercis* OR exertion OR therap*)):ti,ab,kw) OR 'physical fitness':ti,ab,kw OR 'healthy lifestyle':ti,ab,kw OR 'healthy life*':ti,ab,kw	1016635
#10	'multicomponent intervention'/de OR multidomain:ti,ab,kw OR multicomponent:ti,ab,kw OR ((multi* NEAR/3 (component OR domain)):ti,ab,kw)	48396
#9	#5 AND #8	65822
#8	#6 OR #7	2706930
#7	'hypertension'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'smoking and smoking related phenomena'/exp OR 'alcohol abuse'/exp OR 'sedentary lifestyle'/exp OR hypertensi*:ti,ab,kw OR diabet*:ti,ab,kw OR smoking*:ti,ab,kw OR smoker*:ti,ab,kw	2590639

No.	Query	Results
	OR ((alcohol NEAR/3 (abuse OR excessive OR drink*)):ti,ab,kw)	
#6	'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular risk score'/exp OR 'cardiovascular risk*':ti,ab,kw	270547
#5	'dementia'/exp OR 'delirium'/de OR 'wernicke encephalopathy'/de OR 'cognitive defect'/de OR 'memory disorder'/exp OR 'binswanger encephalopathy'/exp OR 'benign senescent forgetfulness':ti,ab,kw OR ('normal pressure hydrocephalus':ti,ab,kw AND 'shunt*':ti,ab,kw) OR 'organic brain disease':ti,ab,kw OR 'organic brain syndrome':ti,ab,kw OR (((cerebral* OR cerebrovascular OR 'cerebro vascular') NEAR/2 insufficien*):ti,ab,kw) OR (('cere br*' NEAR/2 deteriorat*):ti,ab,kw) OR ((chronic NEAR/2 (cerebrovascular OR 'cerebro vascu lar')):ti,ab,kw) OR creutzfeldt:ti,ab,kw OR jcd:ti,ab,kw OR cjd:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR ((pick* NEAR/2 disease):ti,ab,kw) OR alzheimer*:ti,ab,kw OR binswanger*:ti,ab,kw OR deliri*:ti,ab,kw OR dement*:ti,ab,kw OR huntington*:ti,ab,kw OR korsako*:ti,ab,kw	694247
#4	#1 OR #2 OR #3	5
#3	dementia AND prevention AND by AND targeting AND modifiable AND vascular AND risk AND factors AND tariq	1
#2	multidomain AND lifestyle AND intervention AND benefits AND a AND large AND elderly AND population AND at AND risk AND for AND cognitive AND decline AND dementia AND regardless AND of AND baseline AND characteristics	3
#1	multi-domain AND interventions AND for AND the AND prevention AND of AND dementia AND cognitive AND decline AND hafdi AND 2021	1

Embase 12-01-2022

No.	Query	Results
#39	#37 NOT #36 NOT #35	1662
#38	#36 NOT #35	519
#37	#27 OR #34	2423
#36	#26 OR #33	726
#35	#25 OR #32	738
#34	(#23 OR #24) AND #31	1174
#33	#22 AND #31	402
#32	#21 AND #31	412
#31	#30 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2956
#30	#18 AND #29	3944
#29	#5 AND #9 AND #28	8865
#28	'antihypertensive agent'/exp OR 'hypocholesterolemic agent'/exp OR 'statine'/exp OR 'statine derivative'/exp OR statin*:ti,ab,kw OR antihypercholesterolemic:ti,ab,kw OR hypocholesterolemic:ti,ab,kw OR 'anti hypercholesterolemic':ti,ab,kw OR antihypertensive:ti,ab,kw	1011934
#27	#20 AND (#23 OR #24)	268
#26	#20 AND #22	76
#25	#20 AND #21	76
#24	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4	12795043

No.	Query	Results
	clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#23	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#22	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*)):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#21	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#20	#19 AND [1-1-2021]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	502
#19	#15 AND #18	5728
#18	#16 OR #17	3961438

No.	Query	Results
#17	'prevention'/exp OR 'prevention study'/exp OR prevent*:ti,ab,kw OR ((delay NEAR/4 onset):ti,ab,kw) OR avoid*:ti,ab OR taper:ti,ab OR (cut*:ti,ab,kw AND near:ti,ab,kw AND down:ti,ab,kw)	3739854
#16	((cognit* OR cognition OR memory OR mental OR brain) NEAR/3 (impair* OR 'decline*' OR deficit* OR loss OR lose OR stop* OR reduc*)):ti,ab,kw	264863
#15	#9 AND #14	10798
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2511940
#13	'diet'/exp OR 'vitamin'/exp OR 'mineral'/exp OR 'dietary supplement'/exp OR 'calcium carbonate'/exp OR diet*:ti,ab,kw OR vitamin*:ti,ab,kw	1647226
#12	'nonpharmaceutical intervention'/exp OR 'nonpharmacological intervention*':ti,ab,kw OR 'non pharmacological intervention*':ti,ab,kw toegevoegd aan strategie, breder dan Cochrane	3913
#11	'exercise'/exp OR 'effort':ti,ab,kw OR exercis*:ti,ab,kw OR 'exertion':ti,ab,kw OR (((fitness OR physical) NEAR/3 (train* OR activit* OR workout OR 'work out' OR effort* OR exercise OR exertion OR therap*)):ti,ab,kw) OR 'physical fitness':ti,ab,kw	922880
#10	'multicomponent intervention'/de OR multidomain:ti,ab,kw OR multicomponent:ti,ab,kw OR ((multi* NEAR/3 (component OR domain)):ti,ab,kw)	48334
#9	#5 AND #8	65734
#8	#6 OR #7 specifieker uitgewerkt dan de Cochrane	2704762
#7	'hypertension'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'smoking and smoking related phenomena'/exp OR 'alcohol abuse'/exp OR hypertensi*:ti,ab,kw OR diabet*:ti,ab,kw OR smoking*:ti,ab,kw OR smoker*:ti,ab,kw OR ((alcohol NEAR/3 (abuse OR excessive OR drink*)):ti,ab,kw) specifieker uitgewerkt dan de Cochrane	2577261
#6	'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular risk score'/exp OR 'cardiovascular risk*':ti,ab,kw specifieker uitgewerkt dan de Cochrane	270349
#5	'dementia'/exp OR 'delirium'/de OR 'wernicke encephalopathy'/de OR 'cognitive defect'/de OR 'memory disorder'/exp OR 'binswanger encephalopathy'/exp OR 'benign senescent forgetfulness':ti,ab,kw OR ('normal pressure hydrocephalus':ti,ab,kw AND 'shunt*':ti,ab,kw) OR 'organic brain disease':ti,ab,kw OR 'organic brain syndrome':ti,ab,kw OR (((cerebral* OR cerebrovascular OR 'cerebro vascular') NEAR/2 insufficien*):ti,ab,kw) OR (('cere br*' NEAR/2 deteriorat*):ti,ab,kw) OR ((chronic NEAR/2 (cerebrovascular OR 'cerebro vascu lar')):ti,ab,kw) OR creutzfeldt:ti,ab,kw OR jcd:ti,ab,kw OR cjd:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR ((pick* NEAR/2 disease):ti,ab,kw) OR alzheimer*:ti,ab,kw OR binswanger*:ti,ab,kw OR deliri*:ti,ab,kw OR dement*:ti,ab,kw OR huntington*:ti,ab,kw OR korsako*:ti,ab,kw	693637
#4	#1 OR #2 OR #3 sleutelartikelen	5
#3	dementia AND prevention AND by AND targeting AND modifiable AND vascular AND risk AND factors AND tariq	1
#2	multidomain AND lifestyle AND intervention AND benefits AND a AND large AND elderly AND population AND at AND risk AND for AND cognitive AND decline AND dementia AND regardless AND of AND baseline AND characteristics	3
#1	multi-domain AND interventions AND for AND the AND prevention AND of AND dementia AND cognitive AND decline AND hafdi AND 2021	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
30	27 not 26 not 25 not 24 prognostisch	8
29	26 not 25 not 24 OBS	68

28	25 not 24 RCT	33
27	18 and 22	50
26	18 and (21 or 23)	107
25	18 and 20	48
24	18 and 19 SR	23
23	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5060675
22	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivariate.ti,ab,kf.	2134275
21	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4043158
20	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1344620
19	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	541580
18	17 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	215
17	limit 16 to yr="2021 -Current"	235
16	12 and 15	2299
15	13 or 14	2293954
14	exp Primary Prevention/ or exp Secondary Prevention/ or prevent*.ti,ab,kf. or (delay adj4 onset).ti,ab,kf. or avoid*.ti,ab,kf. or taper.ti,ab,kf. or (cut* and near and down).ti,ab,kf.	2134755
13	((cognit* or cognition or memory or mental or brain) adj3 (impair* or 'de cline*' or deficit* or loss or lose or stop* or reduc*).ti,ab,kf.	182954
12	5 and 11	4542

11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	2595198
10	exp Antihypertensive Agents/ or exp Anticholesteremic Agents/ or statin*.ti,ab,kf. or antihypercholesterolemic.ti,ab,kf. or hypocholesterolemic.ti,ab,kf. or 'anti hypercholesterolemic'.ti,ab,kf. or antihypertensive.ti,ab,kf. or "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor*".ti,ab,kf.	388128
9	exp Diet/ or exp Vitamins/ or exp Minerals/ or exp Dietary Supplements/ or exp Calcium Carbonate/ or diet*.ti,ab,kf. or vitamin*.ti,ab,kf.	1307370
8	("nonpharmacological intervention*" or "non pharmacological intervention*").ti,ab,kf.	3755
7	exp Exercise/ or exp Combined Modality Therapy/ or *Life Style/ or Healthy Lifestyle/ or effort.ti,ab,kf. or exercis*.ti,ab,kf. or exertion.ti,ab,kf. or ((fitness or physical) adj3 (train* or activit* or workout* or work out* or effort* or exercis* or exertion or therap*)).ti,ab,kf. or physical fitness.ti,ab,kf. or healthy lifestyle.ti,ab,kf. or healthy life*.ti,ab,kf.	992561
6	(multidomain or multicomponent or (multi* adj3 (component or domain))).ti,ab,kf.	40105
5	1 and 4	22105
4	2 or 3	1610574
3	exp Hypertension/ or exp Diabetes Mellitus/ or exp Smoking/ or exp Alcoholism/ or Sedentary Behavior/ or hypertensi*.ti,ab,kf. or diabet*.ti,ab,kf. or smoking*.ti,ab,kf. or smoker*.ti,ab,kf. or (alcohol adj3 (abuse or excessive or drink*)).ti,ab,kf.	1570277
2	Heart Disease Risk Factors/ or (cardiovascular risk* or heart disease risk*).ti,ab,kf.	80785
1	Dementia/ or Delirium/ or Wernicke Encephalopathy/ or Cognitive Dysfunction/ or Cognitive Disorders/ or Huntington Disease/ or exp Memory Disorders/ or Alzheimer Disease/ or Frontotemporal Lobar Degeneration/ or Lewy Body Disease/ or (dementi* or alzheimer or amenti* or lewy body disease).ti,ab,kf. or (frontotemporal adj2 degeneration).ti,ab,kf. or benign senescent forgetfulness.ti,ab,kf. or (normal pressure hydrocephalus and shunt*).ti,ab,kf. or organic brain disease.ti,ab,kf. or organic brain syndrome.ti,ab,kf. or ((cerebral* or cerebrovascular or cerebro vascular) adj2 insufficien*).ti,ab,kf. or (cere br* adj2 deteriorat*).ti,ab,kf. or (chronic adj2 (cerebrovascular or cerebro vascu lar)).ti,ab,kf. or creutzfeldt.ti,ab,kf. or jcd.ti,ab,kf. or cjd.ti,ab,kf. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,kf. or (pick* adj2 disease).ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or binswanger*.ti,ab,kf. or deliri*.ti,ab,kf. or dement*.ti,ab,kf. or huntington*.ti,ab,kf. or korsako*.ti,ab,kf.	354776

Module 3 Genetische risicofactoren

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van genetische risicofactoren bij het bepalen van het risico, ten behoeve van informatievoorziening over het risico op dementie, in individuele patiënten met beginnende geheugenklachten?

Inleiding

10 Patiënten met (beginnende) geheugenklachten presenteren zich op een specialistische polikliniek veelal met de hulpvraag: heb ik dementie en zo ja, welke vorm van dementie heb ik dan? En indien er sprake is van MCI: hoeveel kans is er dat ik dementie ga ontwikkelen? In de richtlijn staat dat een zorgverlener op basis van verschillende parameters (e.g. vragenlijsten, beeldvorming, biomarkers in het hersenvocht of bloed) een inschatting kan maken (NVKG, 2021). Het is reeds mogelijk dat een genetisch profiel op basis van
15 bijvoorbeeld APOE-genotype en/of polygenic risk score (PRS) ook een belangrijke parameter is om mee te wegen in de inschatting of een patiënt dementie ontwikkeld (Fyfe, 2021). Afgelopen jaren is er toenemende belangstelling voor de evaluatie van genetische risico scores voor verschillende oorzaken van dementie zoals de ziekte van Alzheimer en fronto-temporale dementie. De waarde van genetische en erfelijke risicofactoren in de predictie van cognitieve klachten is nog niet duidelijk. Door de onduidelijke waarde van genetische risicofactoren ontbreken in de dagelijkse praktijk standaarden wanneer een zorgverlener
20 genetische screening moet uitvoeren. Er bestaan vele verschillende oorzaken van dementie; de ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie (NVKG, 2021). Er zijn gegevens bekend dat dragerschap van het APOE-ε4 allel een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van late onset Alzheimer (Scheltens, 2016). Echter biedt het APOE-ε4 allel momenteel nog onvoldoende prognostische informatie en het is ook nog niet duidelijk of prognostische modellen hierin toegevoegde waarde hebben. Deze module evalueert de plaats van genetische risicofactoren in het algemeen in het risico op dementie, met de zoekvraag gefocust op de
25 ziekte van Alzheimer bij mensen met geheugenklachten. Mono-genetische causale afwijkingen (zoals PSEN1, PSEN2, APP, SORL1) blijven bij deze module buiten beschouwing.

Search and select

35 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the added value of genetics and hereditary information in the prediction to future development of Alzheimer's disease in patients with memory complaints?*

P: patients having memory complaints who come for a consultation
I: prediction model to predict Alzheimer's disease based on (a combination of):
40 polygenic risk score (PRS), positive family history, age of onset dementia in family, apolipoprotein E (APOE)
C: a prediction model without genetic information and/or polygenic risk score (PRS),
O: model performance (calibration parameters like goodness to fit, or discrimination parameters like area under the curve or predictive value)
45 T: presence of Alzheimer's disease after consultation
S: consultation for memory complaints in the second-line healthcare

Relevant outcome measures

50 The guideline development group considered discrimination parameters (such as area under curve) as a critical outcome measure for decision making; and calibration parameters as important outcome measures for decision making.

The working group defined the performance of the included models as follows:

- $0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$: acceptable
- $0.8 \leq \text{AUC} < 0.9$: excellent
- $\text{AUC} \geq 0.9$: outstanding

5

Given the variety in methods regarding calibration and discrimination parameters, the cluster did not a priori define the minimal clinically (patient) important difference for model performance. The differences between the models were evaluated by the working group after data extraction.

10

Prognostic research: Study design and hierarchy

When reviewing literature, there is a hierarchy in quality of individual studies. Preferably, a model is evaluated in a clinical trial to decide whether to use it to inform a patient whether they are at risk for Alzheimer's disease. Unfortunately, these studies are very rare. If not available, studies in which prediction models are developed and validated in other samples of the target population (external validation) are preferred because these results are more reliable. Most samples do not completely reflect the characteristics of the total population, resulting in deviated associations, possibly having consequences for conclusions. Studies validating prediction models internally (e.g. bootstrapping or cross validation) can be used to answer the first research question as well, but downgrading the level of evidence is obvious due to risk of bias and/or indirectness, as it is not clear whether such models will perform sufficiently in target populations. The confidence in the results of unvalidated prediction models is very low. Therefore, such models will not be graded. This is also applicable for association models. The risk factors identified from such models can be used to inform patients about general elevated risk on Alzheimer's disease, however they are less suitable to be used in clinical decision making.

15

20

25

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 12 January 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 321 hits. Studies were selected based on the following criteria:

30

35

40

- Systematic review (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available), randomized controlled trial, or observational study (cohort study) used for model development and validation or model validation alone;
- Studies that compared a prediction model (conform the PICO; including genetic information) to a prediction model without genetic information and/or polygenic risk score (PRS);
- Full-text English language publication;
- Patients aged ≥ 18 years, having memory complaints and coming for consultation.

Initially, 164 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 161 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included. None of these two studies reported internally or externally validated models, thus these studies (Andrews, 2017; Verhaaren, 2013) were not included in evidence and risk of bias tables and were not graded, as the reported models were not validated.

45

Results

50

Important study characteristics and results from two studies (Andrews, 2017; Verhaaren, 2013) are summarized in the evidence tables. Results of both studies (Andrews, 2017;

Verhaaren, 2013) were not included in the risk of bias table and could not be graded, as the reported models were not validated.

Summary of literature

5 Description of studies – unvalidated models

Andrews (2017) evaluated/validated a risk index comprising lifestyle, medical and demographic factors (Australian National University Alzheimer’s Disease Risk Index, ANU-ADRI), as well as a genetic risk score (GRS), for assessment of the risk of progression to mild cognitive impairment (MCI) or dementia. ANU-ADRI was computed on the basis of up to 11
10 predictive variables (age, sex, alcohol consumption, education, diabetes, depression, traumatic brain injury, smoking, social engagement, physical activity, cognitively stimulating activities, and BMI). GRS was constructed based on 25 single-nucleotide polymorphisms previously associated with Alzheimer’s disease (AD). The evaluation was performed in a community-based cohort of older adults (n=2078; Mean age \pm SD: 63 years \pm 1.5; F/M: 1009/1069; MCI: n=23, 1%; Dementia: 0, 0%). Patients were followed for an average of 9.6
15 years (after accounting for loss due to attrition) and a total of 13.9 years. Authors compared the association of the ANU-ADRI-score, and GRS-score with time from normal cognition to mild cognitive impairment with cox proportional hazard models. Authors did not provide information on calibration performance, as data on the agreement
20 between observed outcomes and predictions were not provided. The concordance index (c-index) was evaluated (discrimination performance).

Verhaaren (2013) studied the added value of a genetic Alzheimer’s disease (AD) risk score (based on all established risk genes) to the prediction of AD in nondemented people of a
25 population-based cohort study (Rotterdam Study, n=5171, Mean age \pm SD: 66.2 years \pm 11.2; 56%F/44%M). The GRS was determined by adding the risk alleles per individual weighted by the reported effect sizes according to Bertram (2007). All people underwent cognitive testing, which was assessed with the following neuropsychological test battery: the MMSE, a 15-word verbal learning test, the Stroop Color and Word Test, the Letter-Digit Substitution
30 Task, and a word fluency test (animal categories). Three logistic regression models predicting AD at 10 years of follow-up were reported:
1) age and sex;
2) age, sex, and APOE- ϵ 4 carriership; and
3) age, sex, APOE- ϵ 4 carriership, and the risk score.
35 Conform the PICO, the comparison between model 1 vs. 2 and model 1 vs. 3 provide information regarding the added value of genetic factors. The area under the curve was evaluated (discrimination).

40 Results – unvalidated models

Discrimination and calibration are both important characteristics in the evaluation of model performance. Discrimination refers to how well the model differentiates those at higher risk of having an event from those at lower risk. Discrimination is typically characterized using area under the curve (AUC) or a concordance index (c-index). Calibration or goodness of fit is reflecting the extent to which a model correctly estimates the absolute risk (i.e. if the values
45 predicted by the model agree with the observed values).

1. Calibration performance

Not reported by Andrews (2017) and Verhaaren (2013), a ratio on Outcome / Expected is not provided. Andrews (2017) designed a cox proportional hazards model to investigate the
50 association between the ANU-ADRI and a GRS and incident MCI/dementia. *Table 1* shows that a higher ANU-ADRI (indicating greater risk) score was associated with an increased risk

of progression to MCI/dementia. The GRS was not associated with progression to MCI/dementia.

2. Discrimination performance

5 Andrews (2017) calculated the concordance index (c-index) for the prediction of progression from cognitively normal to MCI/dementia. Both the ANU-ADRI and GRS had a limited predictive ability to predict the risk on MCI/dementia (see *Table 1*). These c-index values reflect poor discrimination between patients. The working group classified the discrimination performance of this model as not acceptable.

10

Table 1. Associations between the ANU-ADRI and GRS and cognitive impairment, by using Cox proportional hazards models

	MCI/dementia	Interpretation
HR (95% CI)*		
ANU-ADRI	1.06 (1.03 to 1.09)	A unitary increase in the ANU-ADRI at baseline is associated with 6% increased hazards of transitioning from cognitively normal to MCI/dementia. Thus, a higher ANU-ADRI (indicating greater risk) score is associated with an increased risk of progression to MCI/dementia.
GRS	1.14 (0.98 to 1.33)	An increase in the GRS at baseline is not statistically significant associated with transitioning from cognitively normal to MCI/dementia. Thus, a change in GRS is not associated with progression to MCI/dementia.
C-index (SE)		
ANU-ADRI	0.60 (0.05)	Although the ANU-ADRI is associated with the progression from cognitively normal to MCI, its predictive ability is limited.
GRS	0.53 (0.05)	The predictive ability of GRS on the progression from cognitively normal to MCI is very limited.

*The Hazard Ratio (HZ) does not provide information about calibration performance of the model, as the ratio Outcome / Expected is not provided. This HR is interpreted as a ratio of the ANU-ADRI score and progression to MCI/dementia.

15

Verhaaren (2013) reported that 359 out of 5507 (6.5%) persons developed Alzheimer disease after 10 years follow-up. *Table 2* shows the area under the curve (AUC) of three reported models predicting Alzheimer disease. Model II and III have a slightly better performance to predict of AD compared to a model I with age and sex alone. When GRS is added to a model including age, sex and APOE-ε4 carriership, the AUC only increased only marginally by 0.02 point. The working group classified the discrimination performance of model II and II as acceptable. Herewith, it should be considered that the added value of GRS to age/sex could not be assessed based on these results. It could also be possible that APOE-ε4 and GRS have a similar effect.

20

25

Table 2. Area under the curve at 10 years of follow-up for three different models

Three models	AUC (95% CI)
Model I (age, sex)	0.7934 (0.7728 to 0.8140)
Model II (age, sex, APOE-ε4 carriership)	0.8148 (0.7959 to 0.8337)
Model III (age, sex, APOE-ε4 carriership, GRS without APOE)	0.8159 (0.7970 to 0.8348)

Level of evidence of the literature

1. Calibration performance

5 The level of evidence of the calibration performance was not assessed due to lack of studies including validated models.

2. Discrimination performance

10 The level of evidence of the discriminative performance was not assessed due to lack of studies including validated models.

Conclusions

1. Calibration performance

No GRADE	No evidence was found regarding the <i>calibration performance</i> of validated prediction models in predicting the risk of developing Alzheimer's disease in patients having memory complaints who come for a consultation. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

2. Discrimination performance

No GRADE	No evidence was found regarding the <i>discriminative performance</i> of validated prediction models in predicting the risk of developing Alzheimer's disease in patients having memory complaints who come for a consultation. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

15

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

20 Het cluster heeft een literatuuronderzoek verricht naar de toegevoegde waarde van genetische factoren aan de voorspelling van dementie door de ziekte van Alzheimer bij mensen met geheugenklachten. Om de toegevoegde waarde van genetische factoren te bepalen, dienen studies een vergelijking te maken tussen een model mét en zónder genetische factoren. Er werden geen studies gevonden die voldoen aan de PICO, waarbij de toegevoegde waarde van genetische informatie aan de voorspelling van Alzheimer werd vastgesteld bij patiënten die met geheugenklachten op de polikliniek komen. Er werden wel twee studies gevonden waarbij onderzoek is gedaan bij een zogenaamd ‘community cohort’, mensen met of zonder geheugenklachten (Andrews, 2017; Verhaaren, 2013). Beide studies bevatten géén gevalideerde modellen. Het vertrouwen in een goede prestatie van deze modellen ten aanzien van de voorspellende waarde is echter zeer laag vanwege het ontbreken van zowel interne als externe validatie. Daardoor kunnen geen consequenties worden verbonden aan de uitkomsten van deze modellen.

35 Andrews (2017) beschrijft of de “Australian National University Alzheimer's Disease Risk Index” (ANU-ADRI) en een genetische risico score (GRS) op het risico op progressie naar milde cognitieve stoornis (MCI) of dementie kon voorspellen (Andrews, 2017). Vanwege het ontbreken van zowel interne als externe validatie kan echter geen uitspraak worden gedaan over de voorspellende waarde van het model. Het cluster concludeert dan ook dat hier een kennislacune bestaat over of predictiemodellen die op basis van genetische en hereditaire informatie de ontwikkeling van dementie kunnen voorspellen bij patiënten met geheugenklachten.

40 Daarnaast werd een niet-gevalideerd model beschreven die de associatie tussen 11 dementie-gerelateerde genen en de voorspelling op het ontstaan van de ziekte van

Alzheimer (Verhaaren, 2013). Het vertrouwen in de prestatie van deze modellen ten aanzien van de voorspellende waarde is echter zeer laag vanwege het ontbreken van zowel interne als externe validatie. Daardoor kunnen geen consequenties worden verbonden aan de uitkomsten van dit model. Echter geeft Verhaaren (2013) aan dat AUC toeneemt met 0.02 als model I (leeftijd, geslacht) wordt vergeleken met model III (leeftijd, geslacht, APOE-ε4, GRS). Het cluster acht dit verschil niet klinisch relevant. Mogelijk impliceert dit dat genetische factoren een beperkt toegevoegde waarden hebben in het voorspellen van Alzheimer, en wellicht ook dementie.

10 Aanvullend hierop, breidde Andrews (2017) het cox proportional hazards model uit door Multi-State Models (MSMs). Om een complexer model van ziekteprogressie te evalueren, werden MSMs gebruikt om de associatie tussen de ANU-ADRI en GRS en progressie tussen cognitieve stoornissen te onderzoeken. MSMs maken het mogelijk om concurrerende risico's, progressie en herstel tussen stoornissen te modelleren. Ofwel, met MSMs kunnen meer 'realistische' scenario's gemodelleerd worden van cognitieve achteruitgang. De MSMs die in deze analyse werden gebruikt, modelleerden cognitieve achteruitgang en cognitief herstel door veranderingen tussen CN- en MCI-toestanden mogelijk te maken. Ook deze aanvullende analyses laten zien dat de ANU-ADRI scores geassocieerd lijken met een hoger risico op het ontwikkelen van MCI en de GRS lijkt geassocieerd met een hoger risico op het ontwikkelen van dementie (zie *tabel 3*, inclusief interpretatie van resultaten). Dit is in overeenstemming met de eerdere analyses op basis van het cox proportional hazards model (zie *tabel 1*).

Tabel 3. Hazard ratios (95% CIs) van de ANU-ADRI en GRS bij cognitieve transitie, met behulp van Multi-State Models

	ANU-ADRI	GRS	Interpretatie
CN to MCI	1.07 (1.04 to 1.10)	1.05 (0.86 to 1.29)	Multi-State Modellen laten zien dat één unit-verandering in de ANU-ADRI, geassocieerd is met een 7% verhoogd risico op progressie van 'cognitief normaal' naar MCI. De GRS daarentegen was niet geassocieerd met de progressie van 'cognitief normaal' naar MCI.
CN to dementia	0.61 (0.33 to 1.13)	4.19 (1.72 to 10.2)	Een één unit-verandering in de GRS, gaat gepaard met een 419% verhoogd risico op progressie van 'cognitief normaal' naar dementie. De ANU-ADRI was echter niet geassocieerd met progressie van CN naar dementie.

Ongeveer 25% van de bevolking heeft minimaal een APOE-ε4 allel en 2% is homozygoot (Gharbi-Meliani, 2021). Dit allel speelt een rol in het ontstaan van meerdere dementie oorzaken, zoals Alzheimer, vasculaire dementie en Lewy Body dementie. Zowel homozygoten als heterozygoten APOE-ε4 hebben een verhoogde kans op dementie. Door toevoegen van meerdere genetische risicofactoren is het voorspellen van de kans op dementie mogelijk te verbeteren.

Dit wordt bevestigd door een recente genome-wide associatiestudie, met in totaal 111.326 klinisch gediagnosticeerde/'proxy' Alzheimer-gevallen en 677.663 controles (Bellenguez, 2022). Deze studie is gepubliceerd na het literatuuronderzoek (zoekdatum: 12 januari 2022). Middels cox-regressiemodellen werd de associatie tussen leeftijd, geslacht, het aantal APOE-ε4- en APOE-ε2-allelen en genetische hoofdcomponenten bepaald. In populatie-cohorten met klinisch gediagnosticeerde Alzheimer-gevallen, was de GRS geassocieerd met progressie naar Alzheimer (HR: 1.076, 95%CI 1.064 tot 1.088). Bij klinische MCI-patiënten, was de GRS ook geassocieerd met progressie naar Alzheimer (HR: 1.056, 95%CI 1.040 tot 1.072). Met het toevoegen van nieuw geïdentificeerde genen aan de GRS score, nam de associatie toe (generieke populatie-cohorten: HR 1.052, 95%CI 1.037 tot 1.068; MCI-cohorten: 1.034,

95%CI 1.013 tot 1.055). Het voorspellende vermogen verbeterde door het toevoegen van nieuwe genetische varianten (Bellenguez, 2022). Gezien de zeer lage HR, acht het cluster de resultaten momenteel als niet als klinisch relevant, maar toekomstige genome-wide associatiestudies zullen naar verwachting de AD-risicovoorspelling verder verbeteren.

- 5 Eerder is aangetoond dat zowel APOE als de GRS de risico's van de ziekte van Alzheimer en dementie aanzienlijk kan beïnvloeden (van der Lee, 2018; Stocker, 2020; Ebenau, 2021). Een recente systematische review (Harrison, 2020) beoordeelde hoe de AD-PRS kan worden gebruikt om uitkomsten en fenotypes gerelateerd aan neurodegeneratie te bestuderen.
- 10 Auteurs concluderen dat AD-PRS Alzheimer-gevallen kan onderscheiden van controles en dat PRS kan worden geassocieerd met cognitieve stoornissen. Het vermogen van AD-PRS om progressie van milde cognitieve stoornissen (MCI) naar Alzheimer te voorspellen, was minder duidelijk. Voor APOE is hier geen twijfel over, schattingen van het absolute risico op MCI of dementie zijn redelijk consistent in populatie gebaseerde cohorten (Qian, 2017). De behoefte aan longitudinale cohortstudies om het vermogen van PRS om pathologie-
- 15 specifieke ziekteactiviteit te voorspellen werd onderschreven door auteurs (Harrison, 2020). Andrews (2019) evalueerde in een systematische review de associatie van niet-APOE "late-onset Alzheimer's disease" (LOAD)-risicolocci met cognitieve prestaties en achteruitgang, binnen de context van zowel cognitieve veroudering als een cognitief LOAD-fenotype. Ofwel, deze bevindingen ondersteunen een consistent verband tussen individueel APOE LOAD-risico en
- 20 cognitieve achteruitgang (Andrews, 2019).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- De toegevoegde waarde van genetische informatie aan de voorspelling van het risico op dementie is momenteel nog onvoldoende onderzocht. Zolang er geen medicatie en/of
- 25 behandeling is tegen de ziekte, is het naar verwachting voor de meeste patiënten niet van belang om inzicht te hebben in genetische risicofactoren, alhoewel deze wens van patiënt tot patiënt kan variëren (Stites, 2022).

Kosten (middelenbeslag)

- 30 Er zijn bij het cluster geen kosten-effectiviteitsstudies bekend omtrent de inzet van genetische risicofactoren bij het bepalen van het risico op dementie in individuele patiënten met beginnende geheugenklachten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 35 Alleen bij subgroepen is momenteel genetisch onderzoek aangewezen bij patiënten met geheugenklachten door ziekte van Alzheimer. Dit betreft met name patiënten met dementie op jonge leeftijd, fronto-temporale dementie en patiënten met wittestofziekten (leukodystrofieën). Mogelijk komt er op basis van nieuwe studies in de toekomst specifieke medicatie beschikbaar voor patiënten met ziekte van Alzheimer en APOE-ε4 (Abushakra, 2017), dan is mogelijk het screenen op APOE-ε4 belangrijk is met betrekking tot het
- 40 inschatten op bijwerkingen (Barakos, 2022).

Aanbevelingen

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

- 45 Het cluster adviseert om terughoudend te zijn het gebruik van genetische risicofactoren bij het bepalen van het risico, ten behoeve van informatievoorziening over het risico op dementie, in individuele patiënten met beginnende geheugenklachten. Tot op heden heeft het bepalen van risicogenen geen klinische consequenties. Hoewel bepaalde risicogenen duidelijk een verhoogd risico geven op het krijgen van Alzheimer (Scheltens, 2016), is op het
- 50 moment (bij het uitblijven van gevolgen voor behandeling) terughoudendheid gewenst. Mogelijkerwijs kan dit in de toekomst anders zijn. Bijvoorbeeld, in de klasse monoklonale

antilichamen tegen amyloid is een drager van $\epsilon 4$ meer at risk op het ontwikkelen van bijwerkingen. Als een dergelijk middel ooit op de markt komt dan kan genetisch testen zinvol worden (Barakos, 2022).

Gebruik geen genetische risicofactoren om een uitspraak te doen over het risico op dementie bij patiënten met geheugenklachten.

5

Literatuur

- Abushakra S, Porsteinsson A, Scheltens P, Sadowsky C, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, Power A, Wang P, Shen L, Tolar M. Clinical Effects of Tramiprosate in APOE4/4 Homozygous Patients with Mild Alzheimer's Disease Suggest Disease Modification Potential. *J Prev Alzheimers Dis.* 2017;4(3):149-156. doi: 10.14283/jpad.2017.26. PMID: 29182706.
- Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1377-1384. doi: 10.1001/jama.2017.12126. PMID: 29049590.
- Andrews SJ, Eramudugolla R, Velez JI, Cherbuin N, Eastaer S, Anstey KJ. Validating the role of the Australian National University Alzheimer's Disease Risk Index (ANU-ADRI) and a genetic risk score in progression to cognitive impairment in a population-based cohort of older adults followed for 12 years. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Mar 4;9(1):16. doi: 10.1186/s13195-017-0240-3. PMID: 28259165; PMCID: PMC5336661.
- Andrews SJ, McFall GP, Booth A, Dixon RA, Anstey KJ. Association of Alzheimer's Disease Genetic Risk Loci with Cognitive Performance and Decline: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(4):1109-1136. doi: 10.3233/JAD-190342. PMID: 31156182.
- Anstey KJ, Cherbuin N, Herath PM, Qiu C, Kuller LH, Lopez OL, Wilson RS, Fratiglioni L. A self-report risk index to predict occurrence of dementia in three independent cohorts of older adults: the ANU-ADRI. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86141. doi: 10.1371/journal.pone.0086141. PMID: 24465922; PMCID: PMC3900468.
- Barakos J, Purcell D, Suhy J, Chalkias S, Burkett P, Marsica Grassi C, Castrillo-Viguera C, Rubino I, Vijverberg E. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):211-220. doi: 10.14283/jpad.2022.21. PMID: 35542992.
- Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022 Apr;54(4):412-436. doi: 10.1038/s41588-022-01024-z. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35379992; PMCID: PMC9005347.
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE (2007): Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nat Genet* 39:17–23.
- CBG, 2021. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) – Nieuwsbericht “Aanvraag Alzheimermedicijn geweigerd door gebrek aan effectiviteit”. Nieuwsbericht: 17-12-2021. Link: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2021/12/17/aanvraag-alzheimermedicijn-geweigerd-door-gebrek-aan-effectiviteit>
- Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, Sabbagh M, Selkoe D, Weiner M, Salloway S. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):221-230. doi: 10.14283/jpad.2022.34. PMID: 35542993; PMCID: PMC9169517.

- Ebenau JL, van der Lee SJ, Hulsman M, Tesi N, Jansen IE, Verberk IMW, van Leeuwenstijn M, Teunissen CE, Barkhof F, Prins ND, Scheltens P, Holstege H, van Berckel BNM, van der Flier WM. Risk of dementia in APOE ϵ 4 carriers is mitigated by a polygenic risk score. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021 Sep 14;13(1):e12229. doi: 10.1002/dad2.12229. PMID: 34541285; PMCID: PMC8438688.
- 5 Gharbi-Meliani A, Dugravot A, Sabia S, Regy M, Fayosse A, Schnitzler A, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Dumurgier J. The association of APOE ϵ 4 with cognitive function over the adult life course and incidence of dementia: 20 years follow-up of the Whitehall II study. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Jan 4;13(1):5. doi: 10.1186/s13195-020-00740-0. PMID: 33397450; PMCID: PMC7784268.
- 10 Fyfe I. Genetic insights into dementia disorders. *Nat Rev Neurol*. 2021 Apr;17(4):193. doi: 10.1038/s41582-021-00478-9. PMID: 33649530.
- Harrison JR, Mistry S, Muskett N, Escott-Price V. From Polygenic Scores to Precision Medicine in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(4):1271-1283. doi: 10.3233/JAD-191233. PMID: 32250305; PMCID: PMC7242840.
- 15 Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997 May 15;16(9):965-80. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19970515)16:9<965::aid-sim509>3.0.co;2-o. PMID: 9160492.
- 20 NVKG, 2021. Richtlijn Dementie. Beoordeeld: 27-01-2021. Link: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/dementie/startpagina - dementie.html>
- Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J, Langbaum JB, Neuhaus JM, Reiman EM, Roberts JS, Seshadri S, Tariot PN, Woods BM, Betensky RA, Blacker D. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS Med*. 2017 Mar 21;14(3):e1002254. doi: 10.1371/journal.pmed.1002254. PMID: 28323826; PMCID: PMC5360223.
- 25 Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26921134.
- 30 Stites SD, Vogt NM, Blacker D, Rumbaugh M, Parker MW; Advisory Group on Risk Evidence Education for Dementia (AGREED). Patients asking about APOE gene test results? Here's what to tell them. *J Fam Pract*. 2022 May;71(4):E1-E7. doi: 10.12788/jfp.0397. PMID: 35730709.
- 35 Stocker H, Perna L, Weigl K, Möllers T, Schöttker B, Thomsen H, Holleczeck B, Rujescu D, Brenner H. Prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease, vascular, mixed, and all-cause dementia by a polygenic risk score and APOE status in a community-based cohort prospectively followed over 17 years. *Mol Psychiatry*. 2021 Oct;26(10):5812-5822. doi: 10.1038/s41380-020-0764-y. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2021 Oct 1;: PMID: 32404947; PMCID: PMC8758470.
- 40 van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, Hofman A, Ikram MA, Amin N, van Duijn CM. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):434-444. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30053-X. Epub 2018 Mar 16. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Apr 25;: PMID: 29555425.
- 45 Verhaaren BF, Vernooij MW, Koudstaal PJ, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM, Ikram MA. Alzheimer's disease genes and cognition in the nondemented general population. *Biol Psychiatry*. 2013 Mar 1;73(5):429-34. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.009. Epub 2012 May 15. PMID: 22592056.

Bijlagen bij module 3 'Genetische factoren'

Implementatieplan module 3

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Genetische factoren	<1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden van richtlijn	<ul style="list-style-type: none"> Betrokken zorgprofessionals Beroepsverenigingen 	-

5 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table for prediction modelling studies (based on CHARMS checklist)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Candidate predictors	Model development, performance and evaluation	Outcome measures and results	Comments Interpretation of model
Andrews, 2017 (not validated)	<p><u>Source of data¹ and date:</u> PATH project, a longitudinal, population-based study of health and well-being in adults.</p> <p><u>Setting/ number of centres and country:</u> Community-dwelling adults from Canberra or Queanbeyan (Australia) whom participated in the Personality and Total Health (PATH) Through Life project. In this study, data from the 60+ cohort was included (n=2551).</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No.</p>	<p><u>Recruitment method²:</u> See Anstey (2011). PATH: is based on three cohorts (birth years 1975–79, 1956–60 and 1937–41). At the start of the study, these cohorts were aged 20–24y, 40–44y, and 60–64y. By the end of 2010, 3 waves of data were collected for all three cohorts with 4-year intervals between interviews.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> See Anstey (2011). Sample was drawn from the electoral rolls of three federal electorates that make up the ACT and the electorate containing Queanbeyan. All Australian citizens aged ≥18 years are required by law to be enrolled.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> If ethnicity was not Caucasian (n=107), self-reported history of stroke, transient ischemic attack, epilepsy, brain tumours or brain infection (n=381).</p> <p><u>Treatment received?</u> N.A.</p> <p><u>Participants:</u> <i>Wave 1</i> N= 2078; Mean age±SD: 63±1.5; Female sex, n (%): 1009 (48.5); MCI: 23 (1.1); Dementia: 0 (0); MCI-TB: 384 (18.4)</p>	<p><u>Describe candidate predictors³ and method and timing of measurement:</u></p> <p>* ANU-ADRI can be computed on the basis of up to 15 predictive variables, 11 of which are available in PATH: age, sex, alcohol consumption, education, diabetes, depression, traumatic brain injury, smoking, social engagement, physical activity, cognitively stimulating activities, and BMI. In PATH no data were available on cholesterol, fish intake, and pesticide exposure.</p> <p>* Values for predictive variables included in ANU-ADRI for PATH were selected from baseline measurements or the first occasion on which the variables were measured.</p> <p><u>Number of participants with any missing value⁴?</u> n=240 (missing genetic data).</p> <p><u>How were missing data handled⁵?</u> Imputation. Missing values that were not attributable to attrition for the predictive variables used in the construction of the ANU-ADRI and the MCI-TB were imputed. This left n=2078 available for analysis.</p>	<p>Development</p> <p><u>Modelling method⁶:</u> Cox proportional hazards models</p> <p>Performance</p> <p><u>Calibration measures⁷ and 95%CI:</u> Association; HR</p> <p><u>Discrimination measures⁸ and 95%CI:</u> C-statistic</p> <p><u>Classification measures⁹:</u> N.R.</p> <p>Evaluation</p> <p><u>Method for testing model performance¹⁰:</u> external</p>	<p><u>Type of outcome:</u> combined</p> <p><u>Definition and method for measurement of outcome:</u> Participants were assessed for clinically diagnosed MCI and dementia as well as psychometric test-based MCI (MCI-TB) at 12 years of follow-up.</p> <p><u>Endpoint or duration of follow-up:</u> 12 years</p> <p><u>Number of events/outcomes:</u></p> <p>RESULTS</p> <p><u>Multivariable model¹¹:</u> A higher ANU-ADRI (= greater risk) score was associated with an increased risk of progression to both MCI/Dementia and MCI-TB.</p> <p><i>Cox proportional hazards models:</i> <i>ANU-ADRI, HR (95% CI)</i> *MCI/Dementia: 1.06 (1.03–1.09) *MCI-TB: 1.04 (1.02–1.50) <i>GRS, HR (95% CI)</i> *MCI/Dementia: 1.14 (0.98–1.33) *MCI-TB: 1.04 (0.96–1.12)</p>	<p><u>Interpretation:</u> exploratory, i.e. more research needed.</p> <p><u>Generalizability?</u> * Relatively high level of education of the PATH cohort. * PATH cohort is predominately Caucasian, potentially limiting the generalisability. Other ethnicities and biomarkers of AD were not available. *Article does not report the exact model.</p> <p><u>Authors' conclusion:</u> * Higher ANU-ADRI scores are associated with increased risk of progressing from CN to MCI. * GRS comprising the main AD genes was associated with the development of dementia but was not associated with the risk of developing MCI.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Candidate predictors	Model development, performance and evaluation	Outcome measures and results	Comments Interpretation of model
		<p>Wave 2 N= 1798; Mean age±SD: 67±1.5; Female sex, n (%): 870 (48.3); MCI: 28 (1.6); Dementia: 0 (0); MCI-TB: 373 (20.7)</p> <p>Wave 3 N= 1596; Mean age±SD: 71±1.5; Female sex, n (%): 775 (48.6); MCI: 35 (2.2); Dementia: 7 (0.44); MCI-TB: 347 (21.7)</p> <p>Wave 4 N= 1337; Mean age±SD: 75±1.5; Female sex, n (%): 651 (48.7); MCI: 103 (7.7); Dementia: 37 (2.7); MCI-TB: 261 (19.5)</p>			<p><i>ANU-ADRI, c-index (SE)</i> *MCI/Dementia: 0.60 (0.05) *MCI-TB: 0.56 (0.02)</p> <p><i>GRS, c-index (SE)</i> *MCI/Dementia: 0.53 (0.05) *MCI-TB: 0.51 (0.02)</p> <p><i>Multi-state models of transitions (MSMs)</i> <i>ANU-ADRI, HR (95% CI)</i> CN to MCI: 1.07 (1.04–1.10)* CN to dementia 0.61 (0.33–1.13)</p> <p><i>GRS, HR (95% CI)</i> CN to MCI: 1.05 (0.86–1.29) CN to dementia: 4.19 (1.72–10.2)^ *A higher ANU-ADRI score was associated with an increased risk of transitioning from CN to MCI. ^GRS was associated with an increased risk of transitioning from CN to dementia.</p>	
Verhaaren, 2013 (not validated)	<p><u>Source of data¹ and date:</u> population-based Rotterdam Study</p> <p><u>Setting/ number of centres and country:</u> For investigating</p>	<p><u>Recruitment method²:</u> The current study is based on participants from RS-I-5, RS-II-2, and RS-III. Thus, all participants from the Rotterdam Study who had examinations between 2004 and 2011. In total, 1366 nondemented participants from RS-I-5, 1737 nondemented participants</p>	<p><u>Describe candidate predictors³ and method and timing of measurement:</u> Relationship between the GRS and the compound scores of cognitive function was assessed by using linear regression models, adjusted for age, sex, level of education, and cohort.</p>	<p>Development <u>Modelling method⁶:</u> Cox proportional hazards models</p> <p>Performance <u>Calibration measures⁷ and 95%CI:</u> N.R.</p>	<p><u>Type of outcome:</u> combined</p> <p><u>Definition and method for measurement of outcome:</u> diagnosis of Alzheimer disease</p> <p><u>Endpoint or duration of follow-up:</u> 10 years</p>	<p><u>Interpretation:</u> exploratory, i.e. more research needed.</p> <p><u>Generalizability?</u> * Absence of longitudinal assessment of cognitive performance; no information on cognitive decline. * Nondemented persons with</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Candidate predictors	Model development, performance and evaluation	Outcome measures and results	Comments Interpretation of model
	<p>prediction of AD, 5507 participants from RS-I were used.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No.</p>	<p>from RS-II-2, and 2068 nondemented participants from RS-III had good genotyping and cognition data.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> The original study population (RS-I) consisted of 7983 people in the general population; they were aged 55 years and older and all residents of the Ommoord area, a suburb of Rotterdam.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> All people that were demented at baseline. For investigating prediction of AD, we used 5507 participants from RS-I that were nondemented at baseline in 1990 and were followed for the development of AD until 2000.</p> <p><u>Treatment received?</u> N.A.</p> <p><u>Participants:</u> N=5171; Mean age \pm SD: 66.2 \pm 11.2; Female sex: 56.4%; Primary education only: 12.8%</p>	<p>Authors genotyped APOE-ϵ4 and SNPs from genes CLU, PICALM, BIN1, CR1, ABCA7, MS4A6A, MS4A4E, CD2AP, EPHA1, and CD33. They constructed a GRS by adding the risk alleles per individual weighted by the reported effect sizes.</p> <p><u>Number of participants with any missing value</u>⁴? N.R.</p> <p><u>How were missing data handled</u>⁵? N.R.</p>	<p><u>Discrimination measures</u>⁸ and <u>95%CI:</u> AUC</p> <p><u>Classification measures</u>⁹: N.R.</p> <p><u>Evaluation</u> <u>Method for testing model performance</u>¹⁰: Unvalidated model.</p>	<p><u>Number of events/outcomes:</u></p> <p>RESULTS <u>Multivariable model</u>¹¹: <i>Associations between GRS and Global Cognition (all ages, n=5171)*</i> <i>GRS (incl APOE): -0.03 (-0.05 to -0.01)</i> <i>GRS (excl APOE): -0.02 (-0.03 to 0.00)</i> <i>*Values are differences in Z scores of cognition (95%CI) per SD increase of GRS (adjusted for age, sex, level of education, cohort).</i></p>	<p>a high GRS may not have participated because they already had subclinical AD. * The RS-I cohort used for prediction of AD was also among the discovery cohorts of the AD genes. However, removal of any potential bias would only even further decrease the predictive accuracy of these genes.</p> <p><u>Authors' conclusion:</u> A marginal joint effect was found of established AD genes on memory independent from APOE. These genes, although associated with AD, jointly only marginally improve prediction of AD.</p>

¹ Cohort, case-control, randomised trial participants, registry data

² Consecutive participants?

5 ³ Or describe number and type of candidate predictors, e.g. demographics, patient history, physical examination, additional testing, disease characteristics.

⁴ Include predictors and outcome

⁵ Complete-case analysis, imputation, other method

⁶ Logistic, survival, neural networks, machine learning technique

10

⁷ Calibration plot, calibration slope, Hosmer-Lemeshow test

⁸ C-statistic, D-statistic, log-rank

⁹ Sensitivity, specificity, predictive values, net reclassification improvement and a priori cut points

¹⁰ Development dataset only (internal) or separate external validation

¹¹ Including predictor weights or regression coefficients, intercept, baseline survival, model performance measures

15

¹² E.g. sum score, nomogram, score chart, predictions of specific risk subgroups

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Ajnakina, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Levine, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Voyle, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Ding, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Bellou, 2020	Not conform PICO (wrong comparator), Wrong design (association studies)
Hohman, 2017	Wrong design (association studies)
Handy, 2021	Wrong design (association studies)
Del-Aguila, 2018	Wrong design (association studies)
De Marco, 2020	Not conform PICO (wrong population), wrong design (association studies)
Liu, 2021	Wrong design (association studies)
Andrews, 2019	Wrong design (association studies)
Andrews, 2016	Wrong design (association studies)
Li, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Euesden, 2020	Not conform PICO (wrong outcome, wrong comparator)
de Rojas, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Ware, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Fan, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Riaz, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Hayden, 2015	Not conform PICO (wrong comparator)
van der Lee, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Martiskainen, 2015	Wrong design (association studies)
Chouraki, 2016	Not conform PICO (wrong comparator)
Bruni, 2021.	Wrong design (review)
Harrison, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Escott-Price, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Zhou, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Desikan, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Perkovic, 2019	Wrong design (review)
Leonenko, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Creese, 2021	Wrong design (association studies)
Elman, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Stocker, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Shi, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Rodríguez-Rodríguez, 2013	Not conform PICO (wrong population)
Wollam, 2015	Not conform PICO (wrong comparator)
Leonenko, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Tan, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Leonenko, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Escott-Price, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Porter, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Chaudhury, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Najar, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Tosto, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Daunt, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Zhou, 2021	Wrong design (review)
Escott-Price, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Pan, 2021	Wrong design (review)
Pyun, 2021	Not conform PICO (wrong population)
Escott-Price, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Ebenau, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Logue, 2019	Not conform PICO (wrong outcome)
Marden, 2016	Not conform PICO (wrong outcome)
Porter, 2018	Not conform PICO (wrong outcome)
Marden, 2014	Not conform PICO (wrong comparator)
Dai, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Peloso, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Slegers, 2015	Not conform PICO (wrong comparator)
Licher, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)

Reference	Reason for exclusion
Harrison, 2016	Not conform PICO (wrong outcome)
Louwersheimer, 2016	Not conform PICO (wrong population)
Andrews, 2019	Not conform PICO (wrong outcome)
Zettergren, 2021	Wrong design (association studies)
Andrews, 2018	Not conform PICO (wrong outcome)
Manzali, 2021	Wrong design (association studies)
Kauppi, 2018	Not conform PICO (wrong population)
Morgan, 2017	Wrong design (association studies)
Femminella, 2021	Wrong design (association studies)
Ahmad, 2018	Wrong design (association studies)
Monsell, 2017	Not conform PICO (wrong population)
Hannon, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Bressler, 2017	Not conform PICO (wrong outcome)
Raghavan, 2017	Wrong design (review)
Wang, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Tasaki, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Darst, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Tan, 2019	association study and wrong outcome
Tan, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Escott-Price, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Sariya, 20121	Not conform PICO (wrong comparator)
Huq, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Xiao, 2015	Not conform PICO (wrong comparator)
Zhang, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Sargurupremraj, 2020	Not conform PICO (wrong outcome)
van der Linden, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Proitsi, 2014	Wrong design (association studies)
Sabuncu, 2012	Wrong design (association studies)
Smith, 2020	Wrong design (association studies)
Chauhan, 2015	Wrong design (association studies)
Reus, 2020	Wrong design (association studies)
Laitera, 2017	Not conform PICO (wrong outcome)
Zhu, 2020	Not conform PICO (wrong outcome)
Brenowitz, 2021	Wrong design (association studies)
Lake, 2021	Wrong design (review)
van der Linden, 2021	Wrong design (association studies)
Lin, 2019	Wrong design (association studies)
Stocker, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Leng, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Lopatko, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Rutten-Jacobs, 2018	Not conform PICO (wrong outcome), Wrong design (association studies)
Roberts, 2020	Wrong design (review)
Lawingco, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Biffi, 2014	Not conform PICO (wrong comparator)
Van Der Lee, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Chia, 2021	Wrong design (association studies)
Hong, 2020	Wrong design (association studies)
De Jager, 2012	Wrong design (association studies)
Liu, 2021	Wrong design (association studies)
Batra, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Chen, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Fulton-Howard, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Nho, 2016	Wrong design (association studies)
Pandey, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Tesi, 2020	Wrong design (association studies)
Yashin, 2021	Wrong design (association studies)
Guo, 2019	Wrong design (association studies)
Lancaster, 2019	Wrong design (association studies)
Paliwal, 2021	Wrong design (association studies)

Reference	Reason for exclusion
Andrews, 2020	Wrong design (association studies)
Sims, 2020	Wrong design (review)
Sun, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Liebers, 2016	Wrong design (association studies)
Cruchaga, 2018	Wrong design (association studies)
Bonham, 2019	Wrong design (review)
Zhang, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Tao, 2019	Wrong design (review)
Fan, 2020	Not conform PICO (wrong comparator)
Corlier, 2018	Not conform PICO (wrong outcome)
Hong, 2021	Wrong design (association studies)
Shin, 2019	Wrong design (association studies)
Patel, 2018	Wrong design (association studies)
Malik, 2021	wrong outcome, association study
Mez, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Tank, 2022	Not conform PICO (wrong outcome), Wrong design (association studies)
Llewellyn, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Sauer, 2021	Not conform PICO (wrong comparator)
Kauppi, 2020	Not conform PICO (wrong outcome)
DubÃ©, 2013	Not conform PICO (wrong outcome)
Kumar, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Licher, 2019	Not conform PICO (wrong comparator)
Stephan, 2018	Not conform PICO (wrong comparator)
Wang, 2022	Wrong design (association studies)
Foo, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Stevenson, 2015	Wrong design (association studies)
Schultz, 2017	Not conform PICO (wrong outcome)
Lupton, 2016	Not conform PICO (wrong outcome)
Daniels, 2021	Review/wrong outcome
Spencer, 2021	wrong outcome
Lamballais, 2020	Not conform PICO (wrong population)
Walhovd, 2020	Not conform PICO (wrong outcome)
Karlsson, 2017	Not conform PICO (wrong comparator)
Vlachakis, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Jin, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Andrews, 2017	Wrong design (association studies)
Xiao, 2017	Not conform PICO (wrong outcome)
Badhwar, 2020	Wrong design (review)
Skoog, 2021	Wrong design (association studies)
Liu, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Rubinski, 2021	Not conform PICO (wrong outcome)
Axelrud, 2018	Not conform PICO (wrong population)
Lewis, 2020	Wrong design (review)
Chasioti, 2019	Wrong design (review)
Lambert, 2019	Wrong design (review)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster cognitieve stoornissen en dementia	
Uitgangsvraag: Wat is de voorspellende waarde van predictiemodellen die genetische en hereditaire informatie bevatten (APOE, andere risicogenen, familieanamnese en debuutleeftijd dementie bij familie) bij patiënten met geheugenklachten, ten opzichte van het ontwikkelen van dementie?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 12-1-2022
Periode: 2000-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:</p> <p>Dementia AND polygenic risk score AND (genetic risks or family history or age onset or apoe)</p> <p>Omdat de sleutelartikelen niet werden gevonden met het specifieke prognostische filter is er voor gekozen om polygenic risk score te gebruiken. Hiermee worden de sleutelartikelen wel gevonden.</p> <p>Als de indruk ontstaat dat mogelijk relevante artikelen worden gemist kan een tweede zoekactie met het prognostisch filter worden opgezet.</p>	
In de databases Embase en Ovid/Medline is op 12-1-2022 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2000 naar systematische reviews en RCTs over de voorspellende waarde van predictiemodellen die genetisch en hereditaire informatie bevatten bij patiënten die mogelijk dementie kunnen ontwikkelen. De literatuurzoekactie leverde 321 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs			
RCTs			
Observationele studies			
Overig, prognostisch	298	173	321
Totaal			

5

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#10	#4 AND #9 sleutelartikelen gevonden	3
#9	#8 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	298
#8	#5 AND #6 AND #7	476
#7	'genetic risk score'/exp OR (((genetic OR genom* OR genotype* OR polygenetic* OR polygenic*) NEAR/2 (risk* OR hazard*) NEAR/3 score):ti,ab,kw)	7603
#6	'genetic risk'/exp OR 'family history'/exp OR 'heredity'/exp OR 'onset age'/exp OR 'apolipoprotein'/exp OR (((genetic OR genom* OR genotype* OR polygenetic* OR polygenic* OR predisposition) NEAR/2 (risk* OR hazard* OR association OR variability)):ti,ab,kw) OR ((onset NEAR/3 age):ti,ab,kw) OR apoe:ti,ab,kw	3797996
#5	'dementia'/de OR 'diffuse lewy body disease'/exp OR 'frontotemporal dementia'/exp OR 'alzheimer disease'/exp OR dementi*:ti,ab,kw OR alzheimer*:ti,ab,kw OR amenti*.ti,ab,kw OR 'lewy body disease':ti,ab,kw OR ((frontotemporal NEAR/3 degeneration):ti,ab,kw)	405604
#4	#1 OR #2 OR #3	3
#3	effect AND apoe AND other AND common AND genetic AND variants AND on AND the AND o	1

No.	Query	Results
	nsset AND of AND alzheimer AND disease AND van AND der AND lee	
#2	desikan AND plos AND 2017 AND alzheimer AND disease AND risk AND genetic AND assessme nt NOT steele	1
#1	effect AND of AND apoe AND polygenic AND risk AND score AND on AND incident AND deme ntia AND cognitive AND decline AND in AND a AND healthy AND older AND population	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	173
5	limit 4 to yr="2000 -Current"	175
4	1 and 2 and 3	175
3	((genetic or genom* or genotype* or polygenetic* or polygenic*) adj2 (risk* or hazard*) adj3 score).ti,ab,kf.	3093
2	Heredity/ or "Genetic Predisposition to Disease"/ or "Age of Onset"/ or exp Apolipoproteins/ or ((genetic or predisposition or genom* or genotype* or polygenetic* or polygenic*) adj3 (risk* or hazard* or association or variability)).ti,ab,kf. or (onset adj3 age).ti,ab,kf. or apoe.ti,ab,kf.	346160
1	Dementia/ or Alzheimer Disease/ or Frontotemporal Lobar Degeneration/ or Lewy Body Disease/ or (dementi* or alzheimer or amenti* or "lewy body disease").ti,ab,kf. or (frontotemporal adj2 degeneration).ti,ab,kf.	220344

5

Module 4 Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het meest betrouwbare en valide instrument om cognitieve achteruitgang vast te stellen of dementie te diagnosticeren bij mensen met een verstandelijke beperking?

Inleiding

- 10 Cognitieve stoornissen en dementie komen relatief veel voor bij mensen met een verstandelijke beperking. Dementie diagnostiek wordt in principe verricht volgens dezelfde standaarden als in de algemene populatie. Echter, de gebruikelijke cognitieve onderzoeken en screeningsinstrumenten zijn bij mensen met een verstandelijke beperking niet altijd goed te gebruiken. Er zijn verschillende instrumenten ontwikkeld specifiek voor deze doelgroep, het is echter onduidelijk wat het meest betrouwbare en valide instrument is om dementie
- 15 bij een mens met een verstandelijke beperking vast te stellen. In deze module worden de verschillende beschikbare instrumenten geëvalueerd.

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Which valid and reliable instruments to diagnose dementia in people with intellectual disability are available and what are their psychometric properties?

- P: People with an intellectual disability suspected of having dementia/memory problems
- 25 I: Diagnostic instrument for dementia
- C: Other diagnostic instrument for dementia
- R: Clinical diagnosis of dementia (clinical diagnosis)
- O: Validity, reliability, diagnostic test accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value)

30

Relevant outcome measures

- The guideline development group considered validity and reliability as critical outcome measures for decision making; and diagnostic test accuracy as important outcome measures for decision making.

35

The working group defined the measurement properties according to the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) taxonomy (Mokkink, 2010).

40 Search and select (Methods)

- The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 29 March 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 333 hits. Studies were selected based on the following criteria
- 45
- systematic reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available), randomized controlled trials, or observational studies,
 - full-text English language publication, and
 - studies according to the PICO.

30 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one systematic review was included and 29 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

5 Results

The one study included in the analysis of the literature is a systematic review that describes 42 studies. Important study characteristics and results are summarized in *Table 1, 2, and 3*. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

10 **Summary of literature**

Description of studies

Zeilinger (2022) performed a systematic review to evaluate informant-based dementia assessment instrument for people with intellectual disability. A systematic literature search was performed up until 20 October 2021. Studies were included if they 1) assessed dementia in people with intellectual disability, (2) described the development or evaluation of an informant-based instrument for the assessment of dementia, and (3) the instrument had to be specifically developed or adapted for people with intellectual disability (ID). Studies about scales including dementia, but with a focus on a broader spectrum of disorders for screening purposes or differential diagnosis were excluded. Instruments from publications prior to the year 2012 were acquired from a previous systematic review. The Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) guidelines, including a risk of bias assessment, was applied to extract information and to evaluate measurement properties and the quality of available evidence.

In total 42 studies evaluating 18 assessment instruments were included. Characteristics of the individual studies are summarized in *Table 1*. Characteristics of the assessment instruments are summarized in *Table 2*. Based on measurement properties (conform COSMIN), authors recommended the following three for screening purposes:

- Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale (BPSD-DS),
- the Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS), and
- the Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities (DSQIID).

For a more thorough dementia assessment, authors recommended the Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS).

Table 1. Summary of study characteristics based on Zeilinger (2022)

Study	Country	Instrument	Sample size (female)	Level of ID	Age-range	ID disability etiology
Ball (2004)	UK	CAMDEX-DS	74 (31)	Mild-profound	>30	DS
Beresford-Webb (2021)	UK	CAMDEX-DS	85 (42)	Mild-moderate	19-65	DS
Burt (1999)	USA	DLD	138 (74)	Mild-profound	29-82	ID/DS
Burt (2005a)	USA	MPC	168 (n.r.)	Mild-profound	30-69	ID/DS
Burt (2005b)	USA	DSDS, DLD	78 (n.r.)	Mild-profound	30-61	ID/DS
Dalton (2002)	USA	MOSES-DS	336 (151)	No ID, Mild-profound	17-88	No ID, ID/DS
De Vreese (2007)	Italy	DLD	60 (29)	Mild-severe	38-63	ID/DS
De Vreese (2015)	Italy	AFAST	61 (47)	Mild-profound	39-64	ID/DS
Deb (1999)	UK	DSDS,DLD	62 (28)	Mild-severe	35-72	DS
Deb (2007)	UK	DSQIID	193 (95)	Mild-profound	23-77	DS
Dekker (2018)	Netherlands, France, UK	BPSD-DS	281 (141)	Mild-severe	31-74	DS
Dekker (2021)	Netherlands, Spain, Belgium, France, Italy	BPSD-DS	524 (246)	Mild-severe	30-74	DS
Esteba-Castillo (2013)	Spain	CAMDEX-DS	146 (51)	Mild-moderate	30-75	ID/DS
Evenhuis (1992)	Netherlands	DLD	139 (79)	Mild-profound	43-93	Only ID; no DS
Evenhuis (1996)	Netherlands	DLD	78 (n.r.)	Mild-profound	35-98	ID/DS
Fonseca (2019)	Brazil	CAMDEX-DS	92 (33)	Mild-severe	n.r.	DS
Friedman (2001)	Canada	Friedman interview	50 (15)	n.r.	20-56	DS
Gomiero (2008), De Vreese (2011) ^a	Italy	AADS	63 (35)	Mild-profound	40-80	ID/DS
Gomiero (2017)	Italy	DSQIID	200 (82)	Mild-profound	40-80	ID/DS
Hoekman (2002)	Netherlands	CLD/ESDC, DLD	329 (n.r.)	Mild-profound	40-91	ID/DS
Huxley (2000)	UK	DSDS	40 (11)	Mild-severe	26-66	DS
Johansson (2002)	Sweden	Johansson interview	9 (3)	Mild-severe	26-56	ID/DS
Kirk (2006)	UK	DLD	88 (33)	n.r.	41-86	ID/DS
Kuske (2017), Kuske (2017) ^b	Germany	DSQIID	102 (51)	Mild-profound	41-96	ID/DS
Lessov-Schlaggar (2019)	USA	CDR	34 (15)	n.r.	18-55	DS
Li (2015)	Hong Kong	DSQIID	200 (86)	Mild-profound	40-73	ID/DS
Nübling (2020)	Germany	CAMDEX-DS	11 (n.r.)	n.r.	19-58	DS
Oliver (2011)	UK	AADS	36 (19)	n.r.	30-64	DS
Prasher (2004)	UK	ABDQ	150 (67)	Mild-severe	16-76	DS
Prasher (1997)	UK	DLD	100 (44)	Mild-severe	19-78	DS
Rebillat (2021)	France	DSQIID	151 (74)	Mild-profound	40-74	DS
Rösner (2021)	Germany	DLD	71 (37)	Mild-profound	n.r.	ID/DS
Sano (2005)	USA	BFT	108 (47)	Mild-profound	49-71	DS
Shultz (2004)	USA	DSDS, DLD	38 (17)	Mild-severe	45-74	ID/DS
Silverman, (2004)	USA	DLD	273 (n.r.)	Mild-severe	45-70+	ID/DS
Silverman (2021)	USA	NTD-EDSD	185 (77)	Mild-severe	40-82	DS
Startin (2016)	UK	CS-DS	128 (60)	Mild-severe	16-66	DS
Startin (2019)	UK	CS-DS	48 (22)	Mild-severe	36-64	DS
Sturmey (2003)	USA	MOSES-DS	163 (69)	Mild-profound	30-84	ID/DS
Takenoshita (2020)	Japan	DSQIID	493 (182)	Mild-severe	20-83	ID/DS
Walker (2015)	UK	DLD	26 (11)	Mild-profound	40-69	DS
Whitwham (2011)	UK	DSC	159 (69)	n.r.	18-89	ID/DS
Zeilinger (2016)	Austria, Germany	NTG-EDSD	221 (172)	n.r.	19-65	ID/DS

Abbreviations: n.r. = not reported, DS = down syndrome, ID = intellectual disability, UK= United Kingdom, USA= United States of America. Instrument acronyms are described in table 2.

Note: ^{a,b} These papers report on the same study results but in two different languages.

Table 2. Description of the 18 instruments

Acronym of instrument	Name of instrument	Purpose	Content of items	No. items	Completion time	Interpretability	Available in Dutch	Studies
<i>AADS</i>	Assessment for Adults with Developmental Disabilities	Screening, research	Behavioural excesses and deficits	28	20 min	No cut-offs	n.i.	De Vreese, 2011; Oliver, 2011; Gomiero, 2008
<i>ABDQ</i>	Adaptive Behavior Dementia Questionnaire	Screening, research	Adaptive behaviour	15	10 min	Cut-offs provided	n.i.	Prasher, 2004
<i>AFAST</i>	Alzheimer's Functional Assessment Tool	Screening, diagnosis, monitoring of progress	Adaptive behaviour, ADLs, functionality, autonomy	46	20 min	n.i.	n.i.	De Vreese, 2015
<i>BFT</i>	Behavior and Function Test	Screening, diagnosis research	Behaviour, function	58	no info	n.i.	n.i.	Sano, 2005
<i>BPSD-DS</i>	The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale	Screening, research	Behavioural and psychological symptoms	52	30 min	Preliminary cut-offs provided (by one study)	Yes	Dekker, 2018; Dekker, 2021
<i>CAMDEX-DS: informant interview</i>	The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities: informant interview	Diagnosis, monitoring of progress, research	Adaptive behaviour and cognitive abilities, general mental and intellectual functioning, memory, relevant previous medical and family history	157	50 min	Preliminary cut-offs provided (by one study)	Currently under examination	Ball, 2004; Beresford-Webb, 2021; Esteban-Castillo, 2013; Fonseca, 2019; Nübling, 2020
<i>CDR-DS</i>	Clinical Dementia Rating Scale for adults with Down syndrome	Screening, diagnosis	Adaptive behaviour, ADLs, memory, orientation, judgment	41	30 min	No cut-offs	n.i.	Lessov-Schlaggar, 2019
<i>CS-DS</i>	Cognitive Scale for Down Syndrome	Screening, research	Memory, executive functions, language	61	20 min	No cut-offs	n.i.	Startin, 2016; Startin, 2019
<i>DLD / DMR</i>	Dementia Questionnaire for Learning Disabilities/ Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Person	Screening	Adaptive and problem behaviour, memory, orientation, speech, practical skills, mood, activity	50	20 min	Cut-offs provided for single completion and for change scores	Yes, in Dutch Dementie Vragenlijst voor Verstandelijk Gehandicapten (DVZ)	Burt, 1999, 2005b; De Vreese, 2007; Deb, 1999; Evenhuis, 1992, 1996; Hoekman, 2002; Kirk, 2006; Prasher, 1997; Roesner, 2021; Shultz, 2004; Silverman, 2004; Walker, 2015

<i>DSDS</i>	Dementia Scale for Down Syndrome	Screening, diagnosis	Behaviour, ADLs, cognitive abilities	60	30 min	Cut-offs provided	Adapted Dutch version Dementieschaal voor mensen met een verstandelijke handicap (DSVH)	Burt, 2005b; Deb, 1999; Huxley, 2000; Shultz, 2004
<i>DSQIID</i>	Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities	Screening, research	Adaptive and problem behaviour, ADLs, cognitive abilities, psychological symptoms	53	15 min	Cut-offs provided	n.i.	Deb, 2007; Gomiero, 2017; Kuske, 2017; Kuske, 2017; Li, 2015; Rebillat, 2021; Takenoshita, 2020
<i>ESDC / CLD</i>	Early Signs of Dementia Checklist / Checklist with Symptoms of Dementia	Screening	Adaptive behaviour, ADLs, cognitive and intellectual abilities, personality changes, physical and psychological symptoms	64	20 min	Cut-offs provided	Yes	Hoekman, 2002
<i>Friedman Assessment Protocol</i>	Friedman Assessment Protocol for Dementia in Down Syndrome	Diagnosis, research	Adaptive behaviour, cognitive abilities, memory, emotion regulation, motivation	no info	no info	n.i.	n.i.	Friedman, 2001
<i>Johansson Interview</i>	Johansson Interview for Early Detection of Dementia in Persons with Down Syndrome	Screening, diagnosis	Adaptive and problem behaviour, cognitive abilities, emotions	92	40 min	n.i.	n.i.	Johansson, 2002
<i>MOSES – DS</i>	Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects – adapted for persons with Down syndrome	Screening, research	Adaptive and problem behaviour, ADL, cognitive abilities, physical and psychological symptoms, social withdrawal	40	20 min	Cut-offs from MOSES, not extra provided	n.i.	Dalton, 2002; Sturmey, 2003
<i>MPC</i>	Memory Problems Checklist	Screening, research	Everyday memory	10	10 min	n.i.	n.i.	(Burt, 2005a
<i>NTG-EDSD</i>	NTG-Early Detection Screen for Dementia	Aiding health checks, documenting changes	Adaptive and problem behaviour, ADLs, cognitive abilities, psychological and physical symptoms	103	30 min	No cut-offs	n.i.	Silverman, 2021; Zeilinger, 2016
<i>Plymouth DSC</i>	Plymouth Dementia Screening Checklist	Screening	Behaviour, memory, mood	3	3 min	Cut-offs provided	n.i.	Whitwham, 2011

Abbreviations: n.i. = no information; DS = Down Syndrome; ADL = Activities of Daily Living.

Results

An overview of CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS and CS-DS measurement properties to detect dementia in people with intellectual disability as reported by Zeilinger (2022) are summarized in *Table 3*. *Table 3* includes assessment (“+” = sufficient, “-” = insufficient, “?” = indeterminate) based on the COSMIN taxonomy (see *supplementary file 1 ‘Table of quality criteria for outcomes’*).

1. CAMDEX-DS (The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down’s Syndrome and Others with Intellectual Disabilities: informant interview)
The CAMDEX-DS has sufficient ratings for content validity, criterion validity, construct validity, reliability, internal consistency, and responsiveness (see *Table 3*). Structural validity and measurement error was not examined.
2. DSQIID (Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities)
The DSQIID has sufficient ratings for content validity, criterion validity, construct validity, reliability, and internal consistency (see *Table 3*). There was insufficient information reported to rate the structural validity. Responsiveness and measurement error was not examined.
3. BPSD-DS (The Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale)
The BPSD-DS has sufficient ratings for content validity, criterion validity, construct validity, reliability, internal consistency, and responsiveness (see *Table 3*). There was insufficient information reported to rate the structural validity. Measurement error was not examined.
4. CS-DS (Cognitive Scale for Down Syndrome)
Based on COSMIN taxonomy assessment, the CS-DS has sufficient ratings for content validity, construct validity, structural validity, reliability, internal consistency, and responsiveness (see *Table 3*). Measurement error and criterion validity (including diagnostic test accuracy measures) was not examined.

Table 3 Measurement properties of instruments based on Zeilinger (2022). Ratings are based on the criteria specified in supplementary table of quality criteria for outcomes.

Measurement property	Instruments for all intellectual disability etiologies		Instruments for people with Down Syndrome only	
	CAMDEX-DS	DSQIID	BPSD-DS	CS-DS
Content validity ^a	+ Comprehensibility: sufficient Relevance: sufficient Comprehensiveness: sufficient	+ Comprehensibility: sufficient Relevance: sufficient Comprehensiveness: sufficient	+ Comprehensibility: sufficient Relevance: sufficient Comprehensiveness: sufficient	+ Comprehensibility: sufficient Relevance: sufficient Comprehensiveness: sufficient
Structural validity	? Not investigated	? 4-factor-solution explaining between 45%-57% of variance. 3-factor-solution explaining 40% of variance.	? 11 clinically defined sections; satisfactory items' discriminative ability	+ 5 factors (RMSEA = 0.05)
Construct validity: convergent/discriminative	+ Convergent validity: CAMDEX-DS vs. DSM-IV: Kappa = 0.95 CAMDEX-DS vs. ICD-10: Kappa = 0.97 + Discriminative validity: Good discriminative ability with epsilon squared 0.67 for total score.	+ Convergent validity: DMR vs. DSQIID total score: 0.64 ^b ; cognitive scores: 0.24 ^c ; social scores: 0.28 ^c + Discriminative validity: Consistently higher DSQIID scores in groups with dementia/cognitive decline.	? Convergent validity: Not investigated + Discriminative validity: Total scale scores significantly higher in the group with dementia.	+ Convergent validity: CS-DS scores significantly correlated to measures of general abilities. + Discriminative validity: Lower scores for adults with cognitive decline
Criterion validity	+ Sensitivity: 0.80-0.98 Specificity: 0.81-1.00 AUC of 0.99 for the total score	+ Sensitivity: 0.92-1.00 Specificity: 0.96-0.99 AUC of 0.98 for the total score	+ Sensitivity: 69.8-76.7 Specificity: 72.6-83.2	? Not investigated
Reliability	+ Interrater reliability: Kappa = 0.60-0.91 for all items Test-retest reliability: Kappa = 0.92 for all items	+ Interrater reliability: ICC: 0.88-1.00 Test-retest reliability ICC: 0.84-0.98	+ Interrater reliability: 92-100% ^d Test-retest reliability: 62-97% ^d	+ Interrater reliability ICC: 0.84 Test-retest reliability ICC: 0.95
Measurement error	? Not investigated	? Not investigated	? Not investigated	? Not investigated
Internal consistency	+ Cronbach's α =0.93	+ Cronbach's α : 0.91-0.95 for total scale	+ Cronbach's α : Frequency change: 0.85-0.90 Severity change: 0.80-0.88	+ Cronbach's α : Memory domain: 0.92; Executive function domain: 0.93 Language domain: 0.86
Responsiveness	+ CAMDEX-based diagnosis of dementia shown to be a good predictor of future diagnosis Predictive value of precision: 85% PPV: 0.50-0.58 NPV: 0.93-0.94	? Not investigated	? Not investigated	+ Changes in CS-DS scores found to be a valid measure to detect longitudinal changes in everyday cognitive abilities in adults with DS

Note: Percentages are reported as whole numbers. Other values are rounded to two decimal places. Included are only measurement properties that were evaluated for the respective instruments. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ICD-10 = International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICC = Intraclass correlation coefficient; AUC = Area under the receiver operating curve; PPV = Positive predictive value; NPV = Negative predictive value. "+" = sufficient, "-" = insufficient, "?" = indeterminate. ^a According to COSMIN, comprehensiveness, relevance, and comprehensibility are three relevant aspects of content validity, but assessment is based on expert judgment. The rating based on expert judgment was performed by Zeilinger (2022). ^b Pearson correlation coefficient rho. ^c Spearman's rho. ^d Percentage agreement for individual items.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the validity, reliability, and diagnostic accuracy of CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS and CS-DS for detecting dementia in people with intellectual disability is summarized in *Table 4*.

5

Table 4. GRADE assessment for validity, reliability, diagnostic test accuracy (sensitivity, specificity) of CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS, and CS-DS for detecting dementia in people with intellectual disability.

Measurement instrument for dementia	GRADE*			
	Validity	Reliability	Sensitivity	Specificity
CAMDEX-DS	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³
DSQIID	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³
BPSD-DS	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³
CS-DS	LOW ¹⁻³	LOW ¹⁻³	NO GRADE ⁴	NO GRADE ⁴

*Publication bias was not assessed since there are no clear statistical methods to assess publication bias in diagnostic test accuracy studies.

1: Two levels downgraded due to risk of bias (lacking information about how outcome measures were determined, and authors do not describe how they arrived at their final rating per instrument).

2: One level downgraded due to imprecision. Only point estimates, upper- and lower-point estimates or narrative description given.

3: Not downgraded for inconsistency and publication bias: Inconsistency and publication bias based on the information provided in Zeilinger (2022).

4: No information was available about diagnostic test accuracy for the CS-DS, therefore no grade could be performed.

10

Conclusions

Validity (critical)

Low GRADE	The confidence is low in the <i>validity</i> of the CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS and CS-DS for detecting dementia in people with intellectual disability. <i>Sources: Zeilinger, 2022</i>
------------------	--

Reliability (critical)

Low GRADE	The confidence is low in the <i>reliability</i> of the CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS and CS-DS for detecting dementia in people with intellectual disability. <i>Sources: Zeilinger, 2022</i>
------------------	---

15

Sensitivity (important)

Low GRADE	The confidence is low in the <i>sensitivity</i> of the CAMDEX-DS, DSQIID and BPSD-DS for detecting dementia in people with intellectual disability. <i>Sources: Zeilinger, 2022</i>
------------------	--

Specificity (important)

Low GRADE	The confidence is low in the <i>specificity</i> of the CAMDEX-DS, DSQIID and BPSD-DS for detecting dementia in people with intellectual disability. <i>Sources: Zeilinger, 2022</i>
------------------	--

20

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er was een laag vertrouwen in de gevonden validiteit, betrouwbaarheid, sensitiviteit en specificiteit van de CAMDEX-DS, DSQIID, BPSD-DS en CS-DS voor het diagnosticeren van dementie in mensen met een verstandelijke beperking. Alle beschikbare data in de systematische literatuuranalyse van Zeilinger (2022) werd afgewaardeerd voor studie beperkingen (ontbreken van informatie over studies en ontbreken van onderbouwing voor de beoordeling per instrument) en imprecisie (ontbreken van informatie over de betrouwbaarheid van puntschattingen). De validiteit, betrouwbaarheid en diagnostische accuratesse van elk instrument en de waardering conform COSMIN-criteria is te zien in Tabel 10 3 (zie tabblad 'results').

De toepasbaarheid en beschikbaarheid in het Nederlands spelen ook een rol in het tot stand komen van de aanbeveling. Bij de literatuurzoektocht werd slechts één studie gevonden die 15 antwoord geeft op de uitgangsvraag (Zeilinger, 2022). Hierbij werden alleen op hetero-anamnese gebaseerde vragenlijsten bekeken voor de screening op dementie bij mensen met een verstandelijke beperking. De CAMDEX-DS bestaat uit drie delen: een gestructureerd informant-interview, een assessment van de cliënt en richtlijnen voor diagnose en post-20 diagnostische interventies. In de systematische review van Zeilinger (2022) werd echter alleen het informant-interview beoordeeld. Er zijn geen studies gevonden die gekeken hebben naar cognitieve testen bij de persoon zelf. Dit is een belangrijke beperking aangezien voor een diagnose dementie altijd een combinatie van anamnese, hetero-anamnese en cognitieve testen nodig is.

25 De DSQIID, BPSD-DS en CS-DS zijn op hetero-anamnese gebaseerde screeningsinstrumenten, met een invultijd van respectievelijk 15, 30 en 20 minuten. De CAMDEX-DS is een diagnostisch instrument dat een grondigere beoordeling geeft, zoals hierboven beschreven. De invultijd hiervan is 50 minuten. De DSQIID en CAMDEX-DS zijn beide gevalideerd bij 30 mensen met een verstandelijke beperking door verschillende oorzaken. De BPSD-DS en CS-DS zijn alleen gevalideerd bij mensen met het Down Syndroom. De BPSD-DS is gevalideerd in het Nederlands (Dekker, 2021) en voor de CAMDEX-DS loopt een validatiestudie van de Nederlandse versie. Voor de DSQIID en CS-DS is geen informatie bij het cluster bekend wat wijst op een gevalideerde Nederlandse versie.

35 Uit de literatuur is geen adequaat valide en betrouwbaar instrument naar voren gekomen om de diagnose dementie te stellen bij mensen met een verstandelijke beperking. Om een diagnose dementie te stellen moet aangetoond worden dat er cognitieve stoornissen zijn op meerdere domeinen, welke duidelijk zijn afgenomen ten opzichte van het eerdere niveau. Dit pre-existente niveau van cognitief functioneren kan sterk wisselen bij mensen met een 40 verstandelijke beperking. Ook is er vaak een variabel beloop van cognitief functioneren, bijvoorbeeld afhankelijk van de genetische diagnose, de ernst van de epilepsie, de psychiatrische comorbiditeit, wat de diagnostiek bemoeilijkt. Bijvoorbeeld omtrent genetische diagnose zijn er steeds meer aanwijzingen voor specifieke dementie patronen bij bepaalde syndromen (e.g. RAB39B, 22q11.2). Bij Down Syndroom heeft 'personalized 45 medicine' tot verbeteringen in kwaliteit van zorg gezorgd.

Op het moment dat er vragen ontstaan over het cognitief functioneren, is er idealiter eerder cognitief onderzoek beschikbaar waarmee de resultaten van het neuropsychologisch onderzoek vergeleken kunnen worden. Overweeg daarom om bij jongvolwassenen met een verstandelijke beperking het cognitief functioneren in kaart te brengen als basismeting.

50 Indien er basismetingen beschikbaar zijn, dan zijn herhaalmetingen met dezelfde

instrumenten gewenst waar mogelijk. Indien cognitie niet meer met hetzelfde instrument gemeten kan worden, zal een instrument passend bij het niveau van functioneren gezocht moeten worden.

5 Het in kaart brengen van cognitief functioneren kan aangevuld worden door vragenlijsten op het gebied van adaptief functioneren, bijvoorbeeld met de Vineland Adaptive Behavior Scale. Indien het testen van het cognitief functioneren niet mogelijk is middels cognitieve testen, kunnen de adaptieve vaardigheden inzicht verschaffen over de interferentie van de pathologie in het dagelijks leven. Soortgelijke instrumenten brengen ook de conceptuele en
10 dagelijkse vaardigheden in kaart (bijvoorbeeld de huishoudelijke, communicatieve en sociale vaardigheden).

Welke cognitieve of adaptieve testen gebruikt kunnen worden, is afhankelijk van het uitgangsniveau. Verschillende meetinstrumenten en richtlijnen hiervoor zijn te vinden in de Handreiking '(H)erken jij dementie?' (Uijl, 2022 - tabel 1, p.47). Belangrijk is dat deze
15 adaptieve en cognitieve onderzoeken gedaan worden door iemand met de juiste expertise alsmede ervaring met de doelgroep. Het gebruik van screeningsinstrumenten die ontwikkeld zijn voor de standaardpopulatie, zoals de MMSE of MoCA, wordt afgeraden. Deze instrumenten zijn ongeschikt voor mensen met een verstandelijke beperking (Uijl, 2022).

20 Net zoals bij cognitieve achteruitgang in de algemene bevolking dienen somatische oorzaken uitgesloten te worden. Bij het uitsluiten van somatische klachten bij mensen met een verstandelijke beperking is het van belang rekening te houden met zowel vaak voorkomende en atypische presentatie van somatische klachten, als de genetische etiologie. Denk bijvoorbeeld aan visuele stoornissen, gehoorstoornissen, psychopathologie, bijwerkingen van medicatie, en atypische presentatie van klachten in het algemeen. Downsyndroom is
25 een genetische etiologie bij mensen met een verstandelijke beperking waarvoor syndroom specifieke richtlijnen beschikbaar zijn (Tshou, 2020, Morgan, 2013). Het cluster adviseert om syndroom-specifieke richtlijnen te volgen waar mogelijk.

30 In het diagnostisch proces dient een balans nagestreefd te worden van doelmatigheid, maximale diagnostische opbrengst, patiënt voorkeuren en praktische aspecten. Bij mensen met een verstandelijke beperking is het onduidelijk of de afweging van de diverse aspecten anders dient plaats te vinden. Hier ligt volgens het cluster een kennislacune. Meer inzicht in deze afweging zal zorgverleners ondersteunen in de beslissing om mensen met een verstandelijke beperking door te verwijzen voor diagnostische procedures (zoals verwijzing
35 naar neuroloog en/of beeldvorming).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. Hun verzorgers)

Om passende zorg aan de patiënt te kunnen leveren is een tijdige en adequate diagnose nodig. Naar verwachting voorkomt dit onderdiagnostiek en onderbehandeling. Het cluster
40 acht het belangrijk dat zorg op maat geleverd wordt, waarbij rekening wordt gehouden met de belastbaarheid en co-morbiditeit in deze doelgroep. Het voordeel van informantenvragenlijsten is dat de persoon zelf hier niet mee belast wordt.

Kosten (middelenbeslag)

45 De voornaamste kosten zullen ontstaan door de personeelskosten voor de zorgverleners die de vragenlijsten afnemen. Door systematische zorg en vroegtijdige herkenning van dementie bij mensen met een verstandelijke beperking is het mogelijk om beter passende zorg in te zetten, vergelijkbaar met de populatie met Down Syndroom en vroegtijdige Alzheimer dementie, wat mogelijk kosten kan besparen.
50

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het verrichten van een basismeeting naar het cognitief en adaptief functioneren is met name haalbaar bij mensen die in een instelling wonen en/of poliklinisch onder behandeling zijn bij een Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (arts VG), gedragsdeskundige of andere VG-professionals. Er zal voldoende, gekwalificeerd personeel aanwezig moeten zijn om de instrumenten af te nemen. Dit kan een belemmering vormen voor de implementatie hiervan.

Aanbeveling

Overweeg bij jongvolwassen mensen met een verstandelijke beperking een basismeting met cognitieve en adaptieve testen te verrichten.

Gebruik voor de diagnose dementie een neuropsychologisch onderzoek en een hetero-anamnese van zowel familie als vaste begeleiders, afgestemd op de symptomen en context van de individuele patiënt:

- Houd rekening met de genetische etiologie van de verstandelijke beperking, comorbiditeit en medicatie.
- Herhaal diagnostische stappen indien dit nodig is om een diagnose dementie te stellen of verwerpen.

Diagnostiek moet worden uitgevoerd door zorgverleners met voldoende expertise bij deze doelgroep. Overweeg contact te leggen met een arts verstandelijk gehandicapten (VG) en/of een gedragsdeskundige.

10

Literatuur

- Dekker AD, Ulgiati AM, Groen H, Boxelaar VA, Sacco S, Falquero S, Carfi A, di Paola A, Benejam B, Valldeneu S, Fopma R, Oosterik M, Hermelink M, Beugelsdijk G, Schippers M, Henstra H, Scholten-Kuiper M, Willink-Vos J, de Ruiters L, Willems L, Loonstra-de Jong A, Coppus AMW, Tollenaere M, Fortea J, Onder G, Rebillat AS, Van Dam D, De Deyn PP. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale (BPSD-DS II): Optimization and Further Validation. *J Alzheimers Dis.* 2021;81(4):1505-1527. doi: 10.3233/JAD-201427. Erratum in: *J Alzheimers Dis.* 2021;82(3):1371. PMID: 33967040; PMCID: PMC8293661.
- 20 Maaskant M, Hoekman J. Dementieschaal voor mensen met een verstandelijke handicap (DSVH): Handleiding. Bohn Stafleu van Loghum, 2011.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, de Vet HC. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010 May;19(4):539-49. doi: 10.1007/s11136-010-9606-8. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20169472; PMCID: PMC2852520.
- 25 Moran JA, Rafii MS, Keller SM, Singh BK, Janicki MP; American Academy of Developmental Medicine and Dentistry; Rehabilitation Research and Training Center on Aging With Developmental Disabilities, University of Illinois at Chicago; American Association on Intellectual and Developmental Disabilities. The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clin Proc.* 2013 Aug;88(8):831-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.024. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23849993.
- 30

- Prinsen CAC, Mookink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, Terwee CB. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res.* 2018 May;27(5):1147-1157. doi: 10.1007/s11136-018-1798-3. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29435801; PMCID: PMC5891568.
- 5 Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, Boers M, Tugwell P, Clarke M, Williamson PR, Terwee CB. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials.* 2016 Sep 13;17(1):449. doi: 10.1186/s13063-016-1555-2. PMID: 27618914; PMCID: PMC5020549.
- 10 Strydom A, Lee LA, Jokinen N, Shooshtari S, Raykar V, Torr J, Tsiouris JA, Courtenay K, Bass N, Sinnema M, Maaskant MA. Report on the State of Science on Dementia in People with Intellectual Disabilities. IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities. Maart 2009. <https://www.iassidd.org/wp-content/uploads/2019/02/state-of-the-science-dementia-2009.pdf>
- 15 Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jan;60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012. Epub 2006 Aug 24. PMID: 17161752.
- 20 Tsou, A. Y., Bulova, P., Capone, G., Chicone, B., & Gelaro, B. (2020). Global down syndrome Foundation medical care guidelines for adults with down syndrome Workgroup. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA*, 324(15), 1543-1556.
- Uijl A, van de Weijer K. Handreiking '(H)erken jij dementie?'. Februari 2022. Link: <https://www.kennispleingehandicaptensector.nl/gehandicaptensector/media/documenten/Cli%C3%ABntgroepen/Handreiking-Boek-Herken-jij-dementie.pdf>
- 25 Zeilinger EL, Zrnic Novakovic I, Komenda S, Franken F, Sobisch M, Mayer AM, Neumann LC, Loosli SV, Hoare S, Pietschnig J. Informant-based assessment instruments for dementia in people with intellectual disability: A systematic review and standardised evaluation. *Res Dev Disabil.* 2022 Feb;121:104148. doi: 10.1016/j.ridd.2021.104148. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34954669.

Bijlagen bij module 4 'Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking'

Bijlage 1. Table of quality criteria for outcomes (From Prinsen (2018), based on Terwee (2007) and Prinsen (2016))

Measurement property	Assessment	Criteria
Structural validity	+	CTT: CFA: CFI or TLI or comparable measure >0.95 OR RMSEA <0.06 OR SRMR <0.082 IRT/Rasch: No violation of unidimensionality: CFI or TLI or comparable measure >0.95 OR RMSEA <0.06 OR SRMR <0.08 AND no violation of local independence: residual correlations among the items after controlling for the dominant factor <0.20 OR Q3's < 0.37 AND no violation of monotonicity: adequate looking graphs OR item scalability >0.30 AND adequate model fit: IRT: $\chi^2 > 0.01$ Rasch: infit and outfit mean squares ≥ 0.5 and ≤ 1.5 OR Z standardized values > -2 and <2
	?	CTT: Not all information for '+' reported IRT/Rasch: Model fit not reported
	-	Criteria for '+' not met
Internal consistency	+	At least low evidence ⁴ for sufficient structural validity AND Cronbach's alpha(s) ≥ 0.70 for each unidimensional scale or Subscale.
	?	Criteria for "At least low evidence for sufficient structural validity" not met
	-	At least low evidence for sufficient structural validity AND Cronbach's alpha(s) < 0.70 for each unidimensional scale or subscale
Reliability	+	ICC or weighted Kappa ≥ 0.70
	?	ICC or weighted Kappa not reported
	-	ICC or weighted Kappa < 0.70
Measurement error	+	SDC or LoA < MIC
	?	MIC not defined
	-	SDC or LoA > MIC
Hypotheses testing for construct validity	+	The result is in accordance with the hypothesis
	?	No hypothesis defined (by the review team)
	-	The result is not in accordance with the hypothesis
Cross-cultural validity\measurement invariance	+	No important differences found between group factors (such as age, gender, language) in multiple group factor analysis OR no important DIF for group factors (McFadden's R2 < 0.02)
	?	No multiple group factor analysis OR DIF analysis performed
	-	Important differences between group factors OR DIF was found
Criterion validity	+	Correlation with gold standard ≥ 0.70 OR AUC ≥ 0.70
	?	Not all information for '+' reported
	-	Correlation with gold standard < 0.70 OR AUC < 0.70
Responsiveness	+	The result is in accordance with the hypothesis OR AUC ≥ 0.70
	?	No hypothesis defined (by the review team)
	-	The result is not in accordance with the hypothesis OR AUC < 0.70

AUC: area under the curve, CFA: confirmatory factor analysis, CFI: comparative fit index, CTT: classical test theory, DIF: differential item functioning, ICC: intraclass correlation coefficient, IRT: item response theory, LoA: limits of agreement, MIC: minimal important change, RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation, SEM: Standard Error of Measurement, SDC: smallest detectable change, SRMR: Standardized Root Mean Residuals, TLI = Tucker-Lewis Index. "+" = sufficient; "-" = insufficient; "?" = indeterminate.

Implementatieplan module 4

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	<1 jaar	Beperkt	Bekendheid met de richtlijn. Deskundigheid therapeut.	Geen eenduidige wetenschappelijke onderbouwing.	Verspreiden van richtlijn. Maken van samenwerkingsafspraken.	Zorgprofessionals van instellingen. Beroepsverenigingen	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
Zeilinger, 2022	Yes Authors clearly defined their research question and inclusion criteria. They registered their review beforehand.	Yes Authors described their search period and strategy. Search strings were part of the supplementary information. They searched ten electronic databases (including Medline) and performed a cited reference search.	Yes Authors provide a PRISMA flow chart that includes reasons for exclusion.	No Lacking information about how the outcome measures were determined per included study such as reference used to determine test accuracy. Also, for several studies the authors could not report relevant characteristics such as the level of intellectual disability.	No Authors state they follow COSMIN guidelines and include references to the method used. They also include a table with their assessment per instrument, but do not include how they arrived at their final rating per instrument.	No Data is not pooled in this study. Studies include different populations in terms of levels of intellectual disability, etiology (encompassing down syndrome and/or intellectual disability) and proportion of females.	No Authors indicate publication bias is not included in modified GRADE so do not discuss the potential risk of publication bias.	No Lacking source of funding for included studies.

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined

2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched

5 3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons

4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported

5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis

10 6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I²) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.

7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.

15 8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Adams, 2010	Wrong outcomes
Aschenbrenner, 2021	Wrong population
Ball, 2004	Included in Zeilinger 2022
Basten, 2018	Wrong study design
Benejam, 2020	Included in Zeilinger 2022
Beresford-Webb, 2021	Included in Zeilinger 2022
Burt, 2000	Wrong intervention
Cornish, 2008	Wrong population
De Vreese, 2021	Included in Zeilinger 2022
De Vreese, 2015	Included in Zeilinger 2022
Deb, 2007	Included in Zeilinger 2022
Dekker, 2021	Included in Zeilinger 2022
Elliott-King, 2016	Wrong outcomes
Esteba-Castillo, 2013	Article not in English, Included in Zeilinger 2022
Fonseca, 2019	Included in Zeilinger 2022
Garcia-Alba, 2017	Wrong population
Gomiero, 2017	Included in Zeilinger 2022
Harp, 2021	Wrong outcomes
Hoekman, 2002	Wrong intervention
Hurtado, 2009	Wrong population
Johansson, 2002	Wrong outcomes
Kirk, 2006	Wrong outcomes
Koehl, 2020	Wrong design (set-up to examine onset and course of cognitive changes without linking to dementia diagnosis)
Krinsky-McHale, 2020	Wrong outcomes
Kuske, 2017	Included in Zeilinger 2022
Lessov-Schlaggar, 2019	Wrong outcomes
Li, 2015	Included in Zeilinger 2022
Lin, 2015	Wrong outcomes
Lin, 2016	Wrong intervention
McCarron, 2017	Wrong outcomes
McCarron, 2014	Wrong outcomes
McDaniel, 2000	Wrong outcomes
McKenzie, 2018	No RoB, no COSMIN, not conform Cochrane
Mohr, 2005	Wrong study design
Nelson, 2007	Wrong outcomes, Wrong interventions
Nelson, 2016	Wrong outcomes
Oliver, 2022	Wrong outcomes
Paiva, 2020	Wrong outcomes
Palmer, 2006	Wrong outcomes
Parmenter, 2008	Wrong design (commentary)
Prado Mattar, 2022	Wrong design (poster)
Prasher, 2004	Included in Zeilinger 2022
Pyo, 2009	Wrong intervention
Pyo, 2011	Wrong outcomes
Pyo, 2007	Wrong outcomes
Pyo, 2010	Wrong outcomes
Rebillat, 2021	Included in Zeilinger 2022
Rösner, 2021	Included in Zeilinger 2022
Sabbagh, 2016	Wrong study design
Sauna-Aho, 2018	Wrong outcomes
Shultz, 2004	Wrong outcomes
Silverman, 2021	Included in Zeilinger 2022
Silverman, 2004	Wrong outcomes
Sinai, 2016	Wrong intervention -test battery
Smith, 2019	Wrong intervention -framework
Spano, 2017	Wrong intervention
Startin, 2016	Included in Zeilinger 2022

Startin, 2019	Wrong outcomes
Strydom, 2013	Wrong intervention
Strydom, 2003	Wrong study design
Strydom, 2007	Wrong outcomes
Suh, 2013	Wrong study design
Takenoshita, 2020	Included in Zeilinger 2022
Takenoshita, 2020	Wrong outcomes
Thompson, 2001	Wrong outcomes
TristÃ£o, 2022	Wrong outcomes
Tyrrell, 2001	Wrong outcomes
Van Pelt, 2020	Wrong outcomes
Wallace, 2021	Wrong design
Walsh, 2015	Wrong intervention
Zeilinger, 2013	Wrong outcomes
Zeilinger, 2020	Wrong study design

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Koploper 1 Cluster cognitieve stoornissen en dementie	
Uitgangsvraag: Wat is het meest betrouwbare en valide instrument om een dementie te diagnosticeren bij mensen met een mentale beperking, dat in het Nederlands beschikbaar is?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 29-03-2022
Periode: 2000-heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 29 maart 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT en observationele studies over diagnostische instrumenten om dementie of geheugenklachten vast te stellen bij mensen met een mentale beperking. De literatuurzoekactie leverde 333 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	18	11	22
RCT	17	9	19
Observationele studies	260	168	292
Totaal	295	188	333

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#12	#9 OR #10 OR #11	295
#11	#6 NOT (#9 OR #10)	260
#10	#6 AND #8 NOT #9	17
#9	#6 AND #7	18
#8	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical	810492

No.	Query	Results
	OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND #5 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	295
#5	'diagnostic procedure'/exp OR diagnos*:ti,ab,kw OR 'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ti,ab,kw OR specific*:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR 'roc curve':ti,ab,kw OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'receiver operator':ti,ab,kw OR 'receiver operators':ti,ab,kw OR likelihood:ti,ab,kw OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR validity:ti,ab,kw OR reliability:ti,ab,kw OR reproducibility:ti,ab,kw OR ((test NEAR/2 're-test'):ti,ab,kw) OR ((test NEAR/2 'retest'):ti,ab,kw) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ti,ab,kw OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR 'sensitivity analysis'/exp	23754502
#4	'dementieschaal voor mensen met een verstandelijke handicap':ti,ab,kw OR dsvh:ti,ab,kw OR 'dementia questionnaire for persons with mental retardation':ti,ab,kw OR dmr:ti,ab,kw OR 'adaptive behaviour dementia questionnaire':ti,ab,kw OR abdq:ti,ab,kw OR 'dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities':ti,ab,kw OR dsqiid:ti,ab,kw OR 'test for severe impairment':ti,ab,kw OR tsi:ti,ab,kw OR 'severe impairment battery':ti,ab,kw OR sib:ti,ab,kw OR 'ibr mental status exam*':ti,ab,kw OR 'delayed match* to sample':ti,ab,kw OR 'brief praxis test':ti,ab,kw	16857
#3	'psychometry'/mj OR 'screening test'/exp/mj OR 'cognitive function test'/exp/mj OR 'dementia assessment'/exp/mj OR 'neuropsychological test'/exp/mj OR 'questionnaire'/exp/mj OR 'questionnaire*':ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR ((dementia NEAR/3 {screen* OR assess*}):ti,ab,kw) OR psychometr*:ti,ab,kw OR 'screening instrument*':ti,ab,kw	1733819
#2	'intellectual impairment'/mj OR 'mental deficiency'/exp/mj OR ((intellectual* OR mental*) NEAR/3 (impair* OR disabilit* OR dysfunction* OR deficien* OR incapacit* OR retard* OR deficit* OR handicap*)):ti,ab,kw) OR 'cognitive retard*':ti,ab,kw	166246
#1	'dementia'/exp/mj OR dement*:ti,ab,kw OR alzheimer*:ti,ab,kw OR amenti*:ti,ab,kw OR 'memory disorder'/exp/mj OR 'forgetfulness'/exp OR ((memory NEAR/3 (defect* OR disorder* OR impair*)):ti,ab,kw) OR 'forgetful*':ti,ab,kw	453484

Ovid/Medline

#	Searches	Results
14	11 or 12 or 13	188
13	7 not (11 or 12)	168
12	(7 and 9) not 11	9
11	7 and 8	11
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*):ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 Cl).ab.)	5117660
9	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*"):ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*):ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1362761

8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	555509
7	limit 6 to ((english language or dutch) and yr="2000 -Current")	188
6	1 and 2 and (3 or 4) and 5	289
5	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab,kf. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab,kf. or (likelihood or LR*).ti,ab,kf. or exp Diagnostic Errors/ or (validity or reliability).ti,ab,kf. or reproducibility.ti,ab,kf. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab,kf. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab,kf. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or exp "Predictive Value of Tests"/ or ppv.ti,ab,kf. or npv.ti,ab,kf. or diagnos*.ti,ab,kf.	9000241
4	("dementieschaal voor mensen met een verstandelijke handicap" or dsvh or "dementia questionnaire for persons with mental retardation" or dmr or "adaptive behaviour dementia questionnaire" or abdq or "dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities" or dsqid or "test for severe impairment" or tsi or "severe impairment battery" or sib or "ibr mental status exam*" or "delayed match* to sample" or "brief praxis test").ti,ab,kf.	12463
3	exp *Psychometrics/ or exp *Neuropsychological Tests/ or exp *"Surveys and Questionnaires"/ or 'questionnaire*.ti,ab,kf. or survey*.ti,ab,kf. or (dementia adj3 (screen* or assess*).ti,ab,kf. or psychometr*.ti,ab,kf. or 'screening instrument*.ti,ab,kf.	1428742
2	exp *Intellectual Disability/ or ((intellectual* or mental*) adj3 (impair* or disabilit* or dysfunction* or deficien* or incapacit* or retard* or deficit* or handicap*).ti,ab,kf. or 'cognitive retard*.ti,ab,kf.	120007
1	exp *Dementia/ or dement*.ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or amenti*.ti,ab,kf. or exp *Memory Disorders/ or (memory adj3 (defect* or disorder* or impair*).ti,ab,kf. or 'forgetful*.ti,ab,kf.	315299

Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen

Startpagina

5 Deze richtlijn valt onder het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie.

Waar gaat deze richtlijn over?

10 De richtlijn 'Delier bij volwassenen en ouderen' richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met delier. De richtlijn berust daar waar mogelijk op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met overwegingen en patiëntenvoorkeuren. Hierbij wordt ook rekening gehouden met de verschillende (motore) subtypes delier. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Meetinstrumenten
- Risicofactoren delier
- 15 • Profylactische medicamenteuze behandeling
- Medicamenteuze behandeling van het delier
- Niet-medicamenteuze behandeling van het delier
- Mantelzorg bij patiënt met delier
- Organisatie van zorg
- 20 • Alcoholonthoudingsdelirium

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

25 Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweede (en derde lijn) zorg voor patiënten met een delier of een verhoogd risico op een delier.

Voor patiënten

30 Het delier noemen we ook wel delirium of plotselinge verwardheid. De ernst van verwardheid kan het ene moment erger zijn dan het andere. Dit kan onverwachts in een paar uur of in een paar dagen gebeuren. Iemand is verward, praat vaak warrig en kan de aandacht er niet bij houden. Een delier komt regelmatig voor bij patiënten in het ziekenhuis en ontstaat door één of meerdere lichamelijke oorzaken.

Meer informatie over delier is te vinden op Thuisarts: www.thuisarts.nl/delier

35 Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) en wordt vanaf 2022 modulair herzien door het cluster Cognitieve stoornissen en dementie.

40 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 geriater, specialisten ouderengeneeskunde, verpleegkundigen, verzorgenden en ziekenhuisapothekers. De samenstelling van het cluster kunt u vinden bij de 'verantwoording'.

45

Geldigheid van de richtlijn

50 De richtlijnen in het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie worden modulair onderhouden. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie omvat de richtlijn Dementie, richtlijn MCI, en de richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen. In eerste cyclus '22-'23 zijn onderstaande modules ontwikkeld:

- Richtlijn Dementie: Module 1 ‘Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis’
 - Richtlijn Dementie: Module 2 ‘Preventie cognitieve achteruitgang en dementie’
 - Richtlijn Dementie: Module 3 ‘Genetische risicofactoren’
- 5
- Richtlijn Dementie: Module 4 ‘Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking’
 - Richtlijn Delier: Module 5 ‘Staken uitlokkende medicatie delier’

10 In onderstaande tabel is te zien wat de geldigheid is van de richtlijnmodules. Tevens zijn de aandachtspunten vermeld die van belang zijn voor een herziening. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Jaarlijks wordt vastgesteld welke modules worden herzien. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in	Geplande herbeoordeling	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina - Delier			1 jaar	Geüpdatet
2. Meetinstrumenten	2020	2023	3 jaar	n.v.t.
3. Risicofactoren	2020	2023	5 jaar	n.v.t.
4. Profylactische medicamenteuze behandeling delier	2020	2023	3 jaar	n.v.t.
4.1 NIEUWE module: Module 5 Staken uitlokkende medicatie delier				Nieuwe module
5. Medicamenteuze behandeling delier	2020	2023	3 jaar	n.v.t.
6. Niet-medicamenteuze behandeling delier	2020	2023	5 jaar	n.v.t.
7. Mantelzorg bij patiënt met delier	2020	2023	5 jaar	n.v.t.
8. Organisatie van zorg	2020	2023	5 jaar	n.v.t.
9. Alcoholonthoudingsdelirium	2014	2023	3 jaar	n.v.t.

15

Module 5 Staken uitlokkende medicatie delier

Uitgangsvraag

- 5 Welke bijdrage heeft het staken van middelen met anticholinerge (bij)werking om het risico op delier te verminderen voor potentieel delier luxerende medische ingrepen of bij ernstige bijkomende ziekte?

Inleiding

- 10 Een delier is vaak multifactorieel bepaald en een delier vermindert als de oorzaak wordt weggenomen. Preventieve maatregelen op het gebied van slaap, hydratatie, voeding en mobilisatie kunnen het risico op een delier verminderen. Deze preventieve maatregelen tonen grote overlap met de behandeling van een delier (NVKG, 2020).
- 15 Er zijn aanwijzingen dat een tekort aan acetylcholine in de hersenen een rol speelt bij het ontstaan van cognitieve stoornissen en mogelijk ook bij een delier. Het gebruik van anticholinerge medicatie vormt daarom een risicofactor voor het ontstaan van delier (Han, 2001). Naast anticholinerge medicatie kan ook andere medicatie zoals opioïden en benzodiazepines het risico verhogen. Deze kans neemt toe bij hogere leeftijd en bij psychogeriatrische patiënten (Lopez-Avares, 2019). Ook een cognitieve stoornis is een risicofactor voor het optreden van een delier (Drewas, 2022; Tsui, 2022).
- 20 Als patiënten al een delier hebben, zijn er verschillende behandelingen mogelijk. Hieruit volgt de vraag of het preventief staken van anticholinerge medicatie zinvol is voor potentieel delier luxerende medische ingrepen of bij ernstige ziekte. Daarom evalueert deze module de rol van het preventief staken van anticholinerge medicatie bij patiënten met risico op een delier. Hierbij doelt het cluster onder de term 'anticholinerge medicatie' zowel de middelen bekend als anticholinerge medicatie als de middelen met anticholinerge (bij)werkingen.
- 25 Verder is in deze module voornamelijk gekeken naar het effect van staken van anticholinerge medicatie voorafgaand aan het optreden van het delier, de duur en ernst van het delier en het risico op complicaties.

30 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the (un)favorable effects of discontinuing anticholinergic medication in patients with cognitive complaints or impairments, whom are therefore at increased risk of developing delirium and cognitive decline?*

- 35 P: Patients with cognitive complaints or cognitive disorders who are at risk of delirium and cognitive decline
- I: Discontinuation of anticholinergic medication
- C: Continuation of anticholinergic medication
- 40 O: Incidence of delirium (critical), delirium severity (important), incidence of dementia (important), complications (important), and mortality (important)

Relevant outcome measures

- 45 The guideline development group considered incidence of delirium as a *critical* outcome measure for decision making; and delirium severity, incidence of dementia, complications, and mortality as an *important* outcome measure for decision making.

Per outcome, the working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important differences.

- 50 *Dichotomous outcomes (relative risk; yes/no):*
- Occurrence of delirium: RR ≥ 10%

- Complications: RR \geq 10%
- Mortality: RR \geq 5%

Continuous outcomes:

- Delirium severity: \geq 0.5 standard deviations
- Incidence of dementia: \geq 0.5 standard deviations

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23 March 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 439 hits. Studies for this module were selected based on the following criteria:

- systematic review (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available) or randomized controlled trial;
- full-text English language publication;
- patients aged \geq 18 years;
- studies including \geq 20 (ten in each study arm) patients; and
- studies according to the PICO.

67 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 66 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One RCT was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Boustani (2012) performed a randomized controlled clinical trial and tested a clinical decision support system to discontinue anticholinergic medications for hospitalised patients with cognitive impairment. 424 hospitalized older adults (\geq 65 years) with cognitive impairment were included and randomized between the intervention-group (n=199, mean age \pm SD: 77 \pm 7.9 years, 60% female, delirium at screening: 30%, mean CCI \pm SD: 1.8 \pm 1.8) and the control-group (n=225, mean age \pm SD: 78 \pm 8.3 years, 71% female, delirium at screening: 31%, mean CCI \pm SD: 2.4 \pm 2.1). The intervention group consisted of a computer-based clinical decision support system (CDSS) that recommends consulting a geriatrician and discontinuing use of urinary catheters, physical restraints, and unnecessary moderately to severe anticholinergic drugs. Thus, the CDSS alert system sends an interruptive alert if any of the 18 anticholinergics were prescribed, recommending stopping the drug, suggesting an alternative, or recommending dose modification. Patients in the control-group did not receive the clinical decision support. Follow-up was until time of discharge (with a total study duration of 21 months). Outcome measures were incidence of delirium (critical), complications (important), and mortality (important)

Results

Boustani (2012) reported that physicians receiving the CDSS issued more discontinuation orders of definite anticholinergics. In the intervention-group 23 out of 47 (49%) patients and in the control-group 15 out of 48 (31%) patients discontinued anticholinergic medications during their entire hospital stay.

1. *Incidence of delirium (crucial)*

5 Boustani (2012) reported the overall incidence of delirium (measured using the Confusion Assessment Method, CAM). In the intervention-group 67 out of 199 (34%) patients and in the control-group 70 out of 225 (31%) patients developed delirium. This resulted in a relative risk of 1.08 (95%CI 0.82 to 1.43), favouring the control-group. This difference was not clinically relevant.

2. *Mortality (important)*

10 Boustani (2012) reported the outcome mortality as the '30-day mortality rate'. In the intervention-group 12 out of 199 (6%) patients and in the control-group 13 out of 225 (5.8%) died. This resulted in a relative risk of 1.04 (95%CI 0.49 to 2.23), favouring the control-group. This difference was not clinically relevant.

3. *Complications (important)*

15 Boustani (2012) determined the total number of hospital-acquired complications that may be related to cognitive impairment. Hospital complications included incidence of delirium, physical restraints, injury, or pressure ulcer. In the intervention-group 94 out of 199 (47%) patients and in the control-group 101 out of 225 (45%) patients had at least one hospital complication. This resulted in a relative risk of 1.05 (95%CI 0.86 to 1.29), favouring the control-group. This difference was not clinically relevant.

4. *Delirium severity (important)*

The study did not report on the outcome measure delirium severity.

25 5. *Incidence of dementia (important)*

The study did not report on the outcome measure incidence dementia.

Level of evidence of the literature

30 The level of evidence of the literature was assessed per outcome, using the GRADE-methodology. Evidence of RCTs starts at high certainty. the level of evidence was downgraded to moderate, low or very low certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias.

1. *Incidence of delirium (crucial)*

35 The level of evidence regarding the outcome measure 'incidence of delirium' started as high was downgraded by 3 levels to *very low* because of study limitations (-1; risk of bias), imprecision (-2; confidence interval crosses boundaries of clinical important difference, inclusion of only one study).

40 2. *Mortality (important)*

The level of evidence regarding the outcome measure 'mortality' started as high was downgraded by 3 levels to *very low* because of study limitations (-1; risk of bias) and imprecision (-2; very low number of events, inclusion of only one study, confidence interval crosses boundaries of clinical important difference).

45

3. *Complications (important)*

The level of evidence regarding the outcome measure 'complications' started as high was downgraded by 3 levels to *very low* because of study limitations (-1; risk of bias) and imprecision (-2; confidence interval crosses boundaries of clinical important difference, inclusion of only one study).

50

4. *Delirium severity (important)*

The outcome measure 'delirium severity' was not reported and could not be graded.

5. *Incidence of dementia (important)*

5 The outcome measure 'incidence of dementia' was not reported and could not be graded.

Conclusions

1. *Incidence of delirium (crucial)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the discontinuation of anticholinergic medication on <i>the risk of developing delirium</i> when compared with continuation of anticholinergic medication inpatients with cognitive complaints or cognitive disorders who are at risk of delirium and cognitive decline. <i>Source: Boustani, 2012</i>
-----------------------	--

10 2. *Mortality (important)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the discontinuation of anticholinergic medication on <i>mortality</i> when compared with continuation of anticholinergic medication in patients with cognitive complaints or cognitive disorders who are at risk of delirium and cognitive decline. <i>Source: Boustani, 2012</i>
-----------------------	---

3. *Complications (important)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the discontinuation of anticholinergic medication on <i>complications</i> when compared with continuation of anticholinergic medication in patients with cognitive complaints or cognitive disorders who are at risk of delirium and cognitive decline. <i>Source: Boustani, 2012</i>
-----------------------	---

4. *Delirium severity (important)*

- GRADE	The outcome measure <i>delirium severity</i> was not reported and could not be graded. <i>Source: -</i>
----------------	--

15

5. *Incidence of dementia (important)*

- GRADE	The outcome measure <i>incidence of dementia</i> was not reported and could not be graded. <i>Source: -</i>
----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- Preventieve maatregelen om het risico op een delier te verminderen en de behandeling om een bestaand delier te doen verbleken komen grotendeels overeen. Om een uitspraak te doen ‘*Welke medicatie zou je moeten staken om het risico op delier te verminderen voor potentieel delier luxerende medische ingrepen of bij ernstige ziekte*’ is een literatuuronderzoek verricht. Slechts één studie (RCT) werd gevonden. De studie kent enkele methodologische beperkingen (risk of bias, imprecisie). De bewijskracht van de literatuur is daardoor *zeer laag* voor de cruciale uitkomstmaat ‘*incidence of delirium*’. Dit betekent dat nieuwe studies kunnen leiden tot nieuwe inzichten. Daarom kunnen er op basis van de literatuur geen conclusies worden getrokken omtrent het preventief staken van anticholinerge medicatie bij patiënten met cognitieve klachten of stoornissen, anders dan dat de enige studie die het heeft onderzocht geen enkel effect laat zien.
- 15 In de studie van Boustani (2012) werd naast het staken van anticholinerge medicatie ook gekeken naar andere interventies die het risico op delier zouden kunnen verminderen. Het gecombineerde effect gaf geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil tussen beide groepen, waaruit afgeleid kan worden dat alleen het ondersteunen van de beslissing om te staken van medicatie geen significant effect zal geven, hoewel dit niet als zodanig is aangetoond.
- 20 Op basis van Boustani (2012) is een subgroep analyse uitgevoerd (Khan, 2013). De subgroep bestond uit 60 volwassenen met een cognitieve stoornis die waren opgenomen op de intensive care. Consistent met Boustani (2012), toonde Khan (2013) geen verschillen tussen de interventie- en de controlegroep ten aanzien van het staken van anticholinergica (interventie: 67%, controle: 36%), incidentie van delirium (interventie: 27%, controle: 29%), in-hospital mortaliteit (interventie: 7%, controle: 17%) en de mortaliteit 30 dagen na ziekenhuis ontslag (interventie: 13%, controle: 17%).
- 25 Het staken van anticholinerge medicatie bij kwetsbare patiënten met risico op een delier is ondanks het bovengenoemd bewijs te overwegen, vooral wanneer in het kader van een medicatie-review gekeken wordt naar anticholinerge medicatie waarvoor geen duidelijke of goede indicatie is. Voor de identificatie van potentieel ongeschikte medicatie kunnen zorgverleners gebruikmaken van screeningslijsten, zoals de veelgebruikte STOPP-criteria (‘Screening tool of older person’s prescriptions’). De STOPP-criteria geven anticholinerge medicatie aan als mogelijke ongeschikt middel bij oudere patiënten met delier of dementie.
- 30 De keuze om daadwerkelijk te stoppen of starten blijft altijd maatwerk waarbij de patiënt centraal staat. De voorschrijver maakt samen met de patiënt en apotheker de afweging of stoppen dan wel continueren gewenst is.
- 35 Anticholinerge medicatie (parasympatholytica) bindt zich aan muscarinereceptoren en blokkeert de neurotransmissie van acetylcholine. De muscarine receptoren bevinden zich zowel in het centraal zenuwstelsel als in de perifere organen. De meeste anticholinerge medicatie is niet selectief voor een receptor, en heeft daarmee invloed op veel orgaansystemen en functies zoals de blaas, het hart(ritme) en het centraal zenuwstelsel.
- 40 Bijwerkingen van anticholinergica zijn dan ook divers. Naast een delier, bestaan deze bijwerkingen onder meer uit een droge mond, urineretentie, obstipatie, paralytische ileus, toegenomen hartfrequentie en verstoorde visus (López-Alvarez, 2019, Farmacotherapeutisch Kompas – overige Parasympatholytica, 2022; Farmacotherapeutisch Kompas – Urologische spasmolytica, 2022).
- 45 Onderzoek naar het effect van anticholinerge medicatie op geheugenfuncties levert geen eenduidige resultaten op. Mogelijk is dit mede te verklaren door de heterogene cholinerge
- 50

reserves bij individuen. Bij patiënten met een hoge cholinerge reserve, is het effect van een anticholinerg middel mogelijk beperkter dan bij een patiënt met een lage reserve. Een systematische review beschreef een associatie in verschillende studies tussen een hogere anticholinergic drug burden (ADB, een schaal die de anticholinerge belasting door geneesmiddelen uitdrukt) met een toegenomen kans op delier tijdens ziekenhuisopname en follow-up (Egberts, 2021). Een andere recente systematisch review toonde een sterke associatie tussen het gebruik van anticholinerge medicatie en mortaliteit bij patiënten met dementie, maar ook wisselende resultaten met betrekking tot het effect op cognitieve functies (Wang, 2021).

Ondanks de bijwerkingen wordt medicatie met anticholinerge effecten in de gerontopsychiatrie veel voorgeschreven. Een groot deel van de psychofarmaca heeft immers anticholinerge effecten en zorgt zo voor hoge anticholinerge belasting. Helaas ontbreken minder schadelijke geneesmiddelen met bewezen effectiviteit. Bij de start van een (deels) anticholinerg middel bij ouderen dienen de voordelen zorgvuldig afgewogen te worden tegen de nadelen. Daarnaast dient men oog te hebben op de al aanwezige anticholinerge belasting door de co-medicatie, waarbij een 'cumulatieve anticholinergic burden scale' (ACB-schaal) schaal van 3 of meer als klinisch relevant wordt beschouwd en vermeden zou moeten worden (Ephor, 2018).

De SHELTER-studie (cross-sectional multi-center studie) onderzocht het effect van anticholinerge belasting in 3924 patiënten (wel/geen dementie: 54%/46%) in de langdurige zorg (Oudewortel, 2021). Een hoge anticholinerge belasting (ACB) was alleen geassocieerd met het optreden van delier bij patiënten met dementie. Een hogere ACB score resulteerde echter maar in een relatief kleine verhoging in de incidentie van delier, van 20% in een lage score naar 27% in de hoogste score. De auteurs adviseerden voorzichtigheid met het starten van anticholinerge medicatie en de onderschrijven de noodzaak voor prospectieve studies (Oudewortel, 2021).

Drewas (2022) onderzocht in een retrospectieve studie het effect van Individueel Farmacotherapie Management (IPM) bij geriatrische traumapatiënten op het optreden van gecompliceerd delirium. IPM bestond uit het uitvoeren van een gehele multifactoriële medicatiereview met focus op reductie van antipsychotica, anticholinergic burden, benzodiazepines, serotonerge opioïde, interacties en overdoseringen. Uit de studie bleek dat IPM zeer effectief is als preventie van gecompliceerd delier bij oudere traumapatiënten (Drewas, 2022). IPM verminderde het optreden van een gecompliceerd delier van 5% tot 0.5% als absoluut risico. Ook Velthuisen (2018) onderzocht retrospectief de invloed van een dergelijke medicatiereview op basis van STOPP- en START-criteria in klinisch opgenomen patiënten met een hoge frailty score met (risico) op een delier. Het uitvoeren van een medicatiereview bleek te leiden tot een kortere duur van het delier bij patiënten een medicatiereview (Velthuisen, 2018). Dit effect werd kleiner naarmate de patiënt meer medicatie gebruikte. Mogelijk is dit gerelateerd aan het onderliggend lijden bij patiënten met sterke polyfarmacie, of een relatief kleiner effect van het staken of wijzigen van slechts één medicament.

Mueller (2020) beschrijft in een retrospectieve sub-analyse van een RCT (Schmidt, 2015) de relatie tussen de ADS (Anticholinergic Drug Score) en het optreden van post-operatief delier bij oudere patiënten zonder cognitieve beperkingen. Een score van ADS van 1 punt hoger was geassocieerd met het optreden van post-operatief delier (OR: 1.5, 95%CI 1.09 tot 2.05). Leeftijd, ASA-score en IC opname waren ook onafhankelijk geassocieerd met het optreden van post-operatief delier. Dit onderschrijft de bijdrage van de anticholinerge belasting aan het ontstaan van delier, maar niet als monocausale oorzaak.

Net zoals bij het starten, dienen bij het stoppen van anticholinerge medicatie de voordelen en de nadelen tegen elkaar te worden afgewogen. Bij geen of onvoldoende effect van anticholinerge medicatie is het voordeel om te staken groter dan het nadeel en wordt afbouwen tot staken aangeraden met eventueel starten van alternatieve therapie. Indien
5 een delier reeds is opgetreden, zal bij een zeer ernstig motorisch hyperactief delier met hoge lijdensdruk staken van anticholinerge medicatie eerder aan de orde zijn dan een mild hypoactief delier zonder lijdensdruk. Bij ernstig psychiatrisch grondlijden, zoals suïcidaliteit of ernstige bipolaire ontregeling kunnen geneesmiddelen met anticholinerge bijwerking dermate belangrijk zijn, dat staken niet zomaar een optie is. Bepaalde anticholinergica, zoals
10 urologische spasmolytica, kunnen tijdens opname echter vaak eenvoudig tijdelijk worden gestaakt, bijvoorbeeld door aanwezigheid van een verblijfskatheter. Op individueel patiënt niveau dient deze balans altijd te worden gemaakt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

15 Als de toestand het toelaat, dient in de afweging van het al dan niet continueren van anticholinerge medicatie de wens van patiënt en/of mantelzorgers te worden betrokken zodat op basis van de voor- en nadelen een gezamenlijk besluit kan worden genomen.

Kosten (middelenbeslag)

20 Bij het cluster zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bekend naar het staken van anticholinerge medicatie en gezondheidswinst. De impact van anticholinerge medicatie op kosten is naar verwachting beperkt, en betreft voornamelijk de tijd van zorgverleners met betrekking tot het identificeren van anticholinerge belasting en eventuele consultatie bij zorgverleners. Eventuele extra kosten zouden kunnen worden veroorzaakt door een
25 wisseling naar een ander, minder anticholinerg medicament. De kosten hiervan zullen echter over het algemeen minimaal zijn ten opzichte van het verlies van kwaliteit van leven bij het optreden van een delier. Het optreden van een delier leidt tot een langere ligduur en intensievere zorg, wat leidt tot hogere kosten. Het kan ook voorkomen dat anticholinerge medicatie wordt afgebouwd zonder dat hier een vervangend medicament voor wordt
30 gestart. Dit zal leiden tot een kleine besparing in medicijnkosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Anticholinergica kunnen niet altijd acuut gestaakt worden omdat het risico bestaat op het ontwikkelen van een zogenaamd 'Cholinerg Rebound Syndroom', bestaande uit agitatie,
35 delier, diarree, braken, tranenvloed, tachycardie, slapeloosheid en bewegingsstoornis. Extra aandacht hiervoor is nodig als een patiënt tijdens het delier na staken van de anticholinergica een verdieping van delier symptomen laat zien.

Dit syndroom is met name beschreven bij anticholinerge antipsychotica (met name clozapine), tricyclische antidepressiva en anticholinerge Parkinsonmiddelen (Blackman,
40 2022). Indien mogelijk, wordt geadviseerd met 25-50% van de dagdosering per week af te bouwen (Bjerre, 2018; NHG, NVKG, FMS, 2020). Bij serieuze bijwerkingen kan sneller afbouwen worden overwogen, bovenstaande in acht nemende. Omtrent snelheid van afbouwen, raadpleeg relevante adviezen rondom het voorschrijven en afbouwen van medicatie (NSW TAG, 2018a; NSW TAG, 2018b; NHG/NVKG, 2020; Ephor, 2018).

45

Aanbeveling(en)

Identificeer de middelen met anticholinerge (bij)werking bij (psychogeriatrische) patiënten met een verhoogd risico op een delier, die een potentieel delier luxerende medische ingreep ondergaan of lijden aan een ernstige ziekte.

Indien de situatie het toelaat, staak anticholinerge medicatie waar mogelijk wegens de potentiële bijdrage aan het verminderen van delier. Het afbouwen van medicatie heeft de voorkeur ten opzichte van het abrupt staken.

Wees bij een snelle afbouw en abrupt staken van anticholinerge medicatie alert op het Cholinerg Rebound Syndroom, zeker bij toename van delier symptomen.

Zie anticholinerge medicatie niet als monocausaal risico op een delier. Multifactoriële preventie van delier blijft noodzakelijk, ondanks het eventueel staken van anticholinerge medicatie.

Indien geïndiceerd, hervat de anticholinerge medicatie na de medische ingreep of na het herstel van de ernstige ziekte.

Literatuur

- 5 Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, Abernathy G, Zawahiri M, Campbell T, Tricker J, Hui SL, Buckley JD, Perkins AJ, Farber MO, Callahan CM. Enhancing care for hospitalized older adults with cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2012 May;27(5):561-7. doi: 10.1007/s11606-012-1994-8. PMID: 22302355; PMCID: PMC3326116.
- 10 Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, Raman-Wilms L, Rojas-Fernandez C, Sinha S, Thompson W, Welch V, Wiens A. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 Jan;64(1):17-27. PMID: 29358245; PMCID: PMC5962971.
- 15 Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, Harland R, Taylor D, MacCabe J, McGuire P. Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines? *Schizophr Bull*. 2022 Jan 21;48(1):176-189. doi: 10.1093/schbul/sbab103. PMID: 34651184; PMCID: PMC8781383.
- 20 Campbell NL, Khan BA, Farber M, Campbell T, Perkins AJ, Hui SL, Abernathy G, Buckley J, Sing R, Tricker J, Zawahiri M, Boustani MA. Improving delirium care in the intensive care unit: the design of a pragmatic study. *Trials*. 2011 Jun 6;12:139. doi: 10.1186/1745-6215-12-139. PMID: 21645330; PMCID: PMC3123563.
- 25 Campbell NL, Perkins AJ, Khan BA, Gao S, Farber MO, Khan S, Wang S, Boustani MA. Deprescribing in the Pharmacologic Management of Delirium: A Randomized Trial in the Intensive Care Unit. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):695-702. doi: 10.1111/jgs.15751. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30664239; PMCID: PMC6540083.
- 30 Drewas L, Ghadir H, Neef R, Delank KS, Wolf U. Individual Pharmacotherapy Management (IPM) - I: a group-matched retrospective controlled clinical study on prevention of complicating delirium in the elderly trauma patients and identification of associated factors. *BMC Geriatr*. 2022 Jan 6;22(1):29. doi: 10.1186/s12877-021-02630-y. PMID: 34991474; PMCID: PMC8740502.
- Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Jan;22(1):65-73.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.019. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32703688.

- Ephor, 2018. Expertisecentrum PHarmacotherapie bij OudeRen (Ephor). Anticholinergic drugs. Drugs on the Anticholinergic Burden (ACB) scale (11 december 2018). Link: <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/anticholinergic-drugs.pdf>
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas – overige Parasympatholytica, 2022. Farmacotherapeutisch Kompas > Geneesmiddelgroepen > overige Parasympatholytica. Toegang op 10-11-2022. Link: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/parasympatholytica_overige
- 10 Farmacotherapeutisch Kompas – Urologische spasmolytica, 2022. Farmacotherapeutisch Kompas > Geneesmiddelgroepen > Urologische spasmolytica. Toegang op 10-11-2022. Link: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/urologische_spasmolytica
- 15 Khan BA, Calvo-Ayala E, Campbell N, Perkins A, Ionescu R, Tricker J, Campbell T, Zawahiri M, Buckley JD, Farber MO, Boustani MA. Clinical decision support system and incidence of delirium in cognitively impaired older adults transferred to intensive care. *Am J Crit Care*. 2013 May;22(3):257-62. doi: 10.4037/ajcc2013447. PMID: 23635936; PMCID: PMC3752665.
- 20 Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F,Élie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch IntMed* 2001;161:1099-105.
- López-Alvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Aguera-Ortiz. Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:1309. Doi.org/10.3389/fnins.2019.01309.
- 25 Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke KD, Schmidt M; PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. *J Clin Anesth*. 2020 May;61:109632. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109632. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668693.
- 30 NHG, NVKG, FMS, 2020. Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. MDR Polyfarmacie – module minderen en stoppen medicatie > Kennisdocument: Urologische spasmolytica. Link: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Urologische%20spasmolytica_0.pdf
- 35 NHG/NVKG, 2020. Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. Publicatiedatum: 03-12-2020. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyfarmacie_bij_ouderen/polyfarmacie_bij_ouderen_-_korte_beschrijving.html
- NVKG, 2020. Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen. Publicatiedatum: 03-12-2020. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina_-_delier_bij_volwassenen_en_ouderen.html
- 40 NSW TAG, 2018a. New South Wales Therapeutic Advisory Group Inc. (NSW TAG). Deprescribing Tools: 1.5 Deprescribing guide for anticholinergic drugs for parkinsonism. Version 1_October 2018. NSW Health Translational Research Grant Scheme 274. Link: <https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2018/06/1.5-Deprescribing-Guide-for-Anticholinergic-drugs-for-Parkinsonism.pdf> . Web: <https://www.nswtag.org.au/deprescribing-tools/>
- 45 NSW TAG, 2018b. New South Wales Therapeutic Advisory Group Inc. (NSW TAG). Deprescribing Tools: 1.6 Anticholinergic drugs for Urinary Incontinence (Antimuscarinics). Version 1_October 2018. NSW Health Translational Research Grant Scheme 274. Link: <https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2018/06/1.6-Deprescribing-Guide-for-Anticholinergic-drugs-for->
- 50

[Urinary-Incontinence-Antimuscarinics.pdf](#). Web:
<https://www.nswtag.org.au/deprescribing-tools/>

- 5 Oudewortel L, van der Roest HG, Onder G, Wijnen VJM, Liperoti R, Denkinger M, Finne-Soveri H, Topinková E, Henrard JC, van Gool WA. The Association of Anticholinergic Drugs and Delirium in Nursing Home Patients With Dementia: Results From the SHELTER Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Oct;22(10):2087-2092. doi: 10.1016/j.jamda.2021.05.039. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34197793.
- 10 Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD; PERATECS Group. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Sep 17;10(9):e0137824. doi: 10.1371/journal.pone.0137824. PMID: 26378939; PMCID: PMC4574984.
- 15 Tsui A, Searle SD, Bowden H, Hoffmann K, Hornby J, Goslett A, Weston-Clarke M, Howes LH, Street R, Perera R, Tae K, Kustermann C, Chitalu P, Razavi B, Magni F, Das D, Kim S, Chaturvedi N, Sampson EL, Rockwood K, Cunningham C, Ely EW, Richardson SJ, Brayne C, Terrera GM, Tiegues Z, MacLulich A, Davis D. The effect of baseline cognition and delirium on long-term cognitive impairment and mortality: a prospective population-based study. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Apr;3(4):e232-e241. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00013-7. PMID: 35382093; PMCID: PMC7612581.
- 20 Wang K, Alan J, Page AT, Dimopoulos E, Etherton-Ber C. Anticholinergics and clinical outcomes amongst people with pre-existing dementia: A systematic review. *Maturitas*. 2021 Sep;151:1-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.004. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34446273.
- 25 van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Pijpers E, van de Ven LI, Ambergen T, Mulder WJ, Verhey FRJ, Kempen GIJM. Effects of a Medication Review on Delirium in Older Hospitalised Patients: A Comparative Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging*. 2018 Feb;35(2):153-161. doi: 10.1007/s40266-018-0523-9. PMID: 29396715; PMCID: PMC5847150.

Bijlagen bij module 5 ‘Staken uitlokkende medicatie delier’

Implementatieplan module 5

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	< 1 jaar	Geen	Bekendheid met de richtlijn	Deskundigheid zorgverleners (met name gerieters, psychiaters, internisten ouderengeneeskunde, apothekers).	Verspreiden van richtlijn Voldoende kennis bij zorgverleners	Betrokken zorgprofessionals Beroepsverenigingen	Geen

5 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Boustani, 2012	<p><u>Type of study:</u> Randomized clinical trial</p> <p><u>Setting and country:</u> Wishard Memorial Hospital, USA. Between 1 July 2006 – 30 March 2008.</p> <p><u>Funding:</u> None-commercial</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> one of the authors (Dr. Boustani) is a member of the Pfizer speakers' bureau.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> At least 65 years of age, hospitalized on a medical ward, English-speaking, and cognitive impairment at the time of hospital admission.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients were excluded if they had previously been enrolled in the study, were aphasic, or unresponsive at the time of screening</p> <p><u>N total at baseline:</u> n=427 Intervention: 199 Control: 225</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age, mean (SD)</i> I: 76.8 (7.9) C: 77.6 (8.3) <i>Sex:</i> I: 40% M C: 29% M</p>	<p><u>Intervention:</u> electronically-delivered clinical decision support system (CDSS)</p> <p>(1) Each time a physician enters an order for a patient randomised to the intervention arm, the physician received non-interruptive alerts of the presence of CI, catheter, physical restraints, anticholinergic drugs, or the need for ACE services; (2) If the physician orders a urinary catheter, s/he will receive interruptive alerts to recommending discontinuing the catheter; (3) If the physician orders physical restraints, s/he will receive interruptive alerts recommending substituting physical restraints with the use of a professional sitter or low dose trazodone; (4) If the physician orders any of the 18 inappropriate anticholinergics, s/he will receive interruptive alerts recommending stopping the drug, suggesting an alternative, or recommending</p>	<p><u>Control:</u> patients randomised into usual care did not receive CDSS</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> until discharge.</p> <p><i>Frequency of outcomes assessment:</i> every weekday during hospital admission</p> <p><i>Length of hospital stay, mean (SD) in days</i> I: 7.7 (7.4) C: 6.8 (5.4)</p>	<p><i>Incidence delirium (overall)</i> I: 67 out of 199 (34%) C: 70 out of 225 (31%) RR: 1.08 (95%CI 0.82 to 1.43)</p> <p><i>Mortality at 30-days post-discharge</i> I: 12 out of 199 (6%) C: 13 out of 225 (5.8%) RR: 1.04 (95%CI 0.49 to 2.23),</p> <p><i>Complications</i> I: 94 out of 199 (47%) C: 101 out of 225 (45%) RR: 1.05 (95%CI 0.86 to 1.29)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> A simple screening program for CI followed by a CDSS did not change physician prescribing behaviors or improve the process of care for hospitalized older adults with CI.</p>

		<i>CCI (SD)</i> <i>I: 1.8 (1.8)</i> <i>C: 2.4 (2.1)</i> <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes	dose modification. (5) The physician was required to make a decision to accept, reject, or modify any of the interruptive alerts.				
--	--	--	---	--	--	--	--

Table of quality assessment for intervention studies (RCTs; based on Cochrane RoB tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/ necessary, per outcome measure
Boustani, 2012	Probably yes Reason: computer-generated process.	Probably yes Reason: central process following computer generation.	Definitely no Reason: Probably impossible to blind personnel treating the patients in the CDSS group. Blinding of research assistants conducting outcome assessments not known.	Probably no Reason: 427 enrolled into trial, outcome data available for 424 with no account given for missing participants or to which group they were assigned. However, small as proportion of total sample	Probably no Reason: All relevant outcomes were reported, but insufficient information (not reported) presented to make judgment	Probably yes Reason: No evidence of other bias	SOME CONCERNS (mortality) (occurrence of delirium) (complications)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Campbell NL, Perkins AJ, Khan BA, Gao S, Farber MO, Khan S, Wang S, Boustani MA. Deprescribing in the Pharmacologic Management of Delirium: A Randomized Trial in the Intensive Care Unit. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2019 Apr;67(4):695-702. doi: 10.1111/jgs.15751. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30664239; PMCID: PMC6540083.	Not conform PICO (P)
Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. <i>Aging Clin Exp Res.</i> 2016 Feb;28(1):25-35. doi: 10.1007/s40520-015-0359-7. Epub 2015 May 1. PMID: 25930085.	Not conform PICO (wrong design)
Ah YM, Suh Y, Jun K, Hwang S, Lee JY. Effect of anticholinergic burden on treatment modification, delirium and mortality in newly diagnosed dementia patients starting a cholinesterase inhibitor: A population-based study. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2019 Jun;124(6):741-748. doi: 10.1111/bcpt.13184. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30511428.	Not conform PICO (I)
Best O, Gnjudic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. <i>Intern Med J.</i> 2013 Aug;43(8):912-8. doi: 10.1111/imj.12203. PMID: 23734965.	Not conform PICO (I)
Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. <i>Aging Health, 4(3), 311-320.</i> https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311	Not conform PICO (wrong design)
Butterhoff-Terlingen, M. H., Stuffken, R., Egberts, A. C. G., Heerdink, E. R., Van Marum, R. J., & Kalisvaart, K. J. (2009). Vergelijking van meetmethoden voor anticholinerge belasting door geneesmiddelen en de relatie met delier bij ouderen die een heupoperatie ondergaan. <i>Pharmaceutisch Weekblad, 144(42), 178-182.</i>	Not conform PICO (I)
Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. <i>Drugs Aging.</i> 2015 Oct;32(10):835-48. doi: 10.1007/s40266-015-0310-9. PMID: 26442862.	Not conform PICO (I)
Crispo JA, Willis AW, Thibault DP, Fortin Y, Hays HD, McNair DS, Bjerre LM, Kohen DE, Perez-Lloret S, Mattison DR, Krewski D. Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease. <i>PLoS One.</i> 2016 Mar 3;11(3):e0150621. doi: 10.1371/journal.pone.0150621. PMID: 26939130; PMCID: PMC4777375.	Not conform PICO (I)
Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? <i>J Psychopharmacol.</i> 2012 Sep;26(9):1167-74. doi: 10.1177/0269881112447988. Epub 2012 May 31. PMID: 22651987.	Not conform PICO (wrong design)
Drewas L, Ghadir H, Neef R, Delank KS, Wolf U. Individual Pharmacotherapy Management (IPM) - I: a group-matched retrospective controlled clinical study on prevention of complicating delirium in the elderly trauma patients and identification of associated factors. <i>BMC Geriatr.</i> 2022 Jan 6;22(1):29. doi: 10.1186/s12877-021-02630-y. PMID: 34991474; PMCID: PMC8740502.	Not conform PICO (I)
Efraim NT, Zikrin E, Shacham D, Katz D, Makulin E, Barski L, Zeller L, Bartal C, Freud T, Lebedinski S, Press Y. Delirium in Internal Medicine Departments in a Tertiary Hospital in Israel: Occurrence, Detection Rates, Risk Factors, and Outcomes. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2020 Oct 19;7:581069. doi: 10.3389/fmed.2020.581069. PMID: 33195329; PMCID: PMC7604336.	Not conform PICO (I)
Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2021 Jan;22(1):65-73.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.019. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32703688.	Not conform PICO (I)
Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt PMLA, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. <i>Pharmacol Res Perspect.</i> 2017 May 11;5(3):e00310. doi: 10.1002/prp2.310. PMID: 28603629; PMCID: PMC5464339.	Not conform PICO (I)
Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2011 Sep;10(5):751-65. doi: 10.1517/14740338.2011.579899. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21635190.	Not conform PICO (I)
Guo D, Lin T, Deng C, Zheng Y, Gao L, Yue J. Risk Factors for Delirium in the Palliative Care Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Psychiatry.</i> 2021 Oct	Not conform PICO (I)

Reference	Reason for exclusion
21;12:772387. doi: 10.3389/fpsy.2021.772387. PMID: 34744847; PMCID: PMC8566675.	
Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Medication misadventures in older adults: literature from 2013. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2014 Oct;62(10):1950-3. doi: 10.1111/jgs.13026. PMID: 25333528; PMCID: PMC4205477.	Not conform PICO (I)
Heinrich M, Müller A, Cvijan A, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, Slooter AJC, Spies CD; BioCog Consortium. Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study. <i>Drugs Aging.</i> 2021 Apr;38(4):347-354. doi: 10.1007/s40266-021-00839-5. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721289; PMCID: PMC8007502.	Not conform PICO (I)
Hwang S, Chung JE, Jun K, Ah YM, Kim KI, Lee JY. Comparative associations between anticholinergic burden and emergency department visits for anticholinergic adverse events in older Korean adults: a nested case-control study using national claims data for validation of a novel country-specific scale. <i>BMC Pharmacol Toxicol.</i> 2021 Jan 7;22(1):2. doi: 10.1186/s40360-020-00467-6. PMID: 33413627; PMCID: PMC7792041.	Not conform PICO (I)
Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2014 Oct;62(10):1916-22. doi: 10.1111/jgs.13054. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25284144.	Not conform PICO (I)
Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. <i>Clin Ther.</i> 2005 Jan;27(1):127-38; quiz 139-40. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.01.006. PMID: 15763613.	Not conform PICO (P)
Kersten H, Wyller TB, Molden E. Association between inherited CYP2D6/2C19 phenotypes and anticholinergic measures in elderly patients using anticholinergic drugs. <i>Ther Drug Monit.</i> 2014 Feb;36(1):125-30. doi: 10.1097/FTD.0b013e31829da990. PMID: 24089073.	Not conform PICO (I)
Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Fox GC, Weinstein EJ, Nazir A, Farber MO, Buckley JD, Maclullich A, Boustani MA. Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research--a systematic evidence review. <i>J Hosp Med.</i> 2012 Sep;7(7):580-9. doi: 10.1002/jhm.1949. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22684893; PMCID: PMC3640527.	Not conform PICO (I)
Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. <i>BMC Geriatr.</i> 2018 Oct 11;18(1):239. doi: 10.1186/s12877-018-0929-6. PMID: 30305048; PMCID: PMC6180424.	Not conform PICO
Kolanowski A, Mogle J, Fick DM, Campbell N, Hill N, Mulhall P, Behrens L, Colancecco E, Boustani M, Clare L. Anticholinergic Exposure During Rehabilitation: Cognitive and Physical Function Outcomes in Patients with Delirium Superimposed on Dementia. <i>Am J Geriatr Psychiatry.</i> 2015 Dec;23(12):1250-1258. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.004. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26419732; PMCID: PMC4691545.	Not conform PICO (I)
Lenherr, S.M., Cox, L. Cognitive Effects of Anticholinergics in the Geriatric Patient Population: Safety and Treatment Considerations. <i>Curr Bladder Dysfunct Rep</i> 12, 104–111 (2017). https://doi.org/10.1007/s11884-017-0413-8	Not conform PICO (wrong design)
Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2021 Feb;77(2):147-162. doi: 10.1007/s00228-020-02994-x. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011824; PMCID: PMC7803697.	Not conform PICO (I)
Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, Ng DB. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2020 Mar-Apr;87:103885. doi: 10.1016/j.archger.2019.05.010. Epub 2019 May 13. PMID: 31155228.	Not conform PICO
McCoy TH Jr, Castro VM, Hart KL, Perlis RH. Stratified delirium risk using prescription medication data in a state-wide cohort. <i>Gen Hosp Psychiatry.</i> 2021 Jul-Aug;71:114-120. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2021.05.001. Epub 2021 May 7. PMID: 34091195; PMCID: PMC8249339.	Not conform PICO (I)
Moorey HC, Zaidman S, Jackson TA. Delirium is not associated with anticholinergic burden or polypharmacy in older patients on admission to an acute hospital: an observational case control study. <i>BMC Geriatr.</i> 2016 Sep 21;16(1):162. doi: 10.1186/s12877-016-0336-9. PMID: 27655289; PMCID: PMC5031270.	Not conform PICO (I)
Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot JM, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. <i>Geriatr Gerontol Int.</i>	Not conform PICO (I)

Reference	Reason for exclusion
2016 Apr;16(4):424-31. doi: 10.1111/ggi.12485. Epub 2015 May 8. PMID: 25952295.	
Nakhham A, Myint PK, Bond CM, Newlands R, Loke YK, Cruickshank M. Interventions to Reduce Anticholinergic Burden in Adults Aged 65 and Older: A Systematic Review. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2020 Feb;21(2):172-180.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2019.06.001. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351858.	Not conform PICO (I)
Naples JG, Marcum ZA, Perera S, Gray SL, Newman AB, Simonsick EM, Yaffe K, Shorr RI, Hanlon JT; Health, Aging and Body Composition Study. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2015 Oct;63(10):2120-4. doi: 10.1111/jgs.13647. PMID: 26480974; PMCID: PMC4617193.	Not conform PICO (I)
Nguyen PV, Pelletier L, Payot I, Latour J. The Delirium Drug Scale is associated to delirium incidence in the emergency department. <i>Int Psychogeriatr.</i> 2018 Apr;30(4):503-510. doi: 10.1017/S1041610217002538. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29208069.	Not conform PICO (I)
Noel CB, Cirbus JR, Han JH. Emergency Department Interventions and Their Effect on Delirium's Natural Course: The Folly May be in the Foley. <i>J Emerg Trauma Shock.</i> 2019 Oct-Dec;12(4):280-285. doi: 10.4103/JETS.JETS_137_17. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31798243; PMCID: PMC6883498.	Not conform PICO (I)
Pasina L, Rizzi B, Nobili A, Recchia A. Anticholinergic load and delirium in end-of-life patients. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2021 Sep;77(9):1419-1424. doi: 10.1007/s00228-021-03125-w. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33733683.	Not conform PICO (I)
Plaschke K, Petersen KA, Frankenhauser S, Weigand MA, Kopitz J, Bardenheuer HJ. The Impact of Plasma Cholinergic Enzyme Activity and Other Risk Factors for the Development of Delirium in Patients Receiving Palliative Care. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2016 Oct;52(4):525-532. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.015. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27401519.	Not conform PICO (P/I)
Raso J, Santos LMC, Reis DA, Frangiotti MAC, Zanetti ACB, Capucho HC, Herdeiro MT, Roque F, Pereira LRL, Varallo FR. Hospitalizations of older people in an emergency department related to potential medication-induced hyperactive delirium: a cross-sectional study. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2022 Apr;44(2):548-556. doi: 10.1007/s11096-022-01378-8. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35083658.	Not conform PICO (I)
Rawle MJ, McCue L, Sampson EL, Davis D, Vickerstaff V. Anticholinergic Burden Does Not Influence Delirium Subtype or the Delirium-Mortality Association in Hospitalized Older Adults: Results from a Prospective Cohort Study. <i>Drugs Aging.</i> 2021 Mar;38(3):233-242. doi: 10.1007/s40266-020-00827-1. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33415708; PMCID: PMC7914229.	Not conform PICO (I)
Rigor J, Rueff Rato I, Ferreira PM, Pereira R, Ribeiro C, Teixeira D, Mesquita Oliveira P, Silva AM, Pereira S, Costa I, Ferreira P, Sequeira M, Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D. Prehospital Anticholinergic Burden Is Associated With Delirium but Not With Mortality in a Population of Acutely Ill Medical Patients. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2020 Apr;21(4):481-485. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.018. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31983551.	Not conform PICO (I)
Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2015 Aug;80(2):209-20. doi: 10.1111/bcp.12617. Epub 2015 May 20. Erratum in: <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2015 Oct;80(4):921-6. PMID: 25735839; PMCID: PMC4541969.	Not conform PICO (I)
Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. <i>BMC Geriatr.</i> 2015 Mar 25;15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9. PMID: 25879993; PMCID: PMC4377853.	Not conform PICO (I)
Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. <i>Drugs Aging.</i> 2012 Aug 1;29(8):639-58. doi: 10.1007/BF03262280. PMID: 22812538.	Not conform PICO (I)
Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. <i>BMC Neurosci.</i> 2008 Sep 15;9:86. doi: 10.1186/1471-2202-9-86. PMID: 18793418; PMCID: PMC2564970.	Not conform PICO (I)
Tillemans MPH, Butterhoff-Terlingen MH, Stuffken R, Vreeswijk R, Egberts TCG, Kalisvaart KJ. The effect of the anticholinergic burden on duration and severity of delirium in older hip-surgery patients with and without haloperidol prophylaxis: A	Not conform PICO (I)

Reference	Reason for exclusion
post hoc analysis. <i>Brain Behav.</i> 2021 Dec;11(12):e2404. doi: 10.1002/brb3.2404. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34758516; PMCID: PMC8671783.	
Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2016 Jan-Feb;62:1-8. doi: 10.1016/j.archger.2015.10.002. Epub 2015 Oct 14. Erratum in: <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2016 May-Jun;64:178-80. PMID: 26518612.	Not conform PICO (I)
Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. <i>Drugs Aging.</i> 2018 Jun;35(6):523-538. doi: 10.1007/s40266-018-0549-z. PMID: 29736815.	Not conform PICO (I)
Wolters AE, Zaal IJ, Veldhuijzen DS, Cremer OL, Devlin JW, van Dijk D, Slooter AJ. Anticholinergic Medication Use and Transition to Delirium in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study. <i>Crit Care Med.</i> 2015 Sep;43(9):1846-52. doi: 10.1097/CCM.0000000000001094. PMID: 26010688.	Not conform PICO (I)
Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2017 Mar;73(3):257-266. doi: 10.1007/s00228-016-2162-6. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909739; PMCID: PMC5306241.	Not conform PICO (I)
Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, Rudolph J. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. <i>Palliat Med.</i> 2014 Apr;28(4):335-41. doi: 10.1177/0269216314522105. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24534725.	Not conform PICO (I)
Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. <i>Drugs Aging.</i> 2014 Mar;31(3):185-92. doi: 10.1007/s40266-014-0158-4. PMID: 24526293.	Old studies and not correct measured outcome
Oudewortel L, van der Roest HG, Onder G, Wijnen VJM, Liperoti R, Denkinger M, Finne-Soveri H, Topinková E, Henrard JC, van Gool WA. The Association of Anticholinergic Drugs and Delirium in Nursing Home Patients With Dementia: Results From the SHELTER Study. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2021 Oct;22(10):2087-2092. doi: 10.1016/j.jamda.2021.05.039. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34197793.	Not conform PICO (I)
Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, Mazzone A, Mazzola P, Annoni G, Bellelli G. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study. <i>Drugs Aging.</i> 2019 Jan;36(1):85-91. doi: 10.1007/s40266-018-0612-9. PMID: 30484239.	Not conform PICO (I)
Wang K, Alan J, Page AT, Dimopoulos E, Etherton-Beer C. Anticholinergics and clinical outcomes amongst people with pre-existing dementia: A systematic review. <i>Maturitas.</i> 2021 Sep;151:1-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.004. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34446273.	Not conform PICO (I)
Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke KD, Schmidt M; PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. <i>J Clin Anesth.</i> 2020 May;61:109632. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109632. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668693.	Not conform PICO (I)
Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. <i>Int J Geriatr Psychiatry.</i> 2008 Apr;23(4):393-400. doi: 10.1002/gps.1892. PMID: 17879256.	Not conform PICO (I), Quetiapine not Anticholinergic drug
Jewart RD, Green J, Lu CJ, Cellar J, Tune LE. Cognitive, behavioral, and physiological changes in Alzheimer disease patients as a function of incontinence medications. <i>Am J Geriatr Psychiatry.</i> 2005 Apr;13(4):324-8. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.324. PMID: 15845759.	Only 9 patients included, small study group is too small
Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. <i>Am J Psychiatry.</i> 2008 Jul;165(7):844-54. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07111779. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18519523; PMCID: PMC2714365.	Not conform PICO (I)
Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2004	Not conform PICO (P)

Reference	Reason for exclusion
Jan;19(1):27-9. doi: 10.1097/00004850-200401000-00005. PMID: 15101567.	
Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, Kossakowski K, Yu LM, Juszczak E; Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). PLoS Med. 2008 Apr 1;5(4):e76. doi: 10.1371/journal.pmed.0050076. PMID: 18384230; PMCID: PMC2276521.	Not conform PICO (I)
Georgiou R, Lamniso D, Giannakou K. Anticholinergic Burden and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia: A Systematic Literature Review. Front Psychiatry. 2021 Dec 28;12:779607. doi: 10.3389/fpsy.2021.779607. PMID: 35027893; PMCID: PMC8748260.	Not conform PICO (P)
Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. J Am Geriatr Soc. 2011 Nov;59 Suppl 2(Suppl 2):S277-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03676.x. PMID: 22091573; PMCID: PMC3234117.	Not conform PICO (I)
Elderly dementia patients and neuroleptics: excess mortality. Prescrire Int. 2010 Oct;19(109):210-2. PMID: 21180375.	Wrong design, not conform PICO (I)
Andre L, Gallini A, Montastruc F, Montastruc JL, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Dec;75(12):1631-1644. doi: 10.1007/s00228-019-02744-8. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468067.	Not conform PICO (I)
Sanghavi R, Pana TA, Mamayusupova H, Maidment I, Fox C, Boekholdt SM, Mamas MA, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Higher anticholinergic burden from medications is associated with significant increase in markers of inflammation in the EPIC-Norfolk prospective population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2022 Jul;88(7):3297-3306. doi: 10.1111/bcp.15261. Epub 2022 Feb 27. PMID: 35118716; PMCID: PMC9373850.	Not conform PICO (I)
Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, McCleery J, Myint PK, Soiza R, Stewart C, Loke YK, Quinn TJ. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 5;5(5):CD013540. doi: 10.1002/14651858.CD013540.pub2. PMID: 34097766; PMCID: PMC8169439.	Not conform PICO (I)
Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, Gao S, Boustani M, Crane PK, Petersen RC, Jack CR Jr, Jagust WJ, Aisen PS, Weiner MW, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2016 Jun 1;73(6):721-32. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0580. PMID: 27088965; PMCID: PMC5029278.	Not conform PICO (I)

Literature search strategy

Zoekverantwoording

5 Algemene informatie

Richtlijn: Koploper 1 cluster cognitieve stoornissen en dementie	
Uitgangsvraag: Welke medicatie zou je moeten staken voor belangrijke ingrepen of medicamenteuze interventies of bij ernstige ziekte om het risico op delier te verminderen?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 23-03-2022
Periode: 2000-heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: → Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none"> • Delier of cognitieve achteruitgang • Stoppen met • Anticholinerge medicatie → Het element 'stoppen met' is niet heel duidelijk af te bakenen in de databases. Dit komt omdat studies het stoppen van medicatie op verschillende manieren zouden kunnen beschrijven en hier geen hele duidelijke MeSH	

terminologie voor is. Uiteraard is dit blok zo compleet mogelijk opgezet, kijkend naar wat voor terminologie er zoal in studies wordt gebruikt. Het weglaten van dit element zou ontzettend veel ruis opleveren, vandaar dat ervoor gekozen is dit wel toe te passen.

→ De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht

→ Voor de observationele vergelijkende studies is gebruik gemaakt van het nieuwe studiefilter (bèta versie).

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 23 maart 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT en observationele studies over de (on)gunstige effecten van het staken van anticholinerge medicatie omtrent delier en cognitieve achteruitgang. De literatuurzoekactie leverde 439 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	78	53	80
RCT	72	51	81
Vergelijkende observationele studies	250	169	278
Totaal	400	273	439

Zoekstrategie

5 Embase.com

No.	Query	Results
#14	#11 OR #12 OR #13	400
#13	#7 AND #10 NOT (#11 OR #12) = Observationele studies	250
#12	#7 AND #9 NOT #11 = RCT	72
#11	#7 AND #8 = SR	78
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	12983611
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of	733409

No.	Query	Results
	systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#7	#4 AND #5 AND #6 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	613
#6	'drug withdrawal'/exp OR 'abstinence'/exp OR discontinu*:ti,ab,kw OR stop*:ti,ab,kw OR cessat*:ti,ab,kw OR withdraw*:ti,ab,kw OR taper*:ti,ab,kw OR burden:ti,ab,kw OR abstinence:ti,ab,kw	1265588
#5	'cholinergic receptor blocking agent'/exp/mj OR anticholinergic*:ti,ab,kw OR (((acetylcholine ORachr OR cholinergic) NEAR/3 (block* OR inhibit* OR antagoni*)):ti,ab,kw) OR parasymphatholytic*:ti,ab,kw OR cholinolytic:ti,ab,kw	151166
#4	'delirium'/exp/mj OR delir*:ti,ab,kw OR delier:ti,ab,kw OR 'cognitive decline'/exp/mj OR 'cognitive defect'/exp/mj OR 'forgetfulness'/exp/mj OR 'memory disorder'/exp/mj OR 'dementia'/exp/mj OR 'wernicke encephalopathy'/de OR 'binswanger encephalopathy'/exp/mj OR 'diffuse lewy body disease'/exp/mj OR 'alzheimer disease'/exp/mj OR 'forgetful*':ti,ab,kw OR (((cognitive OR cerebr*) NEXT/2 (declin* OR impair* OR deteriorat* OR disorder* OR defect* OR function*)):ti,ab,kw) OR 'forgetfulness':ti,ab,kw OR (((cerebral* OR cerebrovascular OR 'cerebro vascular') NEAR/2 insufficien*):ti,ab,kw) OR (('cere br*' NEAR/2 deteriorat*):ti,ab,kw) OR creutzfeldt:ti,ab,kw OR jcd:ti,ab,kw OR cjd:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR ((pick* NEAR/2 disease):ti,ab,kw) OR binswanger*:ti,ab,kw OR dement*:ti,ab,kw OR huntington*:ti,ab,kw OR korsako*:ti,ab,kw OR dementi*:ti,ab,kw OR alzheimer*:ti,ab,kw OR amenti*:ti,ab,kw OR 'lewy body disease':ti,ab,kw OR ((frontotemporal NEAR/3 degeneration):ti,ab,kw)	650791

Ovid/Medline

#	Searches	Results
12	9 or 10 or 11	273
11	(5 and 8) not (9 or 10) = Observationele studies	169
10	(5 and 7) not 9 = RCT	51
9	5 and 6 = SR	53
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*):ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5112700
7	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*"):ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*):ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1361032

6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	554306
5	limit 4 to ((english language or dutch) and yr="2000 -Current")	508
4	1 and 2 and 3	602
3	(discontinuu* or stop* or cessat* or withdraw* or taper* or burden or abstinence).ti,ab,kf.	754198
2	exp Cholinergic Antagonists/ or exp Parasympatholytics/ or anticholinergic*.ti,ab,kf. or ((acetylcholine orachr or cholinergic) adj3 (block* or inhibit* or antagoni*).ti,ab,kf. or parasympatholytic*.ti,ab,kf. or cholinolytic.ti,ab,kf.	110562
1	exp Delirium/ or delir*.ti,ab,kf. or delier.ti,ab,kf. or exp Cognition Disorders/ or exp Cognitive Dysfunction/ or exp Memory Disorders/ or exp Dementia/ or exp Wernicke Encephalopathy/ or exp Alzheimer Disease/ or exp Lewy Body Disease/ or 'forgetful*.ti,ab,kf. or ((cognitive or cerebr*) adj2 (declin* or impair* or deteriorat* or disorder* or defect* or function*).ti,ab,kf. or 'forgetfulness'.ti,ab,kf. or ((cerebral* or cerebrovascular or 'cerebro vascular') adj2 insufficien*).ti,ab,kf. or ('cere br*' adj2 deteriorat*).ti,ab,kf. or creutzfeldt.ti,ab,kf. or jcd.ti,ab,kf. or cjd.ti,ab,kf. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,kf. or (pick* adj2 disease).ti,ab,kf. or binswanger*.ti,ab,kf. or dement*.ti,ab,kf. or huntington*.ti,ab,kf. or korsako*.ti,ab,kf. or dementi*.ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or amenti*.ti,ab,kw. or 'lewy body disease'.ti,ab,kf. or (frontotemporal adj3 degeneration).ti,ab,kf.	497365

Kennislacunes

Richtlijn Dementie:

Module 1 'Screening op dementie/cognitieve stoornissen in het ziekenhuis'

- 5 *Kennislacune 1: Het is onvoldoende onderzocht of gebruik van observatieschalen leidt tot een betere herkenning van dementie en/of cognitieve stoornissen, bij patiënten die worden opgenomen in een ziekenhuis. Voorstel onderzoeksvraag: *Wat is de diagnostische accuratesse van observatieschalen om cognitieve stoornissen op te sporen bij ziekenhuisopnames van patiënten (≥70 jaar)?**
- 10 P: Patiënten van 70 jaar of ouder opgenomen in het ziekenhuis
I: Screening van cognitieve stoornissen op basis van observaties
C: Andere screeningsinstrumenten voor de detectie van cognitieve stoornissen
R: Verschillende vormen van cognitieve stoornissen, diagnose dementie (klinische diagnose)
- 15 O: Diagnostische accuratesse, fout-negatieven, sensitiviteit
T/S: Bij opname in een algemeen ziekenhuis
- Kennislacune 2: Het is niet bekend of betere herkenning van dementie/cognitieve stoornissen bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis, leidt tot betere zorg of betere uitkomsten en hoe de mogelijke gezondheidswinst afweegt tegen de kosten. Voorstel onderzoeksvraag: *Wat is de (kosten)effectiviteit van screening op cognitieve stoornis of dementie bij oudere patiënten opgenomen in het ziekenhuis?**
- 20 P: Patiënten van 70 jaar of ouder opgenomen in het ziekenhuis
I: Screening op cognitieve stoornis of dementie
- 25 C: Geen screening op cognitieve stoornis of dementie
O: Kosteneffectiviteit
- Kennislacune 3: Het is onduidelijk hoe cognitieve stoornissen/dementie herkend kunnen worden bij een patiënt van 70 jaar of ouder aan het begin van een poliklinisch traject in het ziekenhuis. Voorstel onderzoeksvraag: *Wat is het beste screeningsinstrument om cognitieve stoornissen te herkennen bij poliklinische patiënten (≥70 jaar)?**
- 30 P: Patiënten van 70 jaar of ouder op de polikliniek
I: Screeningsinstrument, observatieschaal voor cognitieve stoornissen
C: Andere screeningsinstrumenten of observatieschalen voor cognitieve stoornissen
- 35 R: Verschillende vormen van cognitieve stoornissen, diagnose dementie (klinische diagnose)
O: Validiteit, betrouwbaarheid, accuratesse
T/S: Bij bezoek aan de polikliniek
- 40 *Kennislacune 4: Het is onduidelijk waardoor cognitieve stoornissen/dementie onvoldoende herkend worden bij patiënten van 70 jaar of ouder die worden gezien in het ziekenhuis (klinisch en poliklinisch). Voorstel twee opeenvolgende onderzoeksvragen:*
- 45 A. *Welke factoren dragen bij aan herkenning van cognitieve stoornissen/dementie bij een patiënt van 70 jaar of ouder die wordt gezien in het ziekenhuis (klinisch of poliklinisch)?*
- B. *Hoe kan herkenning van cognitieve stoornissen/dementie bij een patiënt van 70 jaar of ouder die wordt gezien in het ziekenhuis (klinisch of poliklinisch) verbeterd worden?*

Module 2 'Preventie cognitieve achteruitgang en dementie'

Op basis van de huidige literatuur kan niet de harde conclusie worden getrokken dat een multicomponent interventie effectief is als preventie voor cognitieve achteruitgang en dementie. *Voorstel onderzoeksvraag: Wat zijn de effecten van multi-component interventies in personen vanaf middelbare leeftijd (40-60 jaar) met een verhoogd risicoprofiel?*

P: Personen vanaf 40 jaar oud, diverse subgroepen obv cardiovasculair risicoprofiel, lagere sociale klasse en opleiding, migratieachtergrond

I: Multicomponent interventies gericht op cardiovasculair risicomanagement, voeding, beweging en cognitieve training, duur minimaal 20 jaar

C: No intervention, usual care

O: beloop cognitie, functioneren (iADL), welzijn/kwaliteit van leven, ontwikkeling van MCI of dementie

Module 3 'Genetische risicofactoren'

Het is onvoldoende onderzocht of inzicht in genetische risicofactoren leidt tot een betere voorspelling van dementie bij patiënten met geheugenklachten. *Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de toegevoegde waarde van genetische en hereditaire informatie aan de voorspelling van dementie bij patiënten met geheugenklachten?*

P: Patiënten met geheugenklachten die op consult komen

I: Gevalideerd predictiemodel om alzheimer te voorspellen

C: Geen predictiemodel of predictiemodel zonder genetische informatie

O: Voorspellende waarde (bijv: AUC, C-stats)

T/S: Tijdens presentatie met geheugenklachten in de tweede lijn

Module 4 Diagnostische instrumenten dementie verstandelijke beperking

Kennislacune 1: Er zijn geen valide en betrouwbare instrumenten om dementie te diagnosticeren bij mensen met een verstandelijke beperking. Vervolgonderzoek is gewenst naar de validiteit en betrouwbaarheid van beschikbare instrumenten.

Voorstel onderzoeksvraag 1: Which valid and reliable instruments to diagnose dementia in people with a mental disability/intellectual disability are available and what are their psychometric properties?

P: People with an intellectual disability suspected of having dementia/memory problems

I: Diagnostic instrument for dementia

C: Other diagnostic instrument for dementia

R: Clinical diagnosis of dementia (clinical diagnosis)

O: Validity, reliability, diagnostic test accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value)

Kennislacune 2: Het is onduidelijk welke genetische syndromen, of andere etiologieën zoals stofwisselingsziekten, een rol spelen bij het ontwikkelen van dementie in mensen met een verstandelijke beperking.

Voorstel onderzoeksvraag 2: Bij welke oorzaken van de verstandelijke beperking zijn geassocieerd met dementie?

Kennislacune 3: Daarnaast is de regelmaat voor screenen nog niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Meer informatie over de tijd als diagnosticum is nodig.

Voorstel onderzoeksvraag 3: *Met welke frequentie dient screening op cognitieve achteruitgang ingezet te worden bij mensen met een verstandelijke beperking, en kunnen subgroepen geïdentificeerd worden?*

- 5 *Kennislacune 4:* In deze doelgroep verwijzen zorgverleners wisselend door voor diagnostische procedures (zoals verwijzing naar neuroloog en/of beeldvorming). Ofwel, er bestaat praktijkvariatie in de diagnostische route van dementie bij deze doelgroep. Daarbij wordt een balans nagestreefd van doelmatigheid, maximale diagnostische opbrengst, patiënt voorkeuren en praktische aspecten zoals de doorlooptijd die nodig is voor diagnostiek. Het is onduidelijk in hoeverre deze afweging afwijkt in deze doelgroep.
- 10 Voorstel onderzoeksvraag 4: *Wat zijn overwegingen om bij personen met een verstandelijke beperking en vermoeden op dementie te verwijzen voor diagnostische procedures?*

Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen:

15 **Module 5 Staken uitlokkende medicatie delier**

Het is onvoldoende onderzocht welk effect het staken van anticholinerge medicatie bij delirante patiënten heeft. Voorstel onderzoeksvraag 1: *Wat is het verschil in effectiviteit van het staken en continueren van anticholinerge medicatie bij patiënten met een delier?*

- P:** Patiënten met een delier
- 20 **I:** Staken van anticholinerge medicatie
- C:** Continueren van anticholinerge medicatie
- O:** Optreden van delirium, mate van ernst van delier, incidentie van dementia, complicaties, mortaliteit
- 25 Het is onvoldoende onderzocht welk effect het staken van andere risicomedicatie op een delier (buiten anticholinerge medicatie) bij patiënten met een verhoogd risico op delier heeft. Voorstel onderzoeksvraag 2: *Wat is het verschil in effectiviteit van het staken en continueren van risicomedicatie (opiaten, benzodiazepine) op een delier afgezien van anticholinerge medicatie (i.e. andere potentieel aan delier bijdragende medicatie zoals opiaten en benzodiazepines) bij patiënten met verhoogd risico op een delier?*
- 30 **P:** Patiënten met een verhoogd risico op een delier
- I:** Staken van risicomedicatie afgezien van anticholinerge medicatie
- C:** Continueren van risicomedicatie
- O:** Optreden van delirium, mate van ernst van delier, incidentie van dementia, complicaties, mortaliteit
- 35

Het is onvoldoende onderzocht welk type opiaten de voorkeur behoeft als behandeling bij patiënten met pijn en een delier. Voorstel onderzoeksvraag 3: *Welke opioïden zouden bij voorkeur moeten worden gegeven bij patiënten met pijn en (risico op) een delier?*

- 40 **P:** Patiënten met verhoogd risico op een delier
- I:** Andere opiaten
- C:** Morfine
- O:** Optreden van delier, mate van ernst van delier, complicaties, mortaliteit

- 45 Het is onvoldoende onderzocht welk effect het gebruik van een schaal (zoals ADB) in de praktijk heeft. Voorstel onderzoeksvraag 4: *Wat is het effect van het gebruik van een ADB schaal op het verminderen van anticholinerge belasting?*

- P:** Patiënten met anticholinerge medicatie
- I:** Gebruik van een ABD schaal (er zijn er meerdere)
- 50 **C:** Geen gebruik van ABD schaal in medicatiebeoordeling
- O:** Staken van anticholinerge medicatie