

Signalementen 2018/2

Auteurs: Redactie bureau

Passend gebruik van psychofarmaca bij dementie

Er is een toenemende belangstelling voor het verminderen van psychofarmacagebruik voor de behandeling van probleemgedrag, zoals agitatie, angst en agressie, bij mensen met dementie wonende in verpleeghuizen. Ook in de recent vernieuwde richtlijn over probleemgedrag van Verenso en NIP (2018) worden psychosociale interventies als eerste keus voor de behandeling van probleemgedrag aanbevolen. Psychofarmaca (PF), zoals antipsychotica, antidepressiva, anxiolytica en hypnotica zijn tweede keus als bijvoorbeeld sensorische activatie, licht- of muziektherapie niet voldoende helpen. De initiatieven om het medicijngebruik te verminderen, lijken echter weinig aandacht te hebben voor de kwaliteit van het voorschrijfbeleid zelf. Dit kan juist de sleutel zijn voor passend gebruik met mogelijk meer effectiviteit en minder bijwerkingen. Dit laatste heeft zowel in de nieuwe richtlijn als in het kwaliteitskader verpleeghuiszorg grote aandacht.

Klinisch neuropsycholoog *Klaas van der Spek*, 34 jr, tracht in zijn promotieonderzoek (1) een instrument te ontwikkelen om het passend PF-gebruik voor probleemgedrag bij dementie te objectiveren, (2) de mate van passend PF-gebruik met dit nieuwe instrument in de huidige praktijk te meten, (3) relevante factoren die mogelijk samenhangen met passend PF-gebruik te objectiveren en (4) het effect te bepalen van regelmatige medicatiebeoordeling op het passend voorschrijven van PF.

Slechts tien procent van de voorschriften van PF voor probleemgedrag bij verpleeghuisbewoners met dementie bleek, gemeten met het nieuwe meetinstrument, volledig passend en het medicatiegebruik was geassocieerd met kenmerken van bewoners (zoals hogere leeftijd en ernstiger probleemgedrag), maar ook met kenmerken van zorgverleners (bijvoorbeeld bij hogere werkdruk van het zorgteam vaker niet-passend PF-gebruik). Het regelmatig beoordelen van de PF-voorschriften verbeterde de kwaliteit van het voorschrijven van PF. Op basis van deze resultaten wordt het uitvoeren van een halfjaarlijkse medicatiebeoordeling in het verpleeghuis geadviseerd, waarbij zowel arts, apotheker als een verpleegkundige/verzorgende aanwezig zijn.

Proefschrift *Appropriate psychotropic drug use in institutionalized people with dementia. The PROPER-study*, Radboud Universiteit Nijmegen, 31 januari 2018, 158 p, ISBN 978 94 0280 872 8. Promotores waren prof. dr. R.T.C.M. Koopmans en prof. dr. S.U. Zuidema.

Een deel van de mensen met lichte dementie kan blijven autorijden

Cognitieve stoornissen zijn een risicofactor voor onveilig rijgedrag, toch zijn er patiënten die veilig kunnen rijden. Het is daarom van belang dat er op individuele basis wordt vastgesteld of iemand kan blijven autorijden. In Nederland gebeurt dit meestal met een rijtest op de weg van het CBR. In eerdere onderzoeken met rijtests op de weg zijn grote individuele verschillen in rijprestaties gevonden, die moeilijk te verklaren zijn op basis van klinische kenmerken en (eigen) inschattingen. Neurowetenschapper *Dafne Piersma, 29 jr*, ontwikkelde op basis van haar promotieonderzoek een methode om de rijgeschiktheid van patiënten met alzheimer (AD) te onderzoeken met behulp van klinische interviews, neuropsychologisch onderzoek en rijsimulatorritten. Het verkeersneuropsychologisch onderzoek bleek de rijgeschiktheid op de weg het beste te kunnen voorspellen, ook bij patiënten met lichte cognitieve stoornissen (MCI) en bij patiënten met andere vormen van dementie (zoals vasculaire-, frontotemporale- en Lewy body dementie). De voorgestelde combinatiemethode kon, in tegenstelling tot bij AD en MCI, de rijgeschiktheid van patiënten met andere vormen van dementie niet voorspellen. De variabelen van de klinische interviews en de rijsimulatorritten waren hier namelijk niet voorspellend voor de rijgeschiktheid, terwijl het gebruikte neuropsychologisch onderzoek wél voorspellende waarde had. Deze resultaten laten zien dat een methode die voor één vorm van dementie werkt, niet noodzakelijkerwijs voor andere vormen van dementie geschikt is.

Na het rijgeschiktheidsonderzoek kregen patiënten een rijadvies: doorgaan met autorijden, rijlessen volgen en een officiële rijtest ondergaan, of stoppen. Uit follow-up onderzoek na zeven maanden bleek dat de meeste deelnemers het rijadvies hadden opgevolgd, toch waren er patiënten die doorreden na een negatief rijadvies.

Wat betreft mobiliteit blijkt een gedeelte van de patiënten hun autoverlies te kunnen compenseren door meer te fietsen en/of met openbaar vervoer te reizen, maar er zijn ook patiënten die nauwelijks meer de deur uitgaan nadat ze zijn gestopt met autorijden. Door het progressieve beloop van neurodegeneratieve ziekten zullen patiënten toch op den duur moeten stoppen met autorijden, daarom moet alternatief vervoer toegankelijk zijn voor deze groep: mobiel blijven is belangrijker dan autorijden.

Proefschrift *Fitness to drive of older drivers with cognitive impairments*, Rijksuniversiteit Groningen, 26 februari 2018, 215 p, ISBN 978 90 7394 614 9. Promotores waren prof. dr. W.H. Brouwer, prof. dr. O.M. Tucha en prof. dr. D. de Waard.

Vaccinatie op middelbare leeftijd kan ouderen op hogere leeftijd beschermen

De wereldbevolking is snel aan het vergrijzen. In 2060 zal het aantal personen ouder dan zestig jaar verdubbeld zijn, waarbij vooral het aantal personen boven de tachtig erg snel toeneemt. Dit gaat helaas gepaard met een toename van ernstige infectieziekten zoals griep, longontsteking en gordelroos. Goed werkende vaccinaties kunnen infectieziekten voorkomen, maar helaas zijn die vaccinaties op oudere leeftijd vaak minder effectief omdat het afweersysteem verzwakt met ouder worden. Vroegtijdige vaccinaties zouden ervoor kunnen zorgen dat langdurige bescherming en geheugen (voor het herkennen van de ziekteverwekkers) in het afweersysteem worden aangemaakt die aanblijven tot op hoge leeftijd. Het is momenteel niet duidelijk op welke leeftijd het omslagpunt, van goed werkend afweersysteem naar verzwakt afweersysteem, plaatsvindt. Promotieonderzoek van voedings- en gezondheidswetenschapper *Marieke van der Heiden, 29 jr*, tracht de fitheid van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd (tussen 50 en 65 jaar) beter in kaart te brengen. Zo blijkt onder andere dat infecties met chronische herpesvirussen, zoals het cytomegalovirus, de immunologische veroudering bij mannen van middelbare leeftijd versnellen. Bij vrouwen in die leeftijdsgroep zie je dat effect niet.

Een eerste vaccinatie tegen meningokokken (hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging) bij ongeveer 200 volwassenen van middelbare leeftijd bleek in de meeste gevallen goed te werken. Er werden voldoende afweerstoffen aangemaakt en de beschermingsgrens was na een jaar nog voldoende. De lange-termijn voordelen van deze vroege vaccinaties moeten nog worden onderzocht. Ander onderzoek wees uit dat mensen van begin 60 meer profijt hebben van vaccinatie tegen gordelroos dan mensen van begin 50, door verschil in pre-vaccinatie immuniteit. Het uiteindelijke effect op oudere leeftijd moet nog worden onderzocht.

Succesvolle vaccinatieprogramma's ter bevordering van de geheugenimmuniteit op latere leeftijd zijn sterk gebaat bij het vooraf herkennen van lage en hoge responders. Biomarkers in het afweersysteem zouden daarvoor aanwijzing kunnen geven. In het geval van de meningokokkenvaccinatie bleken de lage responders voorspeld te kunnen worden doormiddel van de

samenstelling van de CD4 T cellen in het afweersysteem. Deze bevinding moet nog gevalideerd worden in grote groepen volwassenen van verschillende leeftijden en met verschillende vaccinaties.

Proefschrift *Towards strengthening memory immunity in the ageing population. Investigating the immunological fitness of middle-aged adults*, Rijksuniversiteit Groningen, 10 januari 2018, 200 p, ISBN 978 94 0340 229 1. Promotor was prof. dr. A.M.H. Boots.

Verslechtering van de kleine bloedvaten in de hersenen leidt tot cognitieve achteruitgang

Hoge bloeddruk (hypertensie) kan leiden tot schade aan hart, nieren en brein en is naast leeftijd de belangrijkste risicofactor voor hersenbloedingen en herseninfarcten. Daarnaast is hypertensie sterk geassocieerd met cerebral Small Vessel Disease (cSVD, ziekte van de kleine bloedvaten in de hersenen). MRI-scans kunnen de laesies in het hersenweefsel, veroorzaakt door cSVD zichtbaar maken en zijn geaccepteerd als markers van cSVD. Het gaat dan om cerebrale microbloedingen, witte stof hyperintensiteiten (WMH), lacunes en perivasculaire ruimtes. Er is reeds bewijs voor een relatie tussen hypertensie, cSVD en cognitief functioneren, met name voor informatie-verwerkingssnelheid en executief functioneren, maar toch verschilt de mate van cSVD-gerelateerde hersenschade en cognitieve problemen sterk tussen patiënten met hypertensie.

Het promotieonderzoek van neuropsycholoog *Renske Uiterwijk, 27 jr*, tracht meer inzicht in de voorspellers van cognitief functioneren, cognitieve achteruitgang en cSVD-gerelateerde hersenschade in patiënten met hypertensie te verwerven om patiënten met een hoog risico te kunnen identificeren. Zo blijkt de rapportage van subjectieve cognitieve problemen (SCF) bij deze patiëntengroep voldoende aanleiding te geven voor een MRI-scan van de hersenen en een neuropsychologisch onderzoek: De studie laat zien dat in patiënten met hypertensie, SCF geassocieerd zijn met lager cognitief functioneren en cerebrale microbloedingen.

Een bekende vasculaire risicoscore FSRP (Framingham beroerte risicoprofiel) bleek bij toepassing ook geassocieerd met progressieve cSVD en cognitieve prestatie in patiënten met hypertensie. Ander onderzoek laat zien dat de totale cSVD-score, die alle individuele MRI-markers in één maat integreert, voorspellend is voor cognitieve achteruitgang in patiënten met hypertensie. Een risicoscore zou samengesteld kunnen worden van deze drie en eventueel andere belangrijke voorspellers om zo patiënten met een hoog risico te identificeren.

Toekomstig onderzoek zou de preventie van cognitieve achteruitgang en dementie van patiënten met hypertensie moeten onderzoeken, zoals het effect van antihypertensiva. Laatste discussiepunt is de behoefte aan nieuwe technieken om hypertensieve breinschade te bestuderen, waarbij de resultaten vervolgens gebruikt zouden kunnen worden in verder onderzoek naar de consequenties van deze schade voor het cognitief functioneren.

Proefschrift *Cognitive function and cerebral small vessel disease in hypertension*, Universiteit Maastricht, 7 december 2017, 166 p, ISBN 978 94 6159 763 2. Promotor was prof. dr. R.J. van Oostenbrugge.

Optimale zorg en behandeling van oudere vrouwen met borstkanker

Volgens Europese kwaliteitsindicatoren worden oudere vrouwen met borstkanker binnen Europa vaak onderbehandeld, het naleven van de behandelrichtlijnen neemt af met het toenemen van de leeftijd. Bij de oudste patiënten van 75 jaar en ouder is de naleving van de indicatoren proportioneel het laagst. Dit blijkt uit het promotieonderzoek van arts-onderzoeker/klinisch epidemioloog *Mandy Kiderlen, 32 jaar*, bij de afdeling Algemene Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, bij prof. dr. C.J.H. van de Velde, oncologisch chirurg.

Een groot deel van het proefschrift is tot stand gekomen met data uit de FOCUS studie *Female breast cancer in the elderly: Optimizing Clinical guidelines Using clinico-pathological and molecular data*, opgezet in 2007. De database bestaat uit 3.672 opeenvolgende vrouwen met borstkanker, van 65 jaar en ouder bij de diagnose, gediagnosticeerd tussen 1997 en 2004, Integraal Kankercentrum Nederland, regio Leiden. Binnen het FOCUS project werden ook grote datasets van internationale kankerregistraties gedeeld voor onderzoeksprojecten. Daarnaast werden data van de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multination (TEAM) trial gebruikt, een grote multicentre fase 3 trial naar endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker, een trial zonder leeftijdsgrens. Dit resulteert in een relatief groot aantal oudere deelnemers.

De drie belangrijkste conclusies van het proefschrift zijn:

1. Er zijn grote internationale verschillen in de behandelstrategie van oudere vrouwen met borstkanker. Deze verschillen zijn echter niet geassocieerd met een verschil in prognose; 2. De aanwezigheid van comorbiditeit heeft een belangrijke invloed op de algemene prognose van oudere vrouwen met borstkanker. Er is geen significante associatie aangetoond tussen specifieke comorbiditeiten óf van het gebruik van comedicatie en de borstkanker-specifieke prognose; 3. Bij onderzoek naar oudere vrouwen met borstkanker zijn er verschillende methodologische problemen. Ten eerste het vermijden van selectieve inclusie, wat kan leiden tot 'selection bias'. Ten tweede moet een adequate methodologie worden gebruikt die rekening houdt met het verhoogde risico voor oudere patiënten om te sterven aan een andere oorzaak dan aan borstkanker: 'competing risk of mortality'.

Nieuw onderzoek moet een model creëren dat kan helpen om een geïndividualiseerde behandelstrategie voor oudere vrouwen met borstkanker te ontwerpen. Dit model zal rekening houden met zowel de patiënt- als de tumorkarakteristieken, maar ook met de eindpunten die belangrijk zijn voor iedere individuele patiënte, zoals kwaliteit van leven.

Proefschrift *Patterns of care and prognosis of older women with breast cancer*, Universiteit Leiden, 14 februari 2018, 179 p. Promotor was prof. dr. C.J.H. van de Velde.

Nieuwe strategie om patiënten met hoog risico op botfracturen te identificeren

Mensen met een hogere leeftijd hebben een grotere kans op fracturen, vaak zonder een adequaat trauma. Dan kan er sprake zijn van onderliggende osteoporose met kans op nieuwe fracturen, morbiditeit, mortaliteit en hogere kosten voor de gezondheidszorg. Sinds 2013 bestaan er fractuurklinieken, multidisciplinaire samenwerkingsverbanden om patiënten te identificeren die recent een fractuur hebben gehad en in aanmerking komen voor anti-osteoporose therapie, met als einddoel adequate secundaire preventie van fracturen.

Klinisch geriater i.o. *Frank Malgo*, 30 jr, beschrijft de procedure in de fractuurkliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum, na doorverwijzing naar de fractuurkliniek. Patiënten krijgen een botdichtheidsmeting in een DXA-scanner, onderliggende secundaire oorzaken voor osteoporose worden geëvalueerd via het verzamelen van gegevens over bijvoorbeeld de fractuurvoorgeschiedenis en de aanwezigheid van risicofactoren voor osteoporose zoals onder andere familiegeschiedenis, medicijngebruik (corticosteroiden) en voeding (calcium). Als laatste wordt er gezocht naar de aanwezigheid van wervelinzakkingen. Vanwege de hoge prevalentie van onderliggende oorzaken voor osteoporose bij patiënten van vijftig jaar en ouder met een recente fractuur, onafhankelijk van de botdichtheid, adviseert Frank Malgo niet alleen bij patiënten met osteoporose naar de aanwezigheid van deze oorzaken te zoeken.

Het effect van anti-osteoporosemedicatie werd onderzocht met behulp van botturnovermarkers. Hiermee kan de mate van formatie en resorptie van botweefsel worden gemeten. De studie toont aan dat het vroege effect op botturnovermarkers na het starten van anti-resorptieve therapie voorspellend is voor het effect op de botdichtheid. Of deze markers voorspellend zijn voor het risico op fracturen moet nog worden onderzocht.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft de resultaten van de studies naar Impact Microindentatie (IMI). Dit is een nieuwe methode voor het onderzoeken van materiaaleigenschappen van bot bij de mens, gebaseerd op de hypothese dat een fractuur het gevolg is van de scheiding van gemineraliseerde collageenvezels, waardoor microscheurtjes in het bot ontstaan. Er wordt een meetnaaldje geplaatst in een Osteoprobe en de naald wordt met kracht tegen het botoppervlak gedreven. Deze handeling leidt tot microscheurtjes en microindentaties (indeukingen) en wordt een aantal keren herhaald. Dezelfde handeling wordt herhaald op fantoommateriaal. Door vergelijking kan de Bone Material Strength index (BMSi) worden bepaald. Impact microindentatie is een veelbelovende techniek die parameters van botsterkte weergeeft die niet worden weergegeven door botdichtheidsmeting. Er zijn nog vragen of discussiepunten over bijvoorbeeld de relatie tussen BMSi en leeftijd of de botdichtheid van de patiënt, en de relatie met klassieke mechanische parameters.

Proefschrift *Diagnostic strategies in patients with high fracture risk*, Universiteit Leiden, 31 januari 2018, 176 p, ISBN 978 94 6361 027 8. Promotor was prof. dr. A.J. Rabelink.

Nieuwe hoogleraar Moleculaire Biologie van Artrose

Meer dan een miljoen mensen in Nederland heeft last van artrose met dagelijks pijn en bewegingsbeperkingen. Er is geen effectieve therapie die het ziekteproces kan vertragen, stoppen of genezen. Uiteindelijk rest slechts een dure gewrichtsvervangende operatie op hoge leeftijd. Hoogleraar *prof. dr. I. Meulenbelt*, 50 jr, bepleit in haar oratie van 19 januari 2018 aan de Universiteit Leiden om artrose niet te benaderen als een onbehandelbare vorm van slijtage, maar als een ernstige ziekte waarbij wetenschappers, artsen en subsidiegevers zich maximaal moeten inspannen voor onderzoek tot aan een effectieve therapie.

Artrose is dus een veelvoorkomende, invaliderende gewrichtsaandoening. De ontwikkeling van een effectieve behandeling wordt echter ernstig gehinderd doordat het ziekteproces aanzienlijk verschilt tussen patiënten. Om de biologische basis van de belangrijkste verschillen te ontrafelen moet een menselijk modelsysteem van artrose worden ontwikkeld, waarbij de interactie tussen bot en kraakbeen kan worden bestudeerd. Risicofactoren van artrose in de mens, zoals erfelijkheid en mechanische belasting, kunnen vervolgens in het model worden gebruikt om het artroseproces in gang te zetten. Met het model kan ook worden gezocht naar nieuwe aangrijpingspunten voor effectieve artrosetherapie-op-maat. Ten slotte wil de nieuwe hoogleraar zich richten op het opsporen van moleculaire signaal moleculen in het bloed. Idealiter kunnen zulke biomarkers in een vroeg stadium aangeven welk ziekteproces in het gewricht van de patiënt gaande is, wat de prognose is of voorspellen hoe goed een behandeling bij de patiënt zal aanslaan. Het onderzoek bestrijkt meerdere vakgebieden en Ingrid Meulenbelt pleit ervoor om samen met de afdelingen Reumatologie en Orthopedie het interdisciplinaire artroseonderzoek binnen het Leids Universitair Medisch Centrum nationaal en internationaal nog beter op de kaart te zetten om in de toekomst zichtbaar en herkenbaar te worden als één centrum van artrose-expertise.

Oratie Artrose; van diversiteit in moleculaire paden tot effectieve therapie op maat, Universiteit Leiden, 19 januari 2018, 16 p.

Auteurs

Redactie

Vilans, Kenniscentrum voor langdurende zorg

Mr. C. S. M. (Cordulia) Hermans-van Leeuwe (rubriek Signalementen)

Dr. Annette Plouvier (redactiesecretaris per 1 september 2020)

Mr. drs. P. J. F. (Paul) van der Kooij (redactiesecretaris tot 1 september 2020)
