



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 12 mei 2022

## Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen



**Juryrapport**  
Volledige (lange) tekst

## Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN, G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

## Organisatiecomité

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* M. DE HERT, J.-M. MALOTEAUX

*Vertegenwoordigers bibliografiegroep:* A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, N. MORTIER

*Voorzitter van de jury:* I. LEUNCKENS

*Leden CEG:* PETER DIELEMAN, OLGA VAN DE VLOED, KRIS VAN HAECHT, XAVIER WITTEBOLE

## Bibliografiegroep

BCFI + Leescomité (H. BAEYENS (AZ Alma), G. HENRARD (ULg), B. KOENER (UCL), F. VAN DEN EEDE (UA))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, N. MORTIER)

## Deskundigen (sprekers)

F. BOUCKAERT, E. CONSTANT, A.-M. DE COCK, J. DE FRUYT, G. HANS, A. PEETERS, J. STEYAERT, M. VAN DE CASTEELE, A. VAN GASTEL

## Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galilleelaan 5/01, 1210 Brussel

# Consensusvergadering

12 mei 2022

## Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen

### Juryrapport Volledige (lange) tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).  
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail [consensus@riziv-inami.fgov.be](mailto:consensus@riziv-inami.fgov.be)).

# Samenstelling van de jury

## Vertegenwoordigers van de artsen

Pierre Drielsma (huisarts)  
Benoit Gillain (psychiater) *Vicevoorzitter*  
Lamia Guettat (neuroloog)  
Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*  
Bram Spinnewijn (huisarts)  
Raf Van Hoeyweghen (geriater)

## Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Ilke Montag  
Svetlana Sholokhova

## Vertegenwoordigers van de apothekers

Siska Desplenter  
Magali Van Steenkiste

## Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Annemie Ryckx (verpleegkundige)  
Kris Van den Broeck (psycholoog)

## Vertegenwoordigers van het publiek

Sabine Gössing-Henry

## Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

# Inhoudstafel

<b>LIJST VAN AFKORTINGEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INLEIDING</b> .....	<b>3</b>
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen .....	7
i.4. Definities.....	9
i.5. Overzicht van de specialiteiten .....	15
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury .....	16
i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de bibliografiegroep.....	17
<i>i.7.1. Review scope</i> .....	17
<i>i.7.2. Richtlijnen</i> .....	18
<i>i.7.3. Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)</i> .....	18
i.7.3.1. Werkzaamheid.....	18
i.7.3.2. Veiligheid .....	20
i.7.3.3. “Deprescribing” van antipsychotica .....	21
i.7.3.4. Aanvullende opmerkingen van het leescomité .....	21
<i>i.7.4. Insomnia</i> .....	21
<i>i.7.5. Delirium</i> .....	22
<i>i.7.6. Veiligheid van antipsychotica bij kinderen en jongeren</i> .....	23
i.8. Cijfers over de antipsychotica (Van de Casteele 2022).....	26
<i>i.8.1. Bron cijfermateriaal</i> .....	26
<i>i.8.2. Bespreking en besluit</i> .....	26
<i>i.8.3. Tabel antipsychoticadata</i> .....	27
<b>BESLUITEN</b> .....	<b>29</b>
Deel 1. <b>Algemene inleiding over de antipsychotica</b> .....	30
1.1. <i>Wat zijn de farmacologische eigenschappen van typische (1<sup>e</sup> generatie) en atypische (2<sup>e</sup> generatie) antipsychotica?</i> .....	31
1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	31
1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	31
1.1.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	31
1.2. <i>Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?</i> .....	33
1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	33
1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	33
1.2.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	34
1.3. <i>Wat zijn de belangrijkste groepen van ongewenste effecten met klinische relevantie?</i> .....	36
1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	36
1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	39
1.3.2.1. Wat zijn de belangrijkste groepen ongewenste effecten met een klinische relevantie? .....	39
1.3.2.1.1. Antidopaminerge ongewenste effecten .....	39
1.3.2.1.2. Antiserotonerge ongewenste effecten .....	43
1.3.2.1.3. Anticholinerge ongewenste effecten.....	43
1.3.2.1.4. Antihistaminerge ongewenste effecten.....	43
1.3.2.1.5. Antiadrenerge ongewenste effecten .....	44
1.3.2.1.6. Metabole, cardiovasculaire en hematologische ongewenste effecten .....	44
1.3.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	45
Deel 2. <b>Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)</b> .....	48
2.1. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van de typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat is de plaats van de atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?</i> .....	49

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	49
2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	49
2.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	50
2.1.1.2.1. SGA's versus placebo voor BPSD.....	50
2.1.1.2.1.1. Aripiprazol versus placebo .....	50
2.1.1.2.1.2. Asenapine versus placebo .....	51
2.1.1.2.1.3. Clozapine versus placebo .....	51
2.1.1.2.1.4. Olanzapine versus placebo.....	51
2.1.1.2.1.5. Paliperidon versus placebo .....	51
2.1.1.2.1.6. Quetiapine versus placebo.....	51
2.1.1.2.1.7. Risperidon versus placebo .....	52
2.1.1.2.1.8. Sertindol versus placebo .....	53
2.1.1.2.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	53
2.1.1.2.3. SGA's versus SGA's voor BPSD .....	53
2.1.1.2.3.1. Risperidon versus olanzapine.....	53
2.1.1.2.3.2. Risperidon versus quetiapine .....	54
2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Peeters 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	55
2.1.2.1. Gedragmatige en psychologische symptomen van dementie (BPSD), moeten antipsychotica voorgeschreven of vermeden worden?.....	55
2.1.2.2. Medicamenteuze aanpak .....	56
2.1.2.2.1. Indicaties voor het voorschrijven van antipsychotica .....	56
2.1.2.2.2. Alvorens voor te schrijven .....	56
2.1.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	57
2.2. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? .....</i>	58
2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	58
2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	58
2.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	59
2.2.1.2.1. Veiligheid: cerebrovasculaire accidenten .....	59
2.2.1.2.1.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	59
2.2.1.2.2. Veiligheid: mortaliteit .....	61
2.2.1.2.2.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	61
2.2.1.2.2.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	63
2.2.1.2.2.3. SGA versus SGA pour les SCPD .....	63
2.2.1.2.3. Veiligheid: extrapiramidale symptomen.....	64
2.2.1.2.3.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	64
2.2.1.2.3.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	66
2.2.1.2.3.3. SGA versus SGA pour les SCPD .....	66
2.2.1.2.4. Veiligheid: Valincidenten .....	67
2.2.1.2.4.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	67
2.2.1.2.4.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	68
2.2.1.2.4.3. SGA's versus SGA's voor BPSD.....	68
2.2.1.2.5. Veiligheid: endocriene ongewenste effecten (diabetes, hyperprolactinemie).....	69
2.2.1.2.5.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	69
2.2.1.2.5.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	69
2.2.1.2.5.3. SGA's versus SGA's voor BPSD.....	70
2.2.1.2.5.4. Observationale studies: antipsychoticum-geïnduceerde diabetes .....	71
2.2.1.2.6. Veiligheid: urineweginfecties.....	71
2.2.1.2.6.1. SGA's versus placebo voor BPSD .....	71
2.2.1.2.6.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	72
2.2.1.2.6.3. SGA's versus SGA's voor BPSD.....	73
2.2.1.3. Veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale: The complete drug reference, 39th edition) 73	
2.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Cock 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	80

2.2.2.1.	Veiligheid bij het gebruik van antipsychotica in het kader van gedrags- en psychologische symptomen in het kader van dementie (BPSD).....	80
2.2.2.1.1.	Algemeen kader voor veiligheid van het gebruik van antipsychotica.....	80
2.2.2.1.2.	Specifieke ongewenste effecten van typische antipsychotica bij de aanpak van BPSD.....	81
2.2.2.1.3.	Specifieke ongewenste effecten van atypische antipsychotica bij de aanpak van BPSD.....	83
2.2.2.1.4.	Vergelijking van belangrijkste ongewenste effecten tussen typische en atypische antipsychotica in kader van BPSD behandeling.....	86
2.2.2.1.5.	Populatie kenmerken beïnvloeden de veiligheid van het gebruik van antipsychotica bij personen met dementie.....	87
2.2.2.1.6.	Algemene samenvatting: Veiligheid.....	89
2.2.3.	<b>Wat besluit de jury?</b> .....	90
2.3.	<b>Bestaan er specifieke aanbevelingen rond de deprescribing van antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?</b> .....	92
2.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	92
2.3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	92
2.3.1.2.	Wat zeggen de studies?.....	93
2.3.2.	Wat zegt de deskundige?.....	95
2.3.2.1.	De Cock (De Cock 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	95
2.3.2.1.1.	Aanbevelingen rond de afbouw (deprescribing-tapering) van antipsychotica in het kader van BPSD.....	95
2.3.2.1.1.1.	Waarom afbouwen?.....	95
2.3.2.1.1.2.	Afbouwstrategie.....	96
2.3.2.1.1.3.	Het afbouwschema kan volgens verschillende regimes.....	97
2.3.2.1.1.4.	Ongewenste effecten bij afbouwen van antipsychotica.....	97
2.3.2.1.1.5.	Succesgraad voor afbouw.....	98
2.3.2.2.	Peeters (Peeters 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	100
2.3.3.	<b>Wat besluit de jury?</b> .....	101
2.4.	<b>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van BPSD?</b> .....	102
2.4.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	102
2.4.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	102
2.4.1.2.	Wat zeggen de studies?.....	103
2.4.2.	Wat zegt de deskundige? (Peeters 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	103
2.4.2.1.	Alvorens voor te schrijven.....	103
2.4.2.2.	Welk antipsychoticum voorschrijven?.....	104
2.4.2.3.	Hoe voorschrijven?.....	106
2.4.3.	<b>Wat besluit de jury?</b> .....	107
Deel 3.	<b>Delirium en agitatie</b> .....	108
3.1.	<b>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?</b> .....	109
3.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	109
3.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	109
3.1.1.1.1.	Antipsychotica in de aanpak van delirium.....	109
3.1.1.1.2.	Veiligheid en ongewenste effecten van antipsychotica tijdens delirium.....	110
3.1.1.1.3.	Preferentiële antipsychotische medicatie.....	110
3.1.1.2.	Wat zeggen de studies?.....	111
3.1.1.2.1.	Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo.....	111
3.1.1.2.2.	SGA's versus FGA's.....	112
3.1.1.2.3.	SGA's versus SGA's.....	113
3.1.2.	Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	113
3.1.3.	<b>Wat besluit de jury?</b> .....	114
3.2.	<b>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?</b> .....	115
3.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	115

3.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	116
3.2.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	116
3.3. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?</i> .....	116
3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	117
3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	117
3.3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	117
3.3.1.2.1. Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo.....	117
3.3.1.2.2. SGA's versus FGA's .....	118
3.3.1.2.3. SGA's versus SGA's .....	119
3.3.2. Wat zegt de deskundige? .....	120
3.3.2.1. Constant (Constant 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....	120
3.3.2.2. De Fruyt (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	121
3.3.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	121
3.4. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?</i> .....	122
3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	122
3.4.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	122
3.4.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	123
3.5. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van delirium?</i> .....	123
3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	123
3.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	123
3.5.1.2. Wat zeggen de studies? .....	124
3.5.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	124
3.5.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	124
3.6. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van agitatie?</i> .....	125
3.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	125
3.6.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	125
3.6.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	125
Deel 4. <b>Insomnia</b> .....	126
4.1. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?</i> .....	127
4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	127
4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	127
4.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	127
4.1.1.2.1. Typische antipsychotica .....	127
4.1.1.2.1.1. Haloperidol versus placebo/actieve comparator .....	127
4.1.1.2.2. Atypische antipsychotica .....	128
4.1.1.2.2.1. SGA's versus placebo/actieve comparator voor insomnia .....	128
4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	128
4.1.2.1. Typische antipsychotica .....	128
4.1.2.2. Atypische antipsychotica.....	130
4.1.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	133
4.2. <i>Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?</i> .....	135
4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	135
4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	135
4.2.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	136
4.3. <i>Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?</i> .....	137



4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	137
4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	137
4.3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	137
4.3.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	137
4.3.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	138
4.4. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?</i> .....	138
4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	138
4.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	138
4.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	138
4.4.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	139
4.4.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	140
4.5. <i>Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?</i> .....	140
4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	140
4.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	140
4.5.1.2. Wat zeggen de studies? .....	141
4.5.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	141
4.5.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	142
4.6. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia?</i> .....	142
4.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	142
4.6.2. Wat zegt de deskundige? .....	142
4.6.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	142
Deel 5. <b>Veiligheid kinderen en jongeren</b> .....	143
<i>De jury geeft in 5.3. (5.3.1., 5.3.2. en 5.3.3.) een antwoord op de 3 juryvragen. De gegevens uit de literatuurstudie (5.1.) en van de deskundige (5.2.) werden niet opgesplitst volgens de gestelde vragen.</i>	144
5.1. <i>Wat zegt de literatuurstudie?</i> .....	144
5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	144
5.1.2. Wat zeggen de studies?.....	144
5.1.2.1. Antipsychotica versus controle .....	144
5.1.2.2. FGA's versus SGA's .....	145
5.1.2.3. FGA's versus placebo.....	146
5.1.2.4. SGA's versus placebo.....	146
5.1.2.5. SGA's versus SGA's .....	148
5.1.2.5.1. Aripiprazol versus olanzapine .....	148
5.1.2.5.2. Aripiprazol versus paliperidon .....	149
5.1.2.5.3. Aripiprazol versus quetiapine .....	150
5.1.2.5.4. Aripiprazol versus risperidon .....	151
5.1.2.5.5. Clozapine versus olanzapine .....	152
5.1.2.5.6. Olanzapine versus quetiapine.....	153
5.1.2.5.7. Olanzapine versus risperidon.....	154
5.1.2.5.8. Quetiapine versus risperidon.....	156
5.1.3. Veiligheidsinformatie (bij kinderen) uit andere bronnen (BCFI, Martindale The complete drug reference, 39th edition).....	157
5.2. <i>Wat zegt de deskundige? (Steyaert 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)</i> .....	158
5.2.1. Commentaren op (de resultaten van) het literatuuronderzoek.....	158
5.2.2. Eventueel bijkomende geargumenteerde informatie .....	159
5.2.3. Adviezen over eventuele tegenstrijdigheden tussen de gegevens en de praktijk.....	159
5.2.4. Antwoord op vragen die nog hangende zijn.....	160
5.2.5. Uittreksels uit de door de deskundige aangehaalde literatuur .....	160
5.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	162
5.3.1. Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)? .....	162

5.3.2. Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?.....	163
5.3.3. Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren? .....	164
Deel 6. <b>Monitoring</b> .....	166
6.1. <i>Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische (labo) onderzoeken?</i> .....	167
6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	167
6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	167
6.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	168
6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	168
6.1.2.1. Klinische parameters .....	168
6.1.2.1.1. Indicatie .....	168
6.1.2.1.2. Duurtijd van voorschrijven.....	169
6.1.2.1.3. Monitoring bij afbouw en stopzetten .....	169
6.1.2.1.4. Werking (partiële respons/respons/remissie) .....	169
6.1.2.1.5. Ongewenste effecten.....	169
6.1.2.2. Technische (labo) onderzoeken .....	170
6.1.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	171
6.2. <i>Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?</i> .....	171
6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	171
6.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	171
6.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	172
6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	172
6.2.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	172
6.3. <i>Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?</i> .....	173
6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	173
6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	173
6.3.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	174
Deel 7. <b>Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum?</b> .....	176
7.1. <i>Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum: bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)?</i> .....	177
7.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	177
7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	177
7.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	177
7.1.2. Wat zegt de deskundige? .....	178
7.1.2.1. Peeters (Peeters 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	178
7.1.2.2. De Cock (De Cock 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	180
7.1.2.2.1. Verschil in aanpak van patiënten met BPSD in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum 180	
7.1.2.2.1.1. Aanpak in de thuissituatie.....	180
7.1.2.2.1.2. Aanpak in de woonzorgcentra .....	180
7.1.2.2.1.3. Verslaglegging en communicatie als pijler in het welslagen van Co-management aanpak 181	
7.1.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	181
7.2. <i>Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij delirium?</i> .....	182
7.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	182
7.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	182
7.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	182
7.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	183
7.2.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	183
7.3. <i>Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij agitatie?</i> .....	183

7.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	183
7.3.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	183
7.3.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	183
<b>7.4. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij insomnie?</b> .....	<b>184</b>
7.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	184
7.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	184
7.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	184
7.4.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	184
7.4.3. <b>Wat besluit de jury?</b> .....	184
<b>ALGEMEEN BESLUIT</b> .....	<b>185</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>190</b>

# Lijst van afkortingen

AD	Alzheimer's disease
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AP	antipsychotic(s)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVG	Arts voor verstandelijk gehandicapten
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Body mass index
BPSD	Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (Behavioral and psychological symptoms of dementia)
BZ	benzodiazepine
BZRA	benzodiazepine receptor agonist
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CI	Confidence interval
CK	Creatinekinase
CRA	Coördinerend en Raadgevend Arts
CVA	Cerebrovasculair accident
CYP	Cytochroom P450 enzym
DBS	Deep brain stimulation
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Electrocardiogram
EMA	European Medicines Agency
Ephor	Expertise Center for Pharmacotherapy in the Elderly
EPS	extrapyramidal symptoms
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First generation antipsychotic (1 <sup>e</sup> generatie antipsychotica, ofwel typische antipsychotica)
FTD	Frontotemporale dementie
GDG	Guideline Development Group (Richtlijn ontwikkelingsgroep)
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Humaan immuundeficiëntievirus
ICU	intensive care unit
I.M.	Intramusculair
IPA	International Psychogeriatric Association
ITT	intention to treat analysis
IV	Intraveneus
kg	Kilogram
KTT	Key Therapeutic Topic
LBD	Lewy Body Dementie
LTC	long-term care
MA	meta-analysis
MACE	Major Adverse Cardiac Events
mg	Milligram



MMSE	Mini Mental Status Exam
MSA	Multipele Systeem Atrofie
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NHS	National Health Service
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPS	Neuropsychiatrische symptomen (Neuropsychiatric symptoms)
NS	not statistically significant
NVAVG	Nederlandse vereniging van artsen voor verstandelijk gehandicapten
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
OR	Odds Ratio
PD	Parkinson dementie
PLM	Periodieke beenbewegingen (Periodic Limb Movements)
PSG	Polysomnografie
PSP	Progressieve supranucleair parese
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PTSD	Post-traumatische stress stoornis (Post-traumatic stress disorder)
QT	QT interval : is de tijd vanaf het begin van het QRS-complex tot het einde van de T-golf (Electrocardiogram), die overeenkomt met de- en re-polarisatie van de hartspier
QTc	Corrected QT interval: is het QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie
RCT	Randomized controlled trial
REM	Rapid Eye Movement
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RLS	Rusteloze benen syndroom (restless legs syndrome)
ROB	Risk Of Bias
RR	Relative risk
SE	Slaapefficiëntie
SGA	Second generation antipsychotic (2 <sup>e</sup> generatie antipsychotica, ofwel atypische antipsychotica)
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SL	Inslaaplatentie
SMD	Standard mean difference
SS	statistically significant
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
SWS	Slow wave sleep
T1/2	Halfwaardetijd
TD	Tardieve dyskinesie
TIA	Transient ischemic attack
Tmax	Gemiddelde tijd die het geneesmiddel nodig heeft om de maximale plasmaconcentratie (Cmax) te bereiken
TST	Totale slaaptijd
UK	United Kingdom (Verenigd Koninkrijk)
USA	United States of America (Verenigde Staten van Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale
VB	Verstandelijke beperking
VD	Vasculaire dementie
WASO	Wakkere tijd tijdens de nacht (wake after sleep onset)
WZC	Woonzorgcentrum

# Inleiding



Op donderdag 12 mei 2022 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen.

Deze consensusvergadering is de 42<sup>e</sup> in de reeks.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot het gebruik van antipsychotica buiten de behandeling van psychiatrische aandoeningen. De toepassingen hierbij zijn zeer divers, zowel qua problematiek als qua leeftijd van de betrokkenen (van kinderen tot ouderen). Naast de discussie rond de wetenschappelijke indicaties voor deze toepassingen, bestaat er ook grote nood aan toelichting rond eventuele ongewenste effecten op de korte alsook op de lange termijn. Deze aspecten zullen dan ook toegelicht worden tijdens deze consensusmeeting. Daarnaast bekijken we ook of bepaalde moleculen meer geschikt zijn voor toepassing in bepaalde indicaties of als veiliger op de langere termijn kunnen bestempeld worden. Tenslotte zal dieper ingegaan worden op de vraag rond de monitoring van dergelijke behandeling met antipsychotica. Natuurlijk zullen we, zoals steeds, een gedetailleerd overzicht verschaffen van het werkelijke gebruik van de antipsychotica in de Belgische gezondheidszorg.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals neurologen, psychiaters, pediaters, geriateren en CRA's.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens 2 maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

# i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 12 mei 2022. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

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



## i.2. GRADE

### Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT's - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



## i.3. Overzicht van de vragen

(ctrl + click op de vraag om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

### 1. Algemene inleiding over de antipsychotica:

- 1) [Wat zijn de farmacologische eigenschappen van typische \(eerste generatie\) en atypische \(tweede generatie\) antipsychotica?](#)
- 2) [Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?](#)
- 3) [Wat zijn de belangrijkste groepen van ongewenste effecten met klinische relevantie?](#)

### 2. Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD):

- 1) Doeltreffendheid :
  - a. [Wat is de plaats van de typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?](#)
  - b. [Wat is de plaats van de atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?](#)
- 2) Veiligheid:
  - a. [Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?](#)
  - b. [Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?](#)
- 3) [Bestaan er specifieke aanbevelingen rond de deprescribing van antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?](#)
- 4) [Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling \(product, toedieningsweg\) binnen de aanpak van BPSD?](#)

### 3. Delirium en agitatie<sup>2</sup>:

- 1) Doeltreffendheid :
  - a. [Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?](#)
  - b. [Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?](#)
  - c. [Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?](#)
  - d. [Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?](#)
- 2) Veiligheid:
  - a. [Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?](#)
  - b. [Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?](#)
  - c. [Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?](#)
  - d. [Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?](#)
- 3) Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg)
  - a. [binnen de aanpak van delirium?](#)
  - b. [binnen de aanpak van agitatie?](#)

### 4. Insomnia:

- 1) Doeltreffendheid :
  - a. [Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?](#)
  - b. [Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?](#)
  - c. [Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?](#)

<sup>2</sup> De jury merkt op dat, gezien de context van deze consensusconferentie, in dit rapport 'agitatie' moet begrepen worden als 'agitatie buiten psychose of manie'.



- d. [Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?](#)
- 2) Veiligheid:
  - a. [Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?](#)
  - b. [Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?](#)
- 3) [Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?](#)
- 4) [Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling \(product, toedieningsweg\) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia?](#)

**5. Veiligheid kinderen en jongeren:**

- 1) [Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren \(tot 16 jaar\)?](#)
- 2) [Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren \(tot 16 jaar\)?](#)
- 3) [Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren?](#)

**6. Monitoring:**

- 1) [Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische \(labo\) onderzoeken?](#)
- 2) [Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?](#)
- 3) [Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?](#)

**7. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum?**

- 1) [Bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie \(BPSD\)?](#)
- 2) [Bij delirium?](#)
- 3) [Bij agitatie?](#)
- 4) [Bij insomnia?](#)

## i.4. Definities

### Agitatie

Op zoek naar definities kan de jury zich vinden in volgende omschrijvingen:

- In DSM-5:

**Psychomotor agitation (technical definition DSM 5)**

Excessive motor activity associated with a feeling of inner tension. The activity is usually nonproductive and repetitious and consists of behaviors such as pacing, fidgeting, wringing of the hands, pulling of clothes, and inability to sit still.

Vertaling: Psychomotorische agitatie

Overmatige motorische activiteit geassocieerd met een gevoel van innerlijke spanning. De activiteit is meestal niet-productief en repetitief en bestaat uit gedragingen zoals ijsberen, friemelen, handenwringen, aan kleding trekken en niet stil kunnen zitten.

- In <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>

Agitatie is een algemene innerlijke rusteloosheid leidend tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter.

Voorbeelden:

- *motorische agitatie*: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoop halen
- *verbale agitatie*: continu praten, mompelen
- *vocale agitatie*: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotiepe) geluiden maken

### Agressie

Op zoek naar definities kan de jury zich vinden in volgende omschrijvingen:

- In <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>

*Agressie* kan omschreven worden als gewelddadig gedrag.

Voorbeelden:

- *verbale agressie*: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen
  - *handelende agressie*: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie, agressief verzet tegen verzorging
- In Aggression and Violence: Definitions and Distinctions Johnie J. Allen and Craig A. Anderson Iowa State University, USA

Ultrakorte versie:

Aggression is most commonly defined as a behavior that is intended to harm another person who is motivated to avoid that harm (Bushman & Huesmann, 2010; DeWall, Anderson, & Bushman, 2012).

Vertaling: Agressie wordt meestal gedefinieerd als gedrag dat bedoeld is om een andere persoon te schaden die gemotiveerd is om die schade te vermijden (Bushman & Huesmann, 2010; DeWall, Anderson, & Bushman, 2012).

lets uitgebreidere versie:

Several key characteristics that help to distinguish aggression from other phenomena:

First, aggression is an observable behavior—not a thought or feeling.

Second, the act must be intentional and be carried out with the goal of harming another.

Third, aggression involves people, meaning that damaging inanimate objects (e.g., kicking a wall, smashing plates, or pounding one's fists on a table) is not considered aggression *unless* it is carried out with the intention of harming another person (e.g., slashing the tires on your enemy's car).

Finally, the recipient of the harm must be motivated to avoid that harm.

Vertaling: Enkele belangrijke kenmerken die helpen om agressie te onderscheiden van andere fenomenen:

Ten eerste is agressie een waarneembaar gedrag - geen gedachte of gevoel.

Ten tweede moet de handeling opzettelijk zijn en worden uitgevoerd met als doel een ander te schaden.

Ten derde heeft agressie betrekking op mensen, wat inhoudt dat het beschadigen van levenloze voorwerpen (bijv. tegen een muur schoppen, borden kapot slaan of met de vuisten op een tafel bonzen) niet als agressie wordt beschouwd, tenzij het wordt uitgevoerd met de bedoeling een andere persoon schade toe te brengen (bijv. de banden van de auto van je vijand stuk snijden).

Ten slotte moet de ontvanger van de schade gemotiveerd zijn om die schade te vermijden.

## BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia)

**Op zoek naar definities kan de jury zich vinden in volgende omschrijvingen:**

- In de tekst van de deskundige Anne Peeters (Peeters 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*) leest de jury:

De International Psychogeriatric Association (IPA) definieert BPSD als stoornissen op het gebied van waarneming, denken, stemming of gedrag die vaak worden waargenomen bij mensen met dementie (Benoit 2005). Vaak treden ze onverwacht en onvoorspelbaar op. Ze zijn voornamelijk episodisch en fluctueren in intensiteit. Meestal zijn dit de symptomen die het meest prevaleren, het vermoeiendst zijn voor mantelzorgers en personeel en het moeilijkst te verdragen zijn door andere patiënten of bewoners. Maar bovenal tasten ze de levenskwaliteit aan van de patiënt zelf.

De BPSD worden ingedeeld volgens de manier waarop ze zich manifesteren:

- affectieve en emotionele stoornissen: apathie, angst, depressie, ...
- psychotische stoornissen: hallucinaties (voornamelijk visueel), delirium (achtervolging, paranoia), ...
- gedragsstoornissen: verzet, agitatie, agressie, impulsiviteit, zwerfdrang, ontremming, onaangepast vocaal gedrag, ...
- stoornissen van de basisfuncties: slaap, continentie, ...

Deze indeling is van praktisch diagnostisch en therapeutisch belang.

De symptomen variëren in de tijd en komen vaak samen voor. (Benoit 2005)

- De jury kan zich ook vinden in volgende omschrijving, te vinden op [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345875/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345875/):

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), also known as neuropsychiatric symptoms, represent a heterogeneous group of non-cognitive symptoms and behaviors occurring in subjects with dementia. BPSD constitute a major component of the dementia syndrome irrespective of its subtype.

Author: Joaquim Cerejeira, Luísa Lagarto, Elizabeta Mukaetova-Ladinska  
Publish Year: 2012

Vertaling: Gedrags- en psychologische symptomen van dementie (BPSD), ook bekend als neuropsychiatrische symptomen, vertegenwoordigen een heterogene groep van niet-cognitieve symptomen en gedragingen die voorkomen bij personen met dementie. BPSD vormt een belangrijk onderdeel van het dementiesyndroom, ongeacht het subtype.

Auteur: Joaquim Cerejeira, Luisa Lagarto, Elizabeta Mukaetova-Ladinska  
Jaar van publicatie: 2012

- En, eveneens deze, gevonden op <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>:

BPSD wordt gedefinieerd als: "Symptomen van verstoorde perceptie, gedachtengang, stemming of gedrag die frequent voorkomen bij personen met dementie" (Finkel & Burns, 1999) BPSD wordt onderverdeeld in 3 symptomenclusters: affectieve symptomen, psychotische stoornissen en gedragsproblemen en andere symptomen.

(Voor verdere details zie <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>)

- En ook nog de volgende, gevonden op:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/#:~:text=Behavioral%20and%20psychological%20symptoms%20of,%2C%20and%20caregiver%20well%2Dbeing>

BPSD includes emotional, perceptual, and behavioral disturbances that are similar to those seen in psychiatric disorders. It may be clinically useful to classify them into five domains: cognitive/perceptual (delusions, hallucinations), motor (e.g., pacing, wandering, repetitive movements, physical aggression), verbal (e.g., yelling, calling out, repetitive speech, verbal aggression), emotional (e.g., euphoria, depression, apathy, anxiety, irritability), and vegetative (disturbances in sleep and appetite).

Vertaling: BPSD omvat emotionele, perceptuele en gedragsstoornissen die vergelijkbaar zijn met die bij psychiatrische stoornissen. Het kan klinisch nuttig zijn om ze in vijf domeinen in te delen: cognitief/perceptueel (wanen, hallucinaties), motorisch (bijv. ijsberen, dwalen, repetitieve bewegingen, fysieke agressie), verbaal (bijv. schreeuwen, roepen, herhaalde spraak, verbale agressie), emotioneel (bijvoorbeeld euforie, depressie, apathie, angst, prikkelbaarheid) en vegetatief (stoornissen in slaap en eetlust).

## Chronische insomnia

Bron: Van Gastel 2022 (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Samengevat bestaan de diagnostische criteria voor chronische insomniastoorning (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, International Classification of Sleep Disorders-3) uit ontevredenheid over de kwantiteit of de kwaliteit van de slaap gepaard gaand met klachten van slecht in- en/of doorslapen en/of vroegtijdig ontwaken, geassocieerd met beperkingen in het functioneren zoals verminderd cognitief functioneren, vermoeidheid, stemmingsklachten/ prikkelbaarheid. De

slaapstoornissen en geassocieerde klachten komen minstens driemaal per week voor en zijn aanwezig gedurende minstens drie maanden.

## Delirium/delier

Bron:

[https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/delirium?anchor=delirium\\_delierr\\_bij\\_parkinson\\_lewy\\_body\\_dementie](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/delirium?anchor=delirium_delierr_bij_parkinson_lewy_body_dementie) (NHG-Standaard [Delirium](#). Eerste herziening. 2014., American Psychiatric Association. DSM-5. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen. 2014)

Delirium is een veelvoorkomende neuropsychiatrische toestand die wordt gekenmerkt door

- een bewustzijnsstoornis (verminderd besef van de omgeving) en een stoornis in de aandacht (verminderd vermogen om de aandacht te sturen, te richten, vast te houden of te verplaatsen) én
- acuut opgetreden verandering (in uren tot dagen) in het premorbide niveau van bewustzijn en aandacht, en fluctuerende ziekteverschijnselen (doorgaans manifesteren de verschijnselen zich in de avond en nacht nadrukkelijker dan overdag);
- een bijkomende stoornis in cognitie (geheugen, oriëntatie, taal, visuospatiële functies) of de ontwikkeling van een waarnemingsstoornis (hallucinaties).

De symptomen in criteria a en c mogen niet het gevolg zijn van een pre-existente of zich ontwikkelende neurocognitieve stoornis (zoals dementie) en mogen zich niet voordoen in de context van een ernstig gedaald bewustzijn (zoals een coma).

### Opmerkingen van de jury:

- De jury stelt vast dat zowel de term 'delier' als 'delirium' gebruikt wordt en kiest ervoor verder in dit rapport 'delirium' te gebruiken.
- De bibliografiegroep maakt enkele bedenkingen (in de literatuurstudie) omtrent de definitie van delier/delirium
  - op p.90 en 93 : *"We merken op dat de definitie van delier varieerde in de studies."*
  - En op p.90 en 92: *"Voor de eindpunten ernst en verdwijnen van delier werden variabele tools gebruikt, verschillende definities of drempels toegepast, en de eindpunten werden op verschillende tijdstippen beoordeeld."*

## Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098>)

## Evidence-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: "de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal ('evidence') en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt." (Sackett 1996)

## Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op 2 manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

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

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

## Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking:  $P = I \times D_m$ , hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

## Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

### Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

### Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

### Doeltreffendheid

Het begrip “**doeltreffendheid**” of “**effectiviteit**” (“**effectiveness**”) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.



## Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens 2 interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

## i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

## i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

Na kennisname van de literatuurstudie en de uiteenzettingen van de deskundigen, en na grondige interne discussie, wenst de jury enkele voorafgaande opmerkingen te maken:

- De richtlijnen die geselecteerd werden door de bibliografiegroep hebben alle een verschillende focus en binnen de literatuurstudie is weinig evidentie terug te vinden. Klinische en statistische significantie vallen doorgaans niet samen. Algemeen geldt dat de evidentie voor het effect van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen klein is, en dat er mogelijk nadelen zijn verbonden aan het gebruik van deze middelen buiten vergunde indicatie (off-label).
- Het off-label gebruik van antipsychotica moet dan ook gebeuren na een grondige analyse van het toestandbeeld van de patiënt. Naast het toestandbeeld van de patiënt moet er ook rekening gehouden worden met de verwachtingen van de omgeving. Vaak is er van daaruit druk om snel tot een farmacologische interventie over te gaan. Welk diagnostisch concept is van toepassing, wat verstaat de behandelaar onder dit concept? En welke onderliggende oorzaken kunnen er worden geïdentificeerd?

De jury sluit zich ook aan bij de opmerkingen van het leescomité:

### **Overzicht van de geselecteerde richtlijnen**

De 12 richtlijnen die voor dit evidentierapport over het gebruik van antipsychotica werden geselecteerd hebben alle een verschillende focus.

De APA 2016 richtlijn concentreert zich op het gebruik van antipsychotica om agitatie of psychose te behandelen bij patiënten met dementie terwijl AUS 2016, NICE 2018 en IRE 2019 meer algemene richtlijnen over dementie zijn.

De SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014 richtlijnen concentreren zich op delirium; en EUR 2017, USA 2016, en WOREL 2018 zijn algemene richtlijnen over de behandeling van insomnie.

De Canada 2018 richtlijn concentreert zich specifiek op deprescribing van antipsychotica voor dementie en insomnie.

De CAMESA 2011 richtlijn concentreert zich specifiek op de monitoring van antipsychotica bij kinderen.

## i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de bibliografiegroep

De literatuurstudie vindt u terug op de RIZIV-website: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#).

### i.7.1. Review scope

Indicaties voor antipsychotica omvatten schizofrenie en bipolaire stoornissen, maar antipsychotica worden ook gebruikt voor een groot aantal off-label indicaties. Algemeen ligt de hoofdfocus van dit rapport bij het veilig gebruik van antipsychotica in de eerstelijnssetting. Afgezien van onze review over antipsychotica bij kinderen waren patiënten met zware psychische aandoeningen (bijv. schizofrenie, bipolaire stoornissen) uitgesloten. Om een systematische literatuursearch en een vergelijking van richtlijnen voor een specifieke pathologie mogelijk te maken, dienden we de bestudeerde onderwerpen te beperken.

Het gebruik van antipsychotica werd in de volgende populaties bestudeerd:

- patiënten met gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)
- patiënten met insomnia zonder psychiatrische comorbiditeit
- patiënten met delirium die niet kritisch ziek zijn

Ten slotte concentreren we ons op het gebruik van antipsychotica bij kinderen voor verschillende (off-label) indicaties. De behandeling met antipsychotica wordt in deze populatie doorgaans door medische specialisten opgestart en de behandelingsrichtlijnen zijn bijgevolg gewoonlijk niet voor huisartsen bedoeld. Om deze reden hebben we geen search voor richtlijnen uitgevoerd.

Gezien de specialistische zorgsetting hebben we geen literatuuronderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid van antipsychotica voor alle mogelijke aandoeningen bij kinderen te onderzoeken. Huisartsen zorgen echter ook voor deze patiënten en schrijven, na opstart door een specialist, eveneens antipsychotica voor deze populatie voor. Daarom hebben we een literatuuronderzoek naar ongewenste effecten van antipsychotica bij kinderen uitgevoerd, ongeacht de indicatie.

Algemeen zochten we naar studies die tweede generatie antipsychotica (second generation antipsychotics, SGA's) met placebo, SGA's met haloperidol, en SGA's met SGA's vergeleken. We verwijzen naar het onderdeel methodologie voor andere opgenomen vergelijkingen per indicatie en verdere details. De selectie van de onderzochte geneesmiddelen was gebaseerd op gesprekken met experts van het organisatie comité. Courant gebruikte antipsychotica en antipsychotica waar er mogelijk evidentie voor te vinden kon zijn, werden opgenomen in de search. Niet-farmacologische interventies werden voor dit rapport niet onderzocht.

Aangezien we ons meer geconcentreerd hebben op de nadelen van antipsychotica, kan men zich afvragen waarom we niet alle ongewenste effecten gecombineerd bestudeerd hebben ongeacht de aandoening. Het risico op ongewenste effecten als gevolg van antipsychotica verschilt naargelang van de populatie. In tegenstelling tot andere patiënten is het risico op cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit bijvoorbeeld verhoogd bij patiënten met dementie. Kritisch zieke patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op bepaalde nadelen vergeleken met andere populaties. Kinderen lijken een hoger risico te lopen dan volwassenen op ongewenste effecten zoals gewichtstoename en metabole effecten. Er zou op zijn minst een onderscheid gemaakt moeten worden tussen meer homogene populaties. Dergelijke evaluaties met afzonderlijke analyses voor SGA's bij kinderen, volwassenen en ouderen ongeacht de aandoening zijn in de literatuur beschikbaar voor off-label indicaties. (Maglione

2011) Toch moeten we ook rekening houden met enkele andere factoren zoals de dosering, die kan variëren afhankelijk van de aandoening of de populatie.

In dit rapport onderzoeken we de ongewenste effecten bij kinderen ongeacht de aandoening en bij ouderen (d.w.z. patiënten met BPSD) afzonderlijk. Wij brengen geen apart uitvoerig verslag uit voor volwassenen aangezien we ons enkel geconcentreerd hebben op volwassenen met insomnia en niet-kritisch zieke patiënten met delirium.

## i.7.2. Richtlijnen

We zochten richtlijnen die in de afgelopen 5 jaar gepubliceerd werden voor de behandeling van BPSD, insomnia en delirium. Het is belangrijk op te merken dat wij enkel richtlijnen selecteren die niveaus van evidentie vermelden in hun aanbevelingen en die gebaseerd zijn op een goede systematische search en review van de literatuur.

Er werden 4 richtlijnen geselecteerd voor informatie over antipsychotica voor BPSD (Reus 2016, Dyer 2016, NICE 2018, NCEC 2019) en 3 andere richtlijnen voor insomnia (Riemann 2017, Cloetens 2018, Qaseem 2016). Er werd een bijkomende richtlijn geselecteerd die specifiek ontwikkeld was voor deprescribing van antipsychotica bij BPSD en insomnia. Ten slotte werden 3 richtlijnen geselecteerd voor de behandeling van delirium bij niet-kritisch zieke patiënten. (Soiza 2019, NICE 2019b, Eizenga 2014)

De geselecteerde richtlijnen geven weinig informatie over de monitoring van antipsychotica. Dit was misschien te verwachten aangezien hier richtlijnen voor off-label indicaties voor antipsychotica onderzocht worden. Om deze reden hebben we beslist een bijkomende search uit te voeren naar richtlijnen die meer dan 5 jaar geleden gepubliceerd werden en die zich specifiek concentreren op de monitoring en de opvolging van patiënten die antipsychotica nemen. Een systematische review door De Hert et al. 2011 beoordeelde de kwaliteit van 18 richtlijnen voor cardiovasculair risico bij mensen met schizofrenie. (De Hert 2011a) De auteurs concludeerden dat 4 richtlijnen van goede kwaliteit waren. Van deze 4 richtlijnen selecteerden wij 1 richtlijn van goede kwaliteit volgens onze criteria (bijv. systematische search, GRADE evaluatie). (Pringsheim 2011) Hoewel reeds gepubliceerd in 2011, was deze richtlijn voor de monitoring van de veiligheid van tweede generatie antipsychotica (SGA's) bij kinderen en jongeren de enige richtlijn uit onze (niet-exhaustieve) search die aanbevelingen voor laboratoriumtests verschaft met graden van aanbeveling. Het gebrek aan adequate monitoring van cardiometabole stoornissen, die kunnen leiden tot een cardiovasculaire aandoening, is een bekend probleem bij kinderen en jongeren die SGA's nemen.

## i.7.3. Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)

### i.7.3.1. Werkzaamheid

We onderzochten eerst SGA's vergeleken met placebo voor globale BPSD, psychose, en agitatie. We vonden matige kwaliteit van evidentie voor een effect van aripiprazol en olanzapine voor globale BPSD en agitatie bij patiënten met BPSD maar niet voor psychose. Voor quetiapine werd voor geen enkele van de 3 bestudeerde eindpunten enig significant effect gevonden (matige kwaliteit van evidentie). Er werd

een lage tot matige kwaliteit van evidentie gevonden voor een effect van risperidon voor de 3 eindpunten. We vonden geen gegevens voor de andere bestudeerde SGA's.

Vervolgens vergeleken we de werkzaamheid van SGA's met haloperidol. We vonden zeer lage tot lage kwaliteit van evidentie die geen verschil aantoonde tussen de SGA's als groep en haloperidol voor globale BPSD en agitatie.

Ten slotte vergeleken we SGA's met elkaar, steunend op gegevens van head-to-head trials. Er was lage kwaliteit van evidentie die voor geen van de bestudeerde eindpunten enig verschil tussen risperidon en olanzapine of quetiapine toonde.

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) met betrekking tot het off-label gebruik van atypische antipsychotica werd gebruikt als één van onze voornaamste bronnen. Eén van de redenen om deze uitgebreide analyse bij patiënten met BPSD te selecteren, was de afzonderlijke analyse voor globale BPSD, psychose en agitatie. Volgens een surveillancerapport van mei 2016 door de AHRQ is het rapport deels verouderd en zijn sommige conclusies mogelijk niet actueel. Dit is echter niet relevant voor de werkzaamheidsanalyse voor BPSD. Het surveillancerapport vermeldde een bijkomende gevonden RCT (Kurlan 2007) bij patiënten met comorbide ziekte van Parkinson of parkinsonisme, een populatie die uit onze analyse was uitgesloten.

De schalen voor de beoordeling van BPSD in RCT's die antipsychotica onderzochten, verschillen tussen de studies. Voor sommige analyses gebeurde de pooling over verschillende schalen waarvoor standard mean differences (SMD) werden berekend. Er werden slechts geringe effecten voor werkzaamheid vastgesteld. Een SMD van 0,20 of minder werd als klein beschouwd, 0,50 en meer als groot, en daartussenin als matig. (Maglione 2011)

De auteurs van de AHRQ 2011 review wijzen erop dat verschillen tussen de studies in ernst van de ziekte en toestemming om met psychotrope geneesmiddelen te behandelen tijdens de studie de interpretatie van de resultaten beperken. Daarnaast waren er beperkte trials per vergelijking. De meeste ingesloten RCT's gebruikten flexibele doseringen waardoor de patiënten een uitgebreide waaier van doses namen. Er werden hoge uitvalspercentages (drop-out rates) gerapporteerd.

Enkele recente publicaties van dezelfde groep uiten vragen over de kwaliteit van de RCT's die antipsychotica voor BPSD onderzochten. Dit werpt ook de vraag op of we onze waardering van de kwaliteit van evidentie verder moeten downgraden. Eén studie beoordeelde de run-in periodes van 35 placebogecontroleerde studies, waarvan sommige ook in onze review zijn ingesloten. (Hulshof 2020) Run-in periodes worden gebruikt om placebo-responders op te sporen en voor washout. Deze studie concludeerde dat het gebruik van run-in in trials mogelijk geleid heeft tot overschatting van de werkzaamheid en vooral tot onderschatting van de risico's op ongewenste effecten van antipsychotica vergeleken met placebo bij dementie. Een andere analyse van 23 placebogecontroleerde studies, waarvan opnieuw sommige in onze review zijn ingesloten, toont onevenwicht bij aanvang dat gepaard ging met hogere werkzaamheid en lager risico op extrapiramidale symptomen voor SGA's. (Hulshof 2019) De derde studie pakt de kwestie van de subjectieve schalen aan die in studies met antipsychotica worden gebruikt. De auteurs tonen aan dat volgens objectieve maatstaven antipsychotica de neuropsychiatrische symptomen bij dementie niet doeltreffend verminderen, en het risico op ongewenste effecten verhogen. (Vredeveld 2019) Zij includeerden 38 placebogecontroleerde studies met SGA's en conventionele antipsychotica om subjectieve schalen met objectieve eindpunten te vergelijken

Eerste generatie antipsychotica (first generation antipsychotics, FGA's) (bijv. haloperidol) gaan gepaard met significante ongewenste effecten (bijv. extrapiramidale symptomen). SGA's zouden minder neuromotorische ongewenste effecten hebben, maar gaan gepaard met een verhoogd risico op cardiometabole ongewenste effecten. Daarnaast kan ook de mate van ongewenste effecten tussen de SGA's variëren. We vonden weinig head-to-head trials en weinig studies die SGA's met haloperidol

vergeleken bij patiënten met dementie. Er werden netwerk meta-analyses gepubliceerd, die gegevens van verschillende BPSD studies combineerden en antipsychotica rangschikken voor werkzaamheid en veiligheid. (Yunusa 2019) Deze resultaten moeten als explorerend gezien worden door het gebruik van directe en indirecte vergelijkingen, en het verhoogde risico op bias in netwerk meta-analyses vergeleken met traditionele paarsgewijze meta-analyses. Netwerk meta-analyses werden uit ons literatuuronderzoek uitgesloten.

## i.7.3.2. Veiligheid

De systematische review door Ma 2014 bevatte meer gedetailleerde informatie in de meta-analyses voor ongewenste effecten dan AHRQ 2011 en werd daarom gebruikt voor placebogecontroleerde studies. Alle ingesloten studies in de analyse voor ongewenste effecten in Ma 2014 waren in AHRQ 2011 geïncludeerd.

Op dezelfde manier als voor onze review van werkzaamheid bestudeerden we vooraf geselecteerde nadelen van antipsychotica in studies die SGA's met placebo, haloperidol, en SGA's vergeleken bij patiënten met BPSD. We bestudeerden cerebrovasculaire accidenten (CVA's), mortaliteit, extrapiramidale symptomen, valincidenten, endocriene ongewenste effecten en urineweginfecties. We verwijzen naar het onderdeel werkzaamheid voor de algemene beperkingen van de kwaliteit van de ingesloten studies, aangezien dezelfde RCT's werden gebruikt.

De kwaliteit van evidentie voor het risico op CVA's als gevolg van SGA's was zeer laag tot laag doorheen de vergelijkingen. In de individuele vergelijkingen hield enkel risperidon een verhoogd risico op CVA's in vergeleken met placebo. Toch vertoonden ook SGA's als klasse een verhoogd risico. We vonden geen vergelijkingen met haloperidol en de weinige gegevens van head-to-head trials toonden geen verschil aan.

De kwaliteit van evidentie voor mortaliteit in placebogecontroleerde studies was laag voor aripiprazol en matig voor de andere SGA's. De individuele vergelijkingen met SGA's toonden geen verhoogd risico, maar SGA's samen gepoold toonden een hoger mortaliteitsrisico. We vonden zeer lage kwaliteit van evidentie voor geen verschil in mortaliteitsrisico tussen olanzapine en haloperidol, en tussen risperidon en olanzapine.

De kwaliteit van evidentie voor het risico op extrapiramidale symptomen als gevolg van SGA's was zeer laag tot laag doorheen de vergelijkingen. We vonden geen verhoogd risico van aripiprazol en quetiapine en een verhoogd risico van olanzapine, risperidon en SGA's samen gepoold vergeleken met placebo. We vonden onvoldoende evidentie om het risico met SGA's vergeleken met haloperidol of andere SGA's te beoordelen.

De kwaliteit van evidentie voor het risico op valincidenten als gevolg van SGA's was zeer laag tot matig doorheen de vergelijkingen. We stelden in geen van de vergelijkingen tussen SGA's en placebo, haloperidol en SGA's enig verhoogd risico vast.

We vonden weinig gegevens voor het risico op diabetes. Er was zeer lage kwaliteit van evidentie voor geen verhoogd risico op risperidon vergeleken met placebo en voor olanzapine vergeleken met haloperidol. We voerden een bijkomende search uit naar observationele studies, maar er werden geen studies gevonden die in aanmerking kwamen.

We vonden lage tot matige kwaliteit van evidentie voor geen verhoogd risico op urineweginfecties van studies die individuele SGA's met placebo vergeleken. We stelden een verhoogd risico voor SGA's samen gepoold vast (lage kwaliteit van evidentie). Lage kwaliteit van evidentie toonde geen verschil in risico aan tussen quetiapine en haloperidol. Er was onvoldoende evidentie voor de vergelijking SGA's versus SGA's.

### i.7.3.3. “Deprescribing” van antipsychotica

De Cochrane Review door Van Leeuwen 2018 bestudeerde het stoppen van langetermijngebruik van antipsychotica bij oudere patiënten met dementie. Hun primaire eindpunt was succesvolle afbouw gedefinieerd als het vermogen om de studie te voltooien (d.w.z. geen uitval door verergering van de neuropsychiatrische symptomen (NPS) of geen terugval tot het gebruik van antipsychotica tijdens de studie). Aangezien dit in geen van de ingesloten studies gerapporteerd werd, gebruikten de auteurs het verschil tussen groepen in aantal deelnemers die de studie niet voltooiden als een proxy. De gegevens van het primaire eindpunt konden niet gepoold worden. Daarom werd een kritische verklarende synthese van gegevens van individuele studies uitgevoerd. De gerapporteerde gegevens waren overwegend afkomstig van studies met laag of onduidelijk risico op bias.

Zoals besproken door Van Leeuwen 2018: “We vonden evidentie van lage kwaliteit dat het langetermijngebruik van antipsychotica succesvol en veilig gestopt kan worden bij de meeste volwassenen van 65 jaar en ouder met dementie en BPSD zonder een belangrijk effect op gedrags- en psychologische symptomen. Dit stemt overeen met de vaststelling dat de meeste gedragscomplicaties van dementie intermitterend zijn en vaak niet langer dan 3 maanden aanhouden. Het is mogelijk dat sommige volwassenen van 65 jaar en ouder met meer ernstige BPSD (NPI >14) of psychose, agressie of agitatie voordeel vinden bij het voortzetten van hun antipsychotische medicatie. Bij deze oudere volwassenen met ernstige BPSD is stoppen echter nog steeds mogelijk, maar de potentiële voordelen van stoppen moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van de antipsychotische behandeling.”

We includeerden een richtlijn in dit rapport uit Canada die advies geeft over deprescribing van antipsychotica bij patiënten met BPSD. (Bjerre 2018)

### i.7.3.4. Aanvullende opmerkingen van het leescomité

Leden van het leescomité willen ook wijzen op deze punten:

In de meeste studies was de duur van de studie te kort om verschillen te detecteren voor sommige langetermijnuitskomsten, en soms waren de geselecteerde eindpunten ongepast. Gezien de belangrijke bijwerkingen van het langdurig gebruik van antipsychotica bij oudere patiënten, moeten studies met antipsychotica eindpunten zoals sarcopenie evalueren, wat kan leiden tot vallen en fracturen. Het eindpunt ondervoeding als gevolg van dysfagie moet ook worden geëvalueerd, rekening houdend met het verhoogde risico op dysfagie (en aspiratiepneumonie) met het gebruik van antipsychotica.

In de klinische praktijk worden antipsychotica vaak gestart in crisissituaties en daarna niet stopgezet. Voordat het opstarten van antipsychotica wordt overwogen, is het belangrijk om de onderliggende oorzaak van de BPSD (organische ziekte, infectie, omgevingsprikkels, enz.) te evalueren. Bij voorkeur wordt deze beoordeling uitgevoerd door een multidisciplinair team. Om een veilige “deprescribing” van antipsychotica te garanderen, is een goede samenwerking tussen secundaire en eerstelijnszorg vereist. De nood aan goed opgeleide zorgverleners in de residentiële zorg moet ook worden benadrukt.

## i.7.4. Insomnia

Antipsychotica worden in de klinische praktijk soms off-label gebruikt om insomnia te behandelen. Zoals uit dit rapport blijkt, is er geen evidentie van RCT's om het gebruik van antipsychotica voor insomnia te ondersteunen bij afwezigheid van psychiatrische aandoeningen. Bovendien bevelen veel richtlijnen het gebruik van antipsychotica voor insomnia niet aan.



We vonden geen studies die de afbouw bestudeerde van antipsychotica opgestart voor insomnie. We includeerden echter een richtlijn in dit rapport uit Canada die advies geeft over deprescribing van antipsychotica bij patiënten met BPSD en insomnie. (Bjerre 2018)

## i.7.5. Delirium

De vraag aan de jury voor deze consensusconferentie betreft het gebruik van antipsychotica voor delirium en agitatie. De taak voor de literatuurgroep bleef echter beperkt tot delirium.

De meeste recente studies concentreerden zich op kritisch zieke patiënten met delirium. Gezien onze focus op de eerstelijnszorg beperkten we ons literatuuronderzoek tot de behandeling van delirium bij niet-kritisch zieke patiënten. Voor deze populatie vonden we enkel onvoldoende gegevens van lage kwaliteit.

De Cochrane Review door Burry 2018 vond in totaal 9 studies bij non-ICU patiënten die antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo of haloperidol versus SGA's vergeleken. Er waren problemen in de meeste van deze studies met korte duur, leidend tot lage tot zeer lage kwaliteit van evidentie. Belangrijke eindpunten als duur van delirium, duur van ziekenhuisverblijf of levenskwaliteit, waren niet beschikbaar in de huidige literatuur. Afgezien van één studie (Agar 2016), nam geen van de studies niet-farmacologische behandelingen op die al nuttig gebleken zijn in deze populatie om uit te maken of een antipsychoticum de eindpunten rond delirium verandert. (Burry 2018) Ook verschillen in rescue behandelingen voor agitatie tussen de studies, die niet consistent werden gerapporteerd, kunnen een bias hebben ingevoerd.

Uit de beschikbare gegevens van lage kwaliteit blijkt dat antipsychotica de ernst van delirium niet verminderden, de symptomen niet oplosten noch de mortaliteit veranderden vergeleken met niet-antipsychotica/placebo. Er was ook geen verschil voor deze eindpunten tussen haloperidol en SGA's. Er was geen verschil in frequentie van extrapiramidale symptomen in beide vergelijkingen.

Het rapporteren van bijwerkingen was beperkt en bijwerkingen werden geëvalueerd met inconsistente methoden. QTc-verlenging of plotselinge hartdood werd niet gerapporteerd in de RCT's opgenomen in Burry 2018. In dit opzicht zijn gegevens van goede kwaliteit nodig, aangezien patiënten in deze populatie vaak al meerdere risicofactoren voor QTc-verlenging en Torsades de Pointes hebben. Een zoektocht naar observationele studies voor dit eindpunt werd niet opgenomen in onze literatuurstudie.

Delirium komt frequent voor bij oudere patiënten of patiënten met dementie. Burry 2018 had subgroepanalyses voor deze populaties gepland om te bepalen of er verschillen in effect of veiligheid waren, maar dergelijke analyses waren niet mogelijk wegens gebrek aan gegevens.

In hun bespreking vergelijken Burry 2018 hun resultaten met een review door Kishi 2016 die ICU en non-ICU populaties insloten. In een subgroepanalyse vond Kishi 2016 een superieur effect van antipsychotica vergeleken met placebo of niet-antipsychotica voor responspercentage bij non-ICU patiënten. Antipsychotica hadden ook een gering effect voor ernst van delirium vergeleken met geen antipsychotica in het volledige staal.

Vier van de ingesloten studies werden echter niet gepubliceerd of waren enkel beschikbaar in abstractformaat, zij werden uitgesloten door Burry 2018. Daarnaast includeerde Burry 2018 2 bijkomende studies voor de analyse van de ernst van delirium.

De literatuur geeft geen evidentie om het gebruik van antipsychotica te ondersteunen voor de behandeling van delirium bij non-ICU patiënten. Hoewel buiten het bestek van onze review stelden we

ook vast dat een uitgebreide AHRQ review door Neufeld 2019 geen evidentie vond om het gebruik van antipsychotica te ondersteunen voor de behandeling van delirium bij enige populatie.

#### Aanvullende opmerkingen van het leescomité

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om harde conclusies te trekken over de werkzaamheid van antipsychotica bij delirium. De relevante studiepopulaties (leeftijd, comorbiditeiten), klinische context, metingen en uitkomstmaten zijn ook heterogeen. Op basis van weinig data en data van lage kwaliteit, kan niet met een hoge betrouwbaarheid worden gesteld dat er geen enkele effectiviteit bestaat in welke populatie of klinische context dan ook. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van de resultaten en de noodzaak van aanvullend onderzoek moet worden benadrukt, zoals ook wordt geconcludeerd in de meeste meta-analyses en reviews. Er komen echter geen initiatieven van de industrie met betrekking tot aanvullend onderzoek.

Ondanks een gebrek aan bewijs worden antipsychotica vaak voorgeschreven in de klinische praktijk omdat delirium niet onmiddellijk verbetert of vanwege de distress (agitatie, agressie). Andere redenen zijn de hoge werkdruk voor zorgverleners, de weinige alternatieven en andere opties (zoals niet-medicamenteuze interventies) zijn vaak niet haalbaar in de klinische praktijk (vooral in de eerstelijnszorg). Bovendien kunnen deze patiënten met delirium prominente psychotische symptomen vertonen, evenals agitatie, wat indicaties zijn voor antipsychotica.

De leden van het leescomité wilden ook enkele opmerkingen toevoegen over het risico van QTc-verlengingen:

- Het risico van QTc-verlenging en monitoring voor dit risico zijn belangrijke factoren om rekening mee te houden bij het voorschrijven van antipsychotica. Naast geneesmiddelen met een verhoogd risico op QTc-verlenging, dient er rekening gehouden worden met andere risicofactoren voor QTc-verlenging zoals cardiale comorbiditeiten, elektrolytenstoornissen, leeftijd, geslacht, enz.
- Ook het onderscheid tussen de FGA en SGA verdient in dat opzicht wat meer aandacht. Haloperidol is niet meer werkzaam dan SGA en haloperidol geeft mogelijk een hogere incidentie van bepaalde bijwerkingen (zoals QTc-verlenging en extrapiramidale symptomen). Hoewel dit laatste gerelativeerd dient te worden bij een lage dosering en een korte behandelingsduur tijdens ziekenhuisopname; verder lijken er weinig verschillen te zijn tussen FGA en SGA in het huidige literatuuroverzicht. In de eerstelijnszorg is het echter moeilijker om een follow-up en monitoring te voorzien, dus deze aspecten kunnen toch relevant zijn. QTc-verlenging kan snel na toediening optreden en moet correct worden opgevolgd. Er moet ook worden opgemerkt dat de FGA (behalve haloperidol) over het algemeen minder goed werden onderzocht en gedocumenteerd qua veiligheid dan de SGA.
- Sommige mogelijke ongewenste effecten (zoals effect op QTc, sedatie, extrapiramidale symptomen) zijn belangrijker in delirium dan andere ongewenste effecten die in dit rapport gemeld werden (zoals metabole ongewenste effecten), omdat antipsychotica meestal kortdurend en in een lage dosis worden voorgeschreven.

## i.7.6. Veiligheid van antipsychotica bij kinderen en jongeren

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit ongewenste effecten gerapporteerd in RCT's, aangezien die meestal opgezet zijn om ongewenste effecten tot het minimum te beperken.

Sommige ongewenste effecten zijn zeldzame voorvallen. Hoe minder frequent ze zijn, hoe langer en hoe ruimer de studies moeten zijn om een verschil tussen actieve groep en controlegroep vast te stellen.

Om zeldzame ongewenste effecten te onderzoeken, includeerden we observationele studies (cohortstudies). Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband bewijzen, ze kan slechts een verband vaststellen tussen de behandeling en een specifiek eindpunt. De kwaliteit van evidentie in de GRADE benadering voor observationele studies is standaard LAAG, hoewel upgrading of downgrading volgens bepaalde regels mogelijk is.

Resultaten van observationele studies zijn zeer gevoelig voor verborgen bias. Resultaten zijn gewoonlijk statistisch bijgestuurd om te corrigeren voor confounders, maar niet alle mogelijke confounders zijn bekend of gemeten.

Voor ongewenste effecten bij kinderen en jongvolwassenen rapporteerden we veel meta-analyses door AHRQ 2017 (Pillay 2017) rapport. Deze meta-analyses combineren resultaten van RCT's en cohortstudiedesigns. De auteurs van het AHRQ 2017 rapport citeren volgende redenen om deze studiedesigns te combineren:

1. *“Empirische evidentie vond geen verschil in schattingen van nadelen tussen meta-analyses van RCT's en cohortstudiedesigns (Golder 2011)”*
2. *“een belangrijke bijdrage tot bias over nadelen uit observationele studies is confounding door indicatie (bijv. verschillende voorschriften op basis van overtuigingen/kennis over factoren gerelateerd aan de ontwikkeling van nadelen) die we niet als een belangrijke bedreiging beschouwden in studies die niet-verwachte nadelen onderzochten in (vooral) behandelingsnaïeve kinderen”*
3. *“van cohortstudies wordt gewoonlijk erkend dat ze kostbare evidentie van relatief hoge kwaliteit bijdragen, toepasbaar in reële settings.”*

We vermelden hier een aantal resultaten die voornamelijk gebaseerd zijn op de analyse van AHRQ 2017. Het meeste bewijs is van lage kwaliteit. Informatie over uitkomsten die hier niet worden vermeld en meer gedetailleerde resultaten zijn terug te vinden onder “9. Veiligheid van antipsychotica bij kinderen”.

Antipsychotica worden in het algemeen geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en onverwachte overlijdens in vergelijking met controlemedicatie (medicatie voor ADHD, antidepressiva en stemmingsstabilisatoren). SGA zijn geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire events, diabetes, gewichtsmetingen (gewicht, BMI, >7% gewichtstoename), totaal cholesterol, triglyceriden, extrapiramidale symptomen, acathisie (langetermijngebruik), sedatie en slaperigheid (kortetermijngebruik) vergeleken met placebo. FGA zijn geassocieerd met minder gewichtstoename dan SGA.

Quetiapine was geassocieerd met een langere QTc-interval vergeleken met aripiprazol.

Aripiprazol was geassocieerd met minder gewichtstoename en een lager risico op (sommige) gewichtsmetingen vergeleken met olanzapine, paliperidon en quetiapine. Olanzapine was geassocieerd met een verhoging van sommige gewichtsmetingen vergeleken met quetiapine en risperidon.

Aripiprazol was geassocieerd met minder patiënten met hyperprolactinemie vergeleken met paliperidon, verminder stijging van de bloeddruk, totaal cholesterol en triglyceriden vergeleken met quetiapine.

Quetiapine was geassocieerd met minder extrapiramidale symptomen vergeleken met risperidon.

Aripiprazol was geassocieerd met minder patiënten met akathisie, maar meer sedatie vergeleken met quetiapine.

In hoofdstuk 10 “Aanvullende veiligheidsinformatie van andere bronnen” rapporteren we informatie van BCFI bronnen en van Martindale (39th edition) als aanvulling op de informatie gerapporteerd in de observationele studies ingesloten in onze review.

#### Aanvullende opmerkingen van het leescomité

Aangezien in dit rapport studies zijn opgenomen waaraan kinderen en jongvolwassenen tot de leeftijd van 24 jaar hebben deelgenomen, kan het brede leeftijdsbereik sommige effecten of ongewenste effecten van antipsychotica hebben gemaskeerd. Men kan zich afvragen of de endocriene effecten (prolactine, diabetes, metabool syndroom) hetzelfde zijn voor een populatie van 2-6-jarigen en een populatie van 12-16-jarigen.

Bovendien zou het poolen van alle SGA de resultaten voor de uitkomstmaat hyperprolactinemie kunnen vertekenen. Er werd geen verschil gevonden tussen SGA en placebo voor deze uitkomst, ondanks enkele relevante verschillen in het farmacologische profiel tussen de SGA. Een analyse met de afzonderlijke geneesmiddelen zou naar verwachting tot andere bevindingen leiden. Hyperprolactinemie zou verwacht worden voor bepaalde SGA (bijv. risperidon, paliperidon) maar niet voor andere (aripiprazol, cariprazine).

## i.8. Cijfers over de antipsychotica (Van de Castele 2022)

### i.8.1. Bron cijfermateriaal

In dit overzicht wordt het gebruik van antipsychotica gegeven in België. Het gaat om data uit de RIZIV-databank Farmanet. De databank Farmanet is anoniem. De data geven de terugbetaalde verpakkingen weer zoals afgeleverd door de apothekers in de openbare officina van dit land, dus niet het verbruik in ziekenhuizen, algemene ziekenhuizen noch psychiatrische ziekenhuizen.

Gebruikte parameters in de tabel: aantallen patiënten. Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor. De aantallen patiënten die opgegeven zijn, slaan daarom op unieke patiënten. Een patiënt die eenzelfde molecule driemaal in een jaar afhaalt bijvoorbeeld, wordt als één patiënt geteld. De totaalcijfers van aantallen patiënten in de tabel betreffen eveneens unieke patiënten; daarom mag men de aantallen patiënten per molecule niet optellen want met zulke optelling ontstaan er dubbeltellingen. Andere parameters zijn dagdoses en uitgaven. Dagdoses zijn afgekort als DDD (defined daily dose) en worden door de Wereldgezondheidsorganisatie vastgelegd om te gebruiken als rekeneenheid voor volumes geneesmiddelen. De RIZIV-uitgaven in de tabel zijn de kosten betaald door de collectieve ziekteverzekering; remgelden horen hier niet bij.

De afkorting ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code van farmacologisch actieve principes zoals de Wereldgezondheidsorganisatie ze vastlegt.

### i.8.2. Bespreking en besluit

- **Volume antipsychotica (DDD).** Qua volume worden er 4 keer zoveel 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica ingenomen dan 1<sup>e</sup> generatie (via openbare apotheken) in de thuissituatie. Het volume van de 2<sup>e</sup> generatie steeg de voorbije 3 jaar; de 1<sup>e</sup> generatie was stabiel.
- **Aantal behandelde patiënten.** Antipsychotica worden door meer dan 367.000 Belgen ingenomen, welke ook de indicatie is. Er zijn meer gebruikers van de 2<sup>e</sup> generatie dan van de 1<sup>e</sup> generatie. Er bestaat overlap tussen beide groepen in de zin dat er patiënten zijn die met medicamenten van beide generaties simultaan behandeld zijn. Het aantal patiënten dat 1<sup>e</sup> generatie inneemt, daalt, terwijl dit met 2<sup>e</sup> generatie stijgt. Quetiapine, risperidon en olanzapine zijn het meest gebruikt.
- **RIZIV uitgaven.** Het RIZIV betaalt 10 keer méér voor de 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica dan voor de 1<sup>e</sup> generatie. Globaal bedroeg de jaaruitgave voor antipsychotica in België 84,9 miljoen € in 2020. De 3 duurste moleculen zijn paliperidon, quetiapine en aripiprazol en zij maken 66% van de uitgaven uit. Globaal dalen de uitgaven 2018-2020 wat te verklaren is door de komst van generiek paliperidon in tabletvorm tezamen met een verplichte prijsdaling voor INVEGA op 1.4.2019. Op 1.4.2021 ondergingen XEPLION en TREVICTA overigens ook een prijsdaling.

## i.8.3. Tabel antipsychoticadata

De tabel 1<sup>3</sup> bevat de data over de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica voor het jaar 2018, 2019 en 2020. De opdeling in 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica, ofwel de typische en de atypische, is deze van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. De ordening der moleculen is van groot naar klein aantal patiënten.

---

<sup>3</sup> Opmerking van de jury: Uit deze cijfers is het aandeel oraal versus intramusculair niet af te leiden. De kost van depots van atypische antipsychotica (SGA) zijn veelvoudig duurder dan van typische antipsychotica (FGA) (die ook steeds minder gebruikt worden). Niet terugbetaalde vormen zitten niet in de cijfers. Hoewel de consensusvergadering de ernstige psychiatrische aandoening uitsloot zal een groot aandeel (maar hoe groot is dus een groot vraagteken) eerder voor deze aandoeningen aangewend zijn dan wel voor de indicaties binnen de consensusvergadering.

**Tabel 1.** 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica voor 2018, 2019 en 2020

Generatie - Génération	ATC	NL	FR	Volume (DDD)			Aantal patiënten - Nombre de patients			Uitgaven RIZIV (€) - Dépenses INAMI (€)		
				2018	2019	2020	2018	2019	2020	2018	2019	2020
1	N05AL01	sulpiride	sulpiride	1.028.710	980.692	762.178	55.258	52.327	43.459	1.255.958	1.173.915	971.292
1	N05AX07	prothipendyl	prothipendyl	3.441.907	3.095.490	3.257.262	43.835	41.103	40.808	1.817.788	1.634.737	1.719.828
1	N05AD01	haloperidol	halopéridol	1.588.618	1.635.096	1.610.498	26.134	25.420	25.999	973.387	995.901	985.017
1	N05AD05	pipamperon	pipampérone	1.101.654	1.103.242	1.128.998	18.340	18.491	17.775	695.496	696.771	717.448
1	N05AH06	clotiapine	clotiapine	1.108.544	1.215.073	1.311.245	11.580	12.707	12.694	513.521	562.366	611.071
1	N05AA02	levomepromazine	lévomépromazine	305.215	340.102	346.849	10.103	11.992	10.333	517.518	562.317	571.675
1	N05AF01	flupentixol	flupentixol	426.328	423.237	425.121	9.583	9.232	8.892	344.921	342.470	343.847
1	N05AN01	lithiumcarbonaat	carbonate de lithium	461.692	232.387	1.457.046	6.824	4.792	8.811	202.417	129.473	805.191
1	N05AF05	zuclopenthixol	zuclopenthixol	691.155	677.691	702.049	4.614	4.512	4.575	405.277	405.230	421.113
1	N05AG02	pimozide	pimozide	434.912	423.795	412.262	3.233	3.109	3.005	205.759	200.668	194.908
1	N05AG01	fluspirileen	fluspirilène	116.692	108.978	85.081	1.726	1.521	1.233	88.288	82.728	64.285
1	N05AD06	bromperidol	brompéridol	331.801	70.454	64.438	1.630	1.075	954	215.381	89.241	83.504
1	N05AL03	tiapride	tiapride	53.491	51.301	49.523	349	324	295	46.789	44.822	43.058
2	N05AH04	quetiapine	quétiapine	11.259.088	11.382.828	11.683.775	94.069	101.795	105.332	16.463.529	16.252.636	16.434.978
2	N05AX08	risperidon	rispéridone	5.188.591	5.106.244	5.103.877	57.327	56.457	54.979	10.048.725	9.380.127	8.975.528
2	N05AH03	olanzapine	olanzapine	10.018.837	10.226.202	10.781.951	47.606	46.681	47.710	9.404.708	7.961.123	8.242.164
2	N05AX12	aripiprazol	aripiprazole	6.455.945	6.900.348	7.264.803	35.481	37.922	38.611	13.981.723	15.070.965	15.655.380
2	N05AL05	amisulpiride	amisulpiride	2.040.487	2.071.256	2.119.342	26.297	27.009	26.814	2.706.976	2.711.911	2.726.876
2	N05AX13	paliperidon	palipéridone	4.575.207	4.903.176	5.229.136	15.366	15.895	15.830	30.553.114	24.837.918	23.931.029
2	N05AH02	clozapine	clozapine	989.883	1.046.041	1.098.224	5.957	6.220	6.238	1.211.104	1.219.064	1.128.995
2	N05AH05	asenapine	asénapine	63.767	57.175	56.233	553	531	518	243.600	221.471	214.215
2	N05AE03	sertindol	sertindole	19.306	19.175	16.660	68	63	60	69.844	60.849	49.624
<b>TOTAAL 1 TOTAL</b>				<b>11.090.718</b>	<b>10.357.537</b>	<b>11.612.548</b>	<b>173.512</b>	<b>166.265</b>	<b>160.180</b>	<b>7.282.501</b>	<b>6.920.638</b>	<b>7.532.237</b>
<b>TOTAAL 2 TOTAL</b>				<b>40.611.109</b>	<b>41.712.444</b>	<b>43.353.999</b>	<b>243.311</b>	<b>251.956</b>	<b>255.962</b>	<b>84.683.323</b>	<b>77.716.063</b>	<b>77.358.787</b>
<b>TOTAAL 1+2 TOTAL</b>				<b>51.701.827</b>	<b>52.069.981</b>	<b>54.966.547</b>	<b>368.473</b>	<b>370.280</b>	<b>367.233</b>	<b>91.965.823</b>	<b>84.636.701</b>	<b>84.891.024</b>

# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 12 mei 2022 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.







# Deel 1. Algemene inleiding over de antipsychotica

## Juryvragen:

1. Wat zijn de farmacologische eigenschappen van typische (1<sup>e</sup> generatie) en atypische (2<sup>e</sup> generatie) antipsychotica?
2. Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?
3. Wat zijn de belangrijkste groepen van ongewenste effecten met klinische relevantie?





# 1.1. Wat zijn de farmacologische eigenschappen van typische (1<sup>e</sup> generatie) en atypische (2<sup>e</sup> generatie) antipsychotica?

## 1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze juryvraag werd niet opgenomen in de literatuurstudie.

## 1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Antipsychotica werken door dopamine D2-receptoren te antagoneren. De hypothese van een globale hyperactiviteit van het dopaminerge systeem bij schizofrenie wordt nu als te eenvoudig beschouwd. Hyperactiviteit van de mesolimbische banen zou de oorzaak zijn van positieve psychotische symptomen (hallucinaties, wanen, desorganisatie van het denken), en hypoactiviteit van de mesocorticale banen zou de oorzaak zijn van negatieve psychotische symptomen (affectieve schuring, alergie, abolia). Terwijl *typische antipsychotica* zowel de mesocorticale als de mesolimbische banen blokkeren, veroorzaken *atypische antipsychotica* een differentiële blokkade van de dopaminerge banen (in het bijzonder door hun antiserotonerge 5HT2A werking), die nuttig zou kunnen zijn in verband met de hypothetische onevenwichtigheid tussen de verminderde activiteit van de frontale kwab en die van het limbische systeem.

De uitkomst tussen het 5HT2A-effect (bevordering van dopaminerge transmissie) en het D2-effect (blokkering van dopaminerge transmissie) hangt af van de mate van de serotonerge remmende invloed op de verschillende dopaminerge banen. In de *mesolimbische baan* is het 5HT2A-effect zwak, wat resulteert in D2-blokkade, wat gunstig is voor de behandeling van positieve symptomen van psychose. In de andere banen (mesocorticaal, nigrostriataal en tuberoinfundibulair) is het 5-HT2A-effect sterk, hetgeen resulteert in stimulering van de dopaminerge transmissie, gunstig voor de behandeling van negatieve symptomen van psychose (en het voorkomen van de ongewenste effecten die met klassieke antipsychotica worden waargenomen).

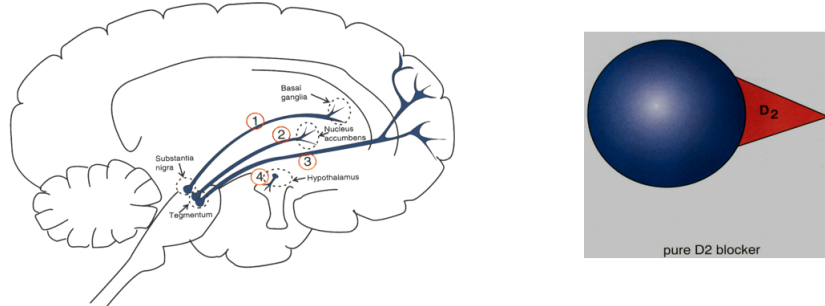
## 1.1.3. Wat besluit de jury?

De jury is van mening dat:

- De antipsychotica inwerken op de 4 dopaminerge banen door de dopaminerge D2-receptoren te blokkeren. Het gaat om de mesolimbische, nigrostriatale, mesocorticale en tubero-infundibulaire banen. Ze interageren met andere neurotransmitters: serotonine, acetylcholine, histamine, adrenaline, ... Deze interacties verklaren zowel de gewenste klinische effecten als de ongewenste.



**Figuur 1.** Dopaminerge banen in de hersenen (Constant 2022 (presentatie))



1. Nigrostriatale baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren geeft als ongewenst effect ==> EPS**
2. Mesolimbische baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermindering POS**
3. Mesocorticale baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermeerdering NEG**
4. Tubero-infundibulaire baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermeerdering PROL**

EPS: extrapiramidale stoornissen  
POS: positieve symptomen  
NEG: negatieve symptomen  
PROL: prolactine

- Antipsychotica worden onderverdeeld in:

1/ Typische antipsychotica (FGA - first generation antipsychotics) die zowel de mesocorticale als de mesolimbische baan blokkeren. Op die manier werken ze harder in op de positieve symptomen en veroorzaken ze extrapiramidale effecten. Typische antipsychotica (FGA) zijn, op grond van hun overheersende klinische effecten, incisief of sedatief.

2/ Atypische antipsychotica (SGA - second generation antipsychotics) die een gedifferentieerd blokkerende werking hebben op de dopaminerge banen: D2-effect (blokkering van de mesolimbische baan en klinisch effect op de positieve symptomen) en 5HT<sub>2A</sub>-effect (antiserotonerge werking die de dopaminerge transmissie bevordert - en dus gedeeltelijke agonist - in andere banen, wat gunstig is voor de behandeling van negatieve symptomen). Ze hebben bijgevolg minder extrapiramidale ongewenste effecten.

Voor psychose/schizofrenie is het gekend dat er hyper- en hypo-activiteit is van dopamine in de desbetreffende banen. Gezien deze consensusvergadering andere indicaties dan de ernstige psychiatrische (schizofrenie, psychose) betreft, kan de onderliggende pathofysiologie zich anders manifesteren (waarover onvoldoende kennis beschikbaar is). Hierdoor kunnen zowel de effecten als de ongewenste effecten zich op een andere wijze manifesteren (met name bij niet-schizofrenen, meer extrapiramidale effecten, zie literatuur over insomnia).



**Tabel 2.** Samenvattende tabel (opgemaakt door de jury)

Dopaminerge banen	Typische antipsychotica (FGA)	Atypische antipsychotica (SGA)
Mesolimbische	D2-blokkade → minder positieve symptomen	D2-blokkade → minder positieve symptomen
Mesocorticale	D2 blokkade → meer negatieve symptomen	5HT2a-blokkade → minder D2-blokkade → minder negatieve symptomen
Nigrostriatale	D2-blokkade → EPS, TD, ...	5-HT2a-blokkade → minder D2-blokkade → minder EPS, TD, ...
Tuberoinfundibulaire	D2-blokkade → toegenomen prolactine	5-HT2a-blokkade → minder D2-blokkade

EPS: extrapiramidale stoornissen  
TD: Tardieve dyskinesie

## 1.2. Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?

### 1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze juryvraag werd niet opgenomen in de literatuurstudie.

### 1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

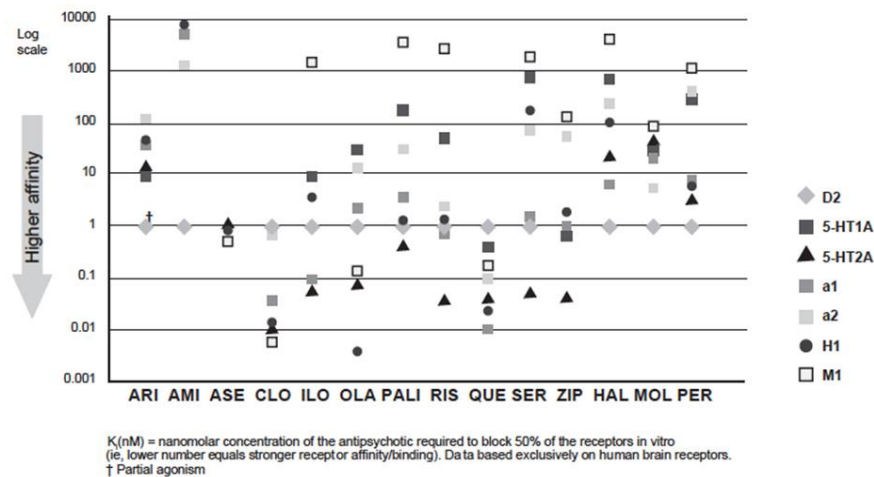
Atypische antipsychotica verschillen door hun relatieve affiniteit voor verschillende receptoren. Men kan een onderscheid maken tussen de "-ons" (risperidon, paliperidon), de "-pines" (olanzapine, quetiapine, clozapine) en de partiële dopamine-antagonisten (aripiprazol).

De "-pines" hebben een sterke antagonistische affiniteit voor histaminerge H1- en muscarine M1-receptoren. Deze moleculen zullen dus meer sedatief zijn en leiden tot een grotere gewichtstoename dan de "-ons" (Figuur 2).



De "-ons" en aripiprazol hebben een zwakkere antagonistische affiniteit voor histaminerge H1- en muscarine M1-receptoren. Als gevolg daarvan zullen deze moleculen minder sedatief zijn en minder gewichtstoename veroorzaken dan de "-pines" maar sneller extrapyramidale effecten hebben dan de "-pines". (Correll 2010, Constant 2013)

**Figuur 2.** Waarde van de relatieve affiniteitsconstante ( $K_i$ ) voor het receptorbindingsprofiel van verschillende antipsychotica (de  $K_i$  voor de dopamine D2-receptor voor elk molecuul is vastgesteld op 1) (Correll 2010)



**Fig. 1.** Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine D<sub>2</sub> receptor affinity for each drug set as 1)

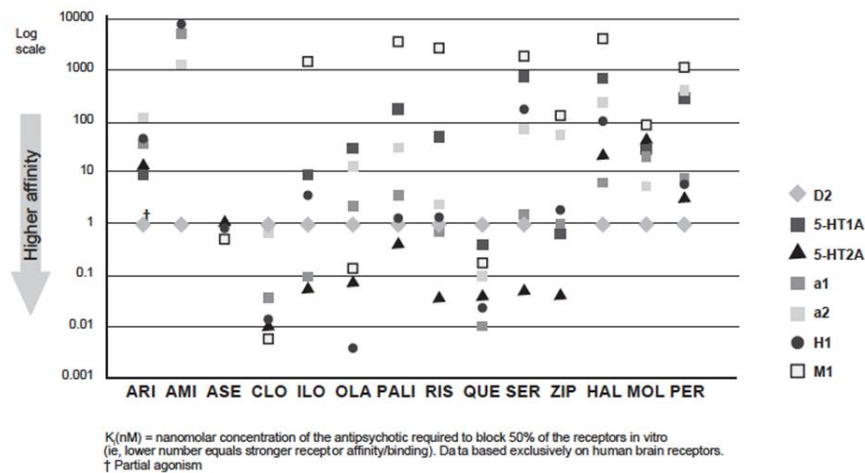
### 1.2.3. Wat besluit de jury?

Wat de atypische antipsychotica betreft, zijn er relevante onderlinge verschillen:

- Op basis van hun affiniteit voor de verschillende receptoren worden atypische antipsychotica onderverdeeld in:
  - 1/ de "-ons" (risperidon, paliperidon) en partiële dopamine-antagonist (aripiprazol), met een zwakkere affiniteit voor de histaminerge en muscarine receptoren met als gevolgen minder sedatie en gewichtstoename, maar groter risico op extrapyramidale effecten.
  - 2/ de "-pines" (olanzapine, quetiapine et clozapine) die een sterke antagonistische affiniteit hebben voor de histaminerge en muscarine receptoren. Deze klasse heeft grotere sedatieve effecten en leidt tot een grotere gewichtstoename dan de "-ons".
- Er moet rekening gehouden worden met dit verschillend receptorprofiel (farmacodynamiek) en met de farmacokinetische kenmerken (o.a. T<sub>max</sub> en T<sub>1/2</sub>) bij het instellen en het afbouwen van antipsychotica en het switchen tussen de verschillende antipsychotica.



**Figuur 2.** Waarde van de relatieve affiniteitsconstante ( $K_i$ ) voor het receptorbindingsprofiel van verschillende antipsychotica (de  $K_i$  voor de dopamine D<sub>2</sub>-receptor voor elk molecuul is vastgesteld op 1) (Correll 2010)



**Fig. 1.** Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine D<sub>2</sub> receptor affinity for each drug set as 1)

**Tabel 3.** Type antipsychoticum, T<sub>max</sub> en T<sub>1/2</sub> (De Fruyt 2022 (presentatie), met toevoeging van type antipsychoticum door de jury)

	Type antipsychoticum	T <sub>max</sub> (uur)	T <sub>½</sub> (uur)
Haloperidol	FGA	2-6	24
Droperidol	FGA	1-2	2
Clotiapine	FGA	?	24-140
Risperidon	SGA	1-2	20-30
Olanzapine	SGA	5-8	30
Quetiapine	SGA	1.5	6
Aripiprazol	SGA	3-5	75



## 1.3. Wat zijn de belangrijkste groepen van ongewenste effecten met klinische relevantie?

### 1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De jury merkt op dat er door het organisatiecomité geen rechtstreekse vraag gesteld werd aan de bibliografiegroep maar dat in punt '3.6. Veiligheid van antipsychotica bij kinderen en jongeren' (op p. 27 van het syntheserapport) genoteerd staat:

"In hoofdstuk 10 "Aanvullende veiligheidsinformatie van andere bronnen" rapporteren we informatie van BCFI bronnen en van Martindale (39th edition) als aanvulling op de informatie gerapporteerd in de observationele studies ingesloten in onze review."

Punt '10.2 Ongewenste effecten' (p. 130 van het [syntheserapport](#)) vermeldt:

#### **Ongewenste effecten van antipsychotica in het algemeen**

- Sedatie, orthostatische hypotensie, vallen. (CBIP 2019)
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; ze zijn dosisafhankelijk. (CBIP 2019)
  - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
  - Parkinsonisme: inclusief rusttremor (CBIP 2018a), frequenter bij ouderen. Het risico is waarschijnlijk lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening. (CBIP 2019)
  - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
  - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
- Verlagen van de convulsiedrempel: waarschijnlijk frequenter met clozapine. (CBIP 2019)
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en seksuele stoornissen. (CBIP 2019)
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine). (CBIP 2019)
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon. (CBIP 2019)
  - Centrale anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.



- Perifere anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico op tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en accommodatiestoornissen, urineretentie; zelden tachycardie en ritmestoornissen.

Vermindering van de speekselproductie bevordert het ontstaan van tandcariës. Er wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die tandcariës kunnen veroorzaken, waaronder geneesmiddelen die monddroogte veroorzaken, zoals anticholinergische stoffen. (CBIP 2015a)

- Toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten en verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie. (CBIP 2019)
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer. (CBIP 2019)
- Risico op plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval. Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot torsades de pointes, zeker in aanwezigheid van risicofactoren. (CBIP 2019)
- Maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd). Het syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden. Het maligne antipsychoticasyndroom is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie. (CBIP 2019)
- Relaxatie van de urethrale sfincter die urine-incontinentie kan veroorzaken (atypische antipsychotica zoals clozapine zijn ook een risicofactor voor enuresis nocturna). (CBIP 2015b)
- Occasioneel: hematologische stoornissen, zoals hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenie, purpura, eosinofilie en potentieel fatale agranulocytose; zij kunnen de verschijnselen van een overgevoelighedsreactie zijn. (Brayfield 2017)
- Hyponatriëmie werd in verband gebracht met clozapine, maar ook met andere antipsychotica. Een meer recente review concludeert ook dat zowel klassieke als atypische antipsychotica hyponatriëmie kunnen induceren. Er werd benadrukt om hyponatriëmie als mogelijke trigger uit te sluiten bij het onderzoek van het epileptogeen vermogen van clozapine. (Brayfield 2017)
- Effecten op seksuele functie: Fentothiazinen kunnen zowel impotentie als ejaculatiestoornissen veroorzaken. Er zijn ook verscheidene meldingen van priapisme met fentothiazinen. Mannelijke seksuele disfunctie, met inbegrip van priapisme, werd slechts zelden gerapporteerd met andere klassieke antipsychotica zoals de butyrofenonen (haloperidol), difenylbutylpiperidines en thioxanthenen (clotiapine). Priapisme werd ook gerapporteerd met clozapine en andere atypische antipsychotica. (Brayfield 2017)

#### **Ongewenste effecten van fentothiazinen en thioxantheen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)**

- Orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent. (CBIP 2019)
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose. (CBIP 2019)





- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit. (CBIP 2019)
- Anticholinerge effecten die voor sommige fenothiazinen meer uitgesproken zijn. (CBIP 2019)
- De "Drug Database for Acute Porphyria", samengesteld door het "Norwegian Porphyria Centre" (NAPOS), en het "Porphyria Centre Sweden" rangschikken flupentixol als mogelijke uitlokker van een porfyrie-aanval. (Brayfield 2017)

### **Ongewenste effecten van butyrofenonen (haloperidol)**

Deze middelen geven minder sedatie, minder orthostatische hypotensie, en minder anticholinergische ongewenste effecten (Brayfield 2017) dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent. (CBIP 2019)

### **Ongewenste effecten van antipsychotica van de tweede generatie**

- Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk. (CBIP 2019)
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bijv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie) (CBIP 2019). De Amerikaanse "Food and Drug Administration" (FDA) publiceerde recent een waarschuwing betreffende het mogelijk optreden van compulsieve gedragsstoornissen met aripiprazol. Gokverslaving wordt reeds als ongewenst effect vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van aripiprazol. Hoewel compulsief gedrag zelden optreedt bij patiënten behandeld met aripiprazol, moet hieraan gedacht worden bij verergering of optreden van compulsieve gedragsstoornissen. (CBIP 2017a)
- Cariprazine: ook gezichtsstoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Acatheisie lijkt vaker voor te komen dan bij andere antipsychotica. De lange eliminatiehalfwaardetijd (een week) kan de behandeling bij bijwerkingen bemoeilijken. (CBIP 2019)
- Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge):
  - Gezien de hematologische (eosinofilie, bloedarmoede en trombocytopenie) (Brayfield 2017) en cardiale ongewenste effecten mag clozapine enkel gebruikt worden bij patiënten die niet antwoorden op de andere antipsychotica. Een behandeling met clozapine dient gestart te worden in gespecialiseerd milieu, en nauwgezet opgevolgd. (CBIP 2019)
  - Clozapine kan reversibele neutropenie veroorzaken die kan evolueren naar potentieel fatale agranulocytose. (Brayfield 2017)
  - Ook myocarditis en cardiomyopathie en anticholinerge effecten. (CBIP 2019)
  - De andere ongewenste effecten van clozapine omvatten hypersalivatie (vooral 's nachts), hoofdpijn, nausea, braken, obstipatie (die, in enkele gevallen, geleid heeft tot gastro-intestinale obstructie, fecale impactie en paralytische ileus), urine-incontinentie en urineretentie, vermoeidheid, en voorbijgaande koorts die onderscheiden moet worden van de tekenen van dreigende agranulocytose. (Brayfield 2017)
- Quetiapine: ischemische colitis (CBIP 2019), verlaagde plasma-hormoonspiegels van hemoglobine en schildklier (Brayfield 2017).
- Sertindol is geen eerstekeuze-antipsychoticum aangezien het risico op verlenging van het QT-interval waarschijnlijk hoger is dan met andere antipsychotica (CBIP 2019). De verkoop van



sertindol werd beperkt omwille van cardiale aritmieën en plotse hartdood na het gebruik ervan (Brayfield 2017).

- De "Drug Database for Acute Porphyria", samengesteld door het "Norwegian Porphyria Centre" (NAPOS), en het "Porphyria Centre Sweden" rangschikken risperidon als uitlokker van een porfyrie-aanval, en quetiapine als mogelijke uitlokker van een porfyrie-aanval. (Brayfield 2017)

### Ongewenste effecten gerelateerd aan het stoppen van antipsychotica

De behandeling met een antipsychoticum plots stoppen kan onthoudingssymptomen veroorzaken, de meest voorkomende zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rinorroe, zweten, spierpijn, paresthesieën, insomnia, rusteloosheid, angst en agitatie. Patiënten kunnen ook duizeligheid, een afwisselend warm en koud gevoel, en tremor ervaren. De symptomen beginnen gewoonlijk binnen de 1 tot 4 dagen na het stoppen en nemen af binnen de 7 tot 14 dagen. (Brayfield 2017)

Opmerkingen met betrekking tot clozapine:

- Clozapine plots stoppen kan gepaard gaan met symptomen die beschreven werden als "cholinerge rebound" hoewel de verschijnselen ervan, die kunnen bestaan uit hoofdpijn, overmatig zweten, hypersalivatie, bronchoconstrictie, agitatie, enuresis en diarree, ook gemeenschappelijke kenmerken met het serotoninesyndroom vertonen; motorische stoornissen en exacerbatie van extrapiramidale stoornissen traden eveneens op. Daarnaast kan het plots stoppen van clozapine, net als met de andere antipsychotica, gepaard gaan met een snelle terugval van de oorspronkelijke psychose. (Brayfield 2017)
- Bij gepland stoppen moet de dosis clozapine geleidelijk verminderd worden over een periode van minstens 1 tot 2 weken om het risico van rebound psychose en andere onthoudingsverschijnselen te vermijden. Als plots stoppen nodig is, moeten de patiënten nauwgezet opgevolgd worden. (Brayfield 2017)

## 1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Constant 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### 1.3.2.1. Wat zijn de belangrijkste groepen ongewenste effecten met een klinische relevantie?

De ongewenste effecten van antipsychotica kunnen ingedeeld worden op basis van de bijhorende mechanismen: antidopaminerge, antiserotonerge, anticholinerge, antihistaminerge, antiadrenerge, alsook metabole, hepatische, cardiovasculaire, endocriene en hematologische mechanismen die niet rechtstreeks inwerken op de neurotransmittersystemen.

#### 1.3.2.1.1. Antidopaminerge ongewenste effecten

Centrale antidopaminerge ongewenste effecten worden voornamelijk gemedieerd door D2-antagonisme en omvatten extrapiramidale syndromen, het maligne neurolepticasyndroom, hyperprolactinemie en cognitieve en affectieve stoornissen. Extrapiramidale syndromen omvatten acute dystonie, acathisie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie.

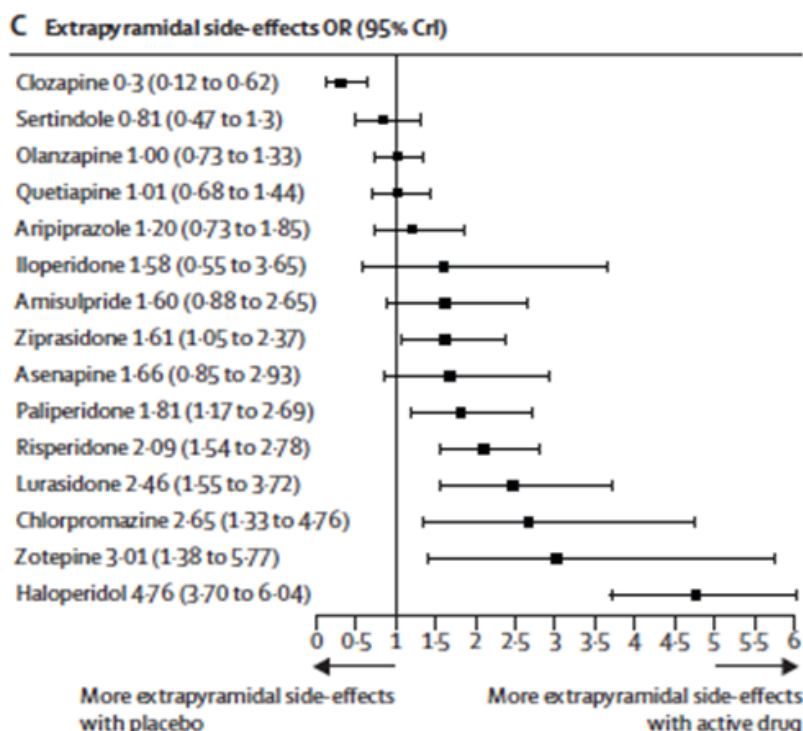


*Acute dystonie* met spasmen van de dwarsgestreepte spieren, die soms pijnlijk zijn, is meestal een spoedgeval. Met name spasmen van de strottenhoofdspieren kunnen leiden tot ademnood. Behandeling bestaat uit het verlagen van de dosering van het antipsychoticum of het toevoegen van een anticholinerge corrector.

*Acathisie* is lichamelijke rusteloosheid, een onvermogen om stil te blijven of stil te zitten. Acathisie wordt gekenmerkt door rusteloze benen, het voortdurend bewegen van de voeten, schommelen, trappelen of het herhaaldelijk veranderen van positie. Het is een pijnlijke ervaring en gaat meestal gepaard met een gevoel van angst. Milde vormen worden vaak verward met angst, en zware vormen met agitatie gelinkt aan de psychose zelf. Het is cruciaal om het verschil te kennen tussen agitatie en acathisie, want terwijl de dosering van het antipsychoticum bij echte agitatie verhoogd zou moeten worden, zou die bij acathisie net verlaagd moeten worden. Een andere differentiële diagnose is het syndroom van rusteloze benen. Dat doet zich het vaakst voor bij het slapengaan, met slapeloosheid tot gevolg. Antidopaminerge medicatie kan de kans op het syndroom van slapeloze benen of het syndroom van periodiek bewegende ledematen vergroten. Acathisie wordt behandeld door de dosis van het antipsychoticum te verlagen en eventueel een benzodiazepine of bètablokker toe te voegen.

*Parkinsonisme* (Leucht 2013) lijkt op het klinische beeld van de ziekte van Parkinson en wordt gekenmerkt door akinesie (of bradykinesie), rigiditeit met hypertonie van de dwarsgestreepte spieren en tremoren. Een van de eerste signalen van het syndroom is dat men anders gaat schrijven en meer bepaald kleiner. Parkinsonisme wordt behandeld door de dosis antipsychotica te verlagen of door een anticholinerge corrector toe te voegen.

**Figuur 3.** Vergelijking van extrapyramidale symptomen bij antipsychotica (naar Leucht 2013)



*Tardieve dyskinesieën* zijn invaliderende en stigmatiserende extrapyramidale ongewenste effecten. Ze worden meestal gekenmerkt door abnormale bewegingen van de tong of de kauwspieren (oro-bucco-linguale bewegingen). Er zijn ook vormen die de romp aantasten en tot een loopstoornis leiden. De ernstige vormen lijken op een choreatische stoornis. De incidentie van tardieve dyskinesieën tijdens de behandeling met typische antipsychotica is ten minste 5% per jaar. Alle antipsychotica kunnen potentieel tardieve dyskinesieën uitlokken. Het risico vergroot met de affiniteit van het geneesmiddel voor D2-receptoren, de gecumuleerde dosis en de duur van de behandeling. Aanhoudende dyskinesieën



werden nog maar zelden gerapporteerd na slechts enkele dagen behandeling. Het risico is groter bij vrouwen, ouderen en bij patiënten met organische hersenaandoeningen, stemmingsstoornissen of toxicomanie, hoge doseringen of langere behandelingsduren (Tabel 4). Spontane en sporadische gevallen, zonder behandeling met antipsychotica, zijn gemeld bij andere psychotrope geneesmiddelen (bijv. anti-emetica, antidepressiva, anti-epileptica en lithium). Tardieve dyskinesieën komen vaker voor bij typische dan bij atypische antipsychotica. Op pathofysiologisch niveau komt dit overeen met neuronale degeneratie door apoptose (overgevoeligheid van D2-receptoren in de basale ganglia, neurotoxiciteit door oxidatieve stress) (Seigneurie 2016).

**Tabel 4.** Risicofactoren voor tardieve dyskinesieën

<b>Risicofactoren voor tardieve dyskinesieën secundair aan antipsychotica</b>	
<b>Risicofactor</b>	
<b>Niet-medicamenteus</b>	
Leeftijd	Prevalentie en ernst nemen toe met de leeftijd tussen 40 en 70 jaar (12,17) Risico is 3 tot 5 maal hoger na 55 jaar (18)
Vrouwelijk geslacht	Interactie tussen leeftijd en geslacht: ernstiger bij vrouwen in menopauze (19)
Pathologieën	Uni- en bipolaire stemmingsstoornissen (17,20) Vasculaire dementie en Alzheimer (21)
Toxische stoffen	Alcohol- of cocaïnemisbruik (dopaminerge banen) (22)
Acute extrapiramidale symptomen	Individuele gevoeligheidsmarker voor antipsychotica (17,23,24)
Schizofrenie geassocieerde kwetsbare neurologische ontwikkeling	Gelinkt aan het corpus striatum: abnormale bewegingen aanwezig bij sommige behandeling-naïeve schizofrene patiënten en/of bij hun gezonde verwanten (25-28) Gelinkt aan de centrale grijze kernen: morfologische afwijkingen van de basale ganglia bij sommige patiënten (29)
<b>Medicamenteus</b>	
Hoge dosissen	Significant risico vanaf een dosis equivalent aan chloorpromazine 300 mg/dag (30)
Behandelingsduur	Des te langer de toediening, des te hoger het risico op TD
Welbepaalde klassen antipsychotica	Fenothiazines en butyrofenonen
Associaties van antipsychotica	2 of meer antipsychotica
Intermitterende toediening	Correlatie tussen het aantal onderbrekingen van de antipsychotica en de incidentie, prevalentie en ernst van TD. Hypothese: onderbrekingen maken de transmissiesystemen hypergevoelig aan iteratieve stimulaties (31)

Tardieve dyskinesieën zijn moeilijk te behandelen (Seigneurie 2016). Mogelijke oplossingen zijn:

- een aanpassing van de dosis van het antipsychoticum (er hoeft niet noodzakelijk mee gestopt te worden; dit zou het probleem erger maken met reboundeffect), of overschakelen op clozapine of andere atypische antipsychotica
- een antikinetische behandeling toevoegen (tetrabenazine voor dyskinetische bewegingen van het lichaam).
- botulinetoxine voor dystonieën
- anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen zijn niet aangewezen: zij verergeren de symptomatologie.
- benzodiazepines geven tegenstrijdige resultaten



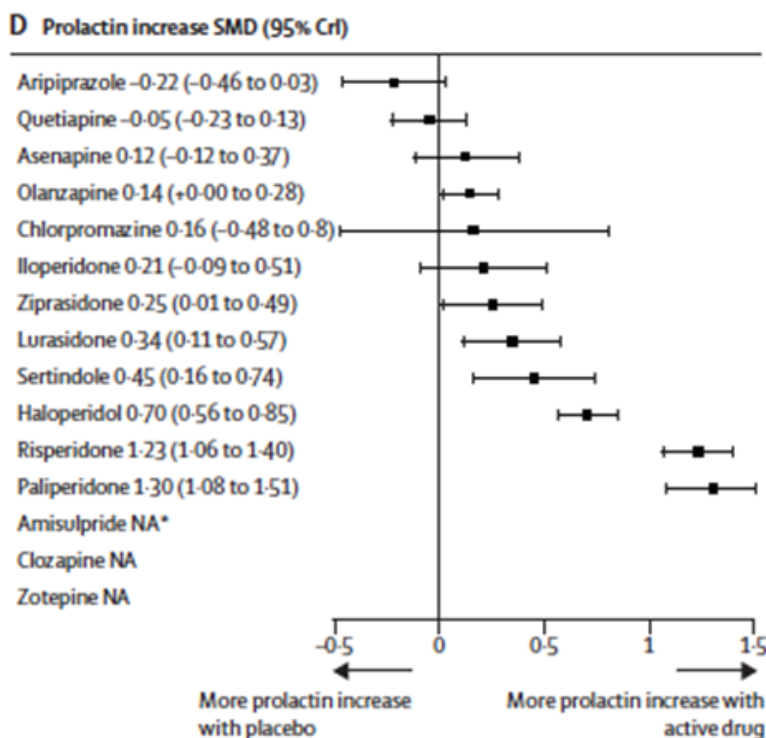
- neurochirurgie: DBS (deep brain stimulation) voor ernstige en farmacoresistente dyskinesieën; continue en bilaterale stimulering van de interne globus pallidus

De frequentie van *extrapiramidale ongewenste effecten* verschilt per *klasse van antipsychotica*: haloperidol, flufenazine, flupentixol en zuclopentixol veroorzaken vaak een extrapiramidaal syndroom, met name tardieve dyskinesieën. Levomepromazine, chloorprotixeen, promazine en pipamperon leiden minder vaak tot een extrapiramidaal syndroom. Van de atypische antipsychotica veroorzaakt clozapine weinig extrapiramidale ongewenste effecten. Risperidon, lurasidon, paliperidon, asenapine en amisulpride kunnen ongewenste extrapiramidale effecten veroorzaken; dat is zeldzamer bij olanzapine, sertindol, aripiprazol (behalve wat acathisie betreft, wat relatief frequent is) of quetiapine.

Het *maligne neurolepticasyndroom* is een zeldzaam en potentieel dodelijk ongewenst effect. Het uit zich door algemene spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel (bleekheid, labiele polsslag en bloeddruk, onregelmatige ademhaling, hyperthermie), leukocytose en een soms massale stijging van creatinekinase (CK). De differentiële diagnose (katatonie, encefalitis, enz.) kan moeilijk zijn. Een maligne neurolepticasyndroom is bij alle antipsychotica beschreven. Dat de mortaliteit van het maligne neurolepticasyndroom in de loop der tijd is gedaald, is het resultaat van een snellere herkenning van het syndroom en een snellere behandeling op intensive care (Pileggi 2016). In 16% van de gevallen ontwikkelt het maligne syndroom zich binnen 24 uur na de introductie van het antipsychoticum; in 66% in de eerste week, en alle gevallen doen zich voor binnen 30 dagen na de introductie van het antipsychoticum (Caroff 1988). Gemiddeld verdwijnt het syndroom na stopzetting van het antipsychoticum in 63% van de gevallen na een week en voor bijna alle gevallen maximaal na een maand.

*Hyperprolactinemie* bij antipsychotica is het gevolg van antagonisme van de tubero-infundibulaire dopaminerge banen (Milano 2017). Een verhoogde aanmaak van prolactine tijdens chronische behandeling wordt vooral waargenomen bij risperidon, paliperidon en amisulpride, maar ook bij haloperidol en enkele andere antipsychotica. Clozapine lijkt niet gelinkt aan hyperprolactinemie. De bekende risico's zijn amenorroe, galactorroe, seksuele remming en in zeldzamere gevallen gynaecomastie. Op lange termijn kan gevreesd worden voor osteoporose, vooral bij amenorroe. Een risico op prolactinoom of borstkanker is niet aangetoond.

**Figuur 4.** Vergelijking van hyperprolactinemie bij antipsychotica (naar Leucht 2013)





*Antidopaminerge cognitieve stoornissen* manifesteren zich in geheugenstoornissen of problemen met executieve functies. Anhedonie en willoosheid kunnen ook worden waargenomen, en vooral vaker bij haloperidol, flufenazine, flupentixol en zuclopentixol.

### 1.3.2.1.2. Antiserotonerge ongewenste effecten

Terwijl bepaalde antiserotonerge eigenschappen (met name anti-5-HT<sub>2A</sub>) van antipsychotica de extrapiramidale ongewenste effecten lijken te verzachten, kunnen diezelfde receptoren wel een rol spelen bij seksuele stoornissen. Antagonisme van serotonerge 5-HT<sub>2C</sub>-receptoren speelt een grote rol in een verhoging van de eetlust.

### 1.3.2.1.3. Anticholinerge ongewenste effecten

Delirium en epilepsieaanvallen zijn deels te wijten aan een centrale anticholinerge werking. Het risico is groter bij fysieke comorbiditeit en met sedatieve typische antipsychotica en clozapine. Een blokkering van de centrale cholinerge systemen leidt ook tot cognitieve stoornissen, in het bijzonder geheugenstoornissen. Centrale anticholinerge effecten dragen ook bij aan sedatie. Sedatie is een van de ongewenste effecten die er het vaakst voor zorgen dat de patiënt stopt met de medicatie. Terwijl sedatie duidelijk meer kenmerkend is voor sedatieve typische dan voor incisieve antipsychotica, wordt sedatie bij atypische antipsychotica vaker waargenomen bij clozapine, quetiapine en olanzapine. Antagonisme van de perifere cholinerge receptoren leidt tot cardiovasculaire, oculaire, gastro-intestinale en urogenitale veranderingen. De belangrijkste ernstige risico's zijn hartritmestoornissen, acuut glaucoom, ileus en urineretentie.

Haloperidol, flufenazine, pipamperon en flupentixol hebben weinig perifere anticholinerge effecten en veroorzaken zelden sinustachycardie en hypotensie. Chloorpromazine, levomepromazine, chloorprotixeen en promazine veroorzaken in verhouding meer anticholinerge effecten, sinustachycardie en hypotensie. Levomepromazine zou een bijzonder sedatieve werking hebben. Clozapine is het meest anticholinerge van alle antipsychotica; het veroorzaakt ook orthostatische hypotensie

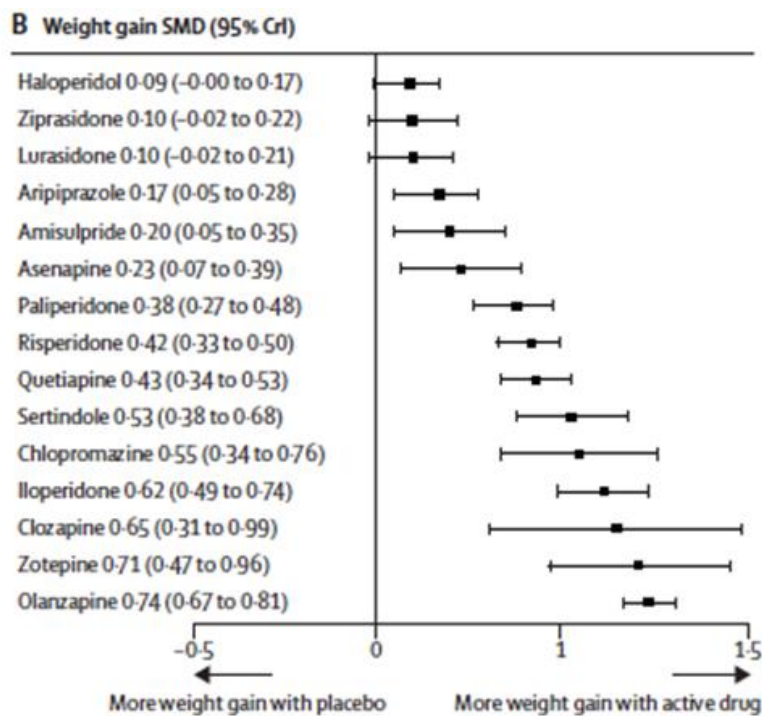
### 1.3.2.1.4. Antihistaminerge ongewenste effecten

Antihistaminerge effecten (door anatagonisme van de H<sub>1</sub>-receptoren) manifesteren zich voornamelijk door sedatie en gewichtstoename.





**Figuur 5.** Vergelijking van gewichtstoename door antipsychotica (naar Leucht 2013)



### 1.3.2.1.5. Antiadrenerge ongewenste effecten

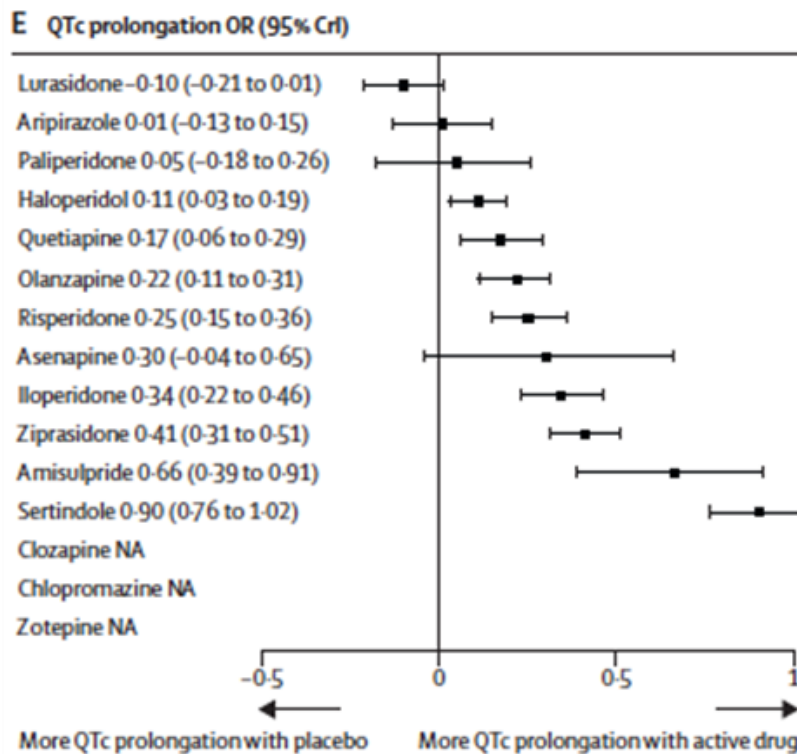
Antagonisme van de adrenerge receptoren door antipsychotica werkt voornamelijk op perifeer niveau en induceert cardiovasculaire effecten zoals orthostatische hypotensie en duizeligheid, en kan de hypotensieve effecten van andere geneesmiddelen versterken.

### 1.3.2.1.6. Metabole, cardiovasculaire en hematologische ongewenste effecten

Gewichtstoename bij antipsychotica gebeurt niet alleen door 5-HT<sub>2C</sub>- en H<sub>1</sub>-antagonisme, maar heeft ook betrekking op de perifere systemen. De metabole gevolgen kunnen ernstige ongewenste effecten hebben. Dit komt vooral voor bij clozapine, olanzapine en levomepromazine. Haloperidol, lurasidon (volgens enkele studies) en aripiprazol veroorzaken weinig gewichtstoename. Alle antipsychotica kunnen het QTc-interval verlengen. Tot de groep moleculen die dat het vaakst doen, behoren levomepromazine, sertindol en haloperidol. Aripiprazol kan het QTc-interval verkorten. Leukopenie en agranulocytose kunnen voorkomen bij clozapine, minder vaak bij andere typische en atypische antipsychotica.



Figuur 6. Vergelijking van de verlenging van het QTc-interval door antipsychotica (naar Leucht 2013)



### 1.3.3. Wat besluit de jury?

Ongewenste effecten vloeien voort uit de betrokken mechanismen. De jury beschouwt de volgende ongewenste effecten als klinisch relevant:

#### 1. naargelang de receptor:

**Antidopaminerge** ongewenste effecten (*expert opinion*):

- EPS (extrapyramidal symptoms)
  - acute dystonie
  - akathisie
  - parkinsonisme
  - tardieve dyskinesie
- maligne neuroleptisch syndroom
- hyperprolactenemie
- cognitieve effecten

**Antiserotonerge** ongewenste effecten:

- seksuele ongewenste effecten
- verhoging van de eetlust

**Anticholinerge** ongewenste effecten:

- centraal:
  - delirium
  - epileptisch insult
  - cognitieve dysfunctie
- perifeer:
  - cardiovasculair: aritmie





- oculair: droge ogen, glaucoom
- gastro-intestinaal: constipatie, ileus
- uro-genitaal: urineretentie

**Antihistaminerge** ongewenste effecten: gewichtstoename, sedatie

**Antiadrenerge** ongewenste effecten: cardiovasculaire stoornissen (orthostatische hypotensie)

2. Andere zonder directe implicatie van neurotransmitters: **Metabole, cardiovasculaire, hematologische** ongewenste effecten:

- gewichtstoename
- orthostatische hypotensie
- verlenging van het QTc-interval (levomepromazine, sertindol en haloperidol)
- verkort QTc-interval (aripiprazol)
- leukopenie en agranulocytose (clozapine, uitzonderlijk bij andere typische en atypische antipsychotica).

De aanwezigheid van de ongewenste effecten verschilt naargelang het antipsychoticum en zijn receptorprofiel, en hangt samen met de onderliggende pathologie of indicatie, alsook met het profiel van de patiënt zoals leeftijd, geslacht, comorbiditeit en zijn context (verblijf thuis, WZC, ziekenhuis; mantelzorg, professionele zorg; ..... ) en ook met de (gecumuleerde) dosis en de behandelingsduur.

De farmacodynamische werking verschilt in functie van de dosis. Hetzelfde geldt voor het type ongewenste effecten dat zich manifesteert.

Er is een verschil in het tijdstip van optreden van de ongewenste effecten. Sommige verschijnen quasi onmiddellijk (bijv. EPS) terwijl andere pas later verschijnen (bijv. metabool syndroom).



**Tabel 5.** Ongewenste effecten-profielen van geselecteerde antipsychotica (Bouckaert 2022 (presentatie), Stroup 2018)

Adverse effects	AMI	ARI	CPZ	CLO	HAL	LUR	OLA	PAL	PER	QUE	RIS	SER	ZIP
Anticholinergic effects	0	0	++	+++	0	0	++	0	0/+	+/>++	0	0	0
Acute parkinsonism	+	+	+	0	+++	+/>++	0/+	++	++	0	++	0/+	+
Akathisia	+	++	+	+	+++	+/>++	+	+	++	+	+	+	+/>++
Tardive dyskinesia	0/+	0/+	++	0	++	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+
Diabetes	0/+	0/+	+++	+++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Weight gain	0/+	0/+	+++	+++	+	0/+	+++	++	++	++	++	++	0/+
Increased lipids	+	0/+	+++	++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Sialorrhea	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Orthostatic hypotension	0/+	0/+	++	++	0	0/+	+	+	+	++	+	++	0
Hyperprolactinemia	+++	0	+	+	++	+	+	+++	++	0	+++	+	+
Increased QTc interval	++	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	+	+	+	+	++/>+++	++
Sedation	0/+	0/+	++	+++	+	+/>++	+/>++	0/+	+	++b	+	0/+	+
Seizures	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

AMI – amisulpride, ARI – aripiprazole, CPZ – chlorpromazine, CLO – clozapine, HAL – haloperidol, LUR – lurasidone, OLA – olanzapine, PAL – paliperidone, PER – perphenazine, QUE – quetiapine, RIS – risperidone, SER – sertindole, ZIP – ziprasidone, 0: none or equivocal, 0/+ : minimal/rare, +: mild/sometimes occurs, ++: moderate/occurs frequently, +++: severe/occurs very often



## Deel 2. Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)

### Juryvragen:

1. Doeltreffendheid :
  - a) Wat is de plaats van de typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?
  - b) Wat is de plaats van de atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?
2. Veiligheid:
  - a) Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?
  - b) Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?
3. Bestaan er specifieke aanbevelingen rond de deprescribing van antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?
4. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van BPSD?





## 2.1. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van de typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat is de plaats van de atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?

Gezien de voorliggende gegevens uit de literatuurstudie en de tekst van de deskundige beslist de jury beide vragen (typische en atypische antipsychotica) samen te behandelen. In zijn besluiten maakt de jury waar mogelijk het onderscheid tussen typische en atypische antipsychotica.

### 2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Werkzaamheid van antipsychotica voor BPSD**

Alle richtlijnen bevelen niet-farmacologische benaderingen en/of de herbeoordeling van de klinische respons op niet-farmacologische interventies aan alvorens farmacologische behandelingen te gebruiken voor mensen met dementie die BPSD ontwikkelen.

Antipsychotische medicatie:

- Zou enkel gegeven mogen worden voor de behandeling van agitatie of psychose bij patiënten met dementie wanneer symptomen ernstig, gevaarlijk zijn en/of significante distress bij de patiënt veroorzaken (APA 2016, AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019); of als er onmiddellijk gevaar voor de andere patiënten of mantelzorgers dreigt (AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019).
- Een farmacologisch beleid zou de niet-farmacologische benadering moeten aanvullen, niet vervangen (AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019).
- Alle richtlijnen zijn het erover eens dat er evidentie van werkzaamheid is voor positieve effecten van antipsychotica op globale BPSD, agitatie en agressie. APA 2016 en AUS 2016 wijzen er evenwel op dat de voordelen van antipsychotische medicatie op zijn best gering zijn.
- AUS 2016 beveelt aan om targetsymptomen te bepalen, te kwantificeren en te documenteren.
- IRE 2019 stelt dat elk gebruik van antipsychotica voor de behandeling van bepaalde niet-cognitieve symptomen zoals rondlopen, hamsteren, friemelen, ongepast mictie, verbale agressie, schreeuwen, seksuele ontremming en repetitieve handelingen bijzonder gerechtvaardigd moeten zijn.

De behandeling moet in een lage dosis worden opgestart en getitreerd tot de laagst doeltreffende dosis die verdragen wordt. APA 2016 stelt als startdosis voor kwetsbare of oudere patiënten een derde tot de helft van de startdosis voor de behandeling van psychose bij jongere personen voor of de kleinste beschikbare tablet. Men moet rekening houden met factoren zoals geneesmiddeleninteracties, halfwaardetijd van de medicatie en nier/leverfunctie tijdens de titratie.



Er zijn geen gepubliceerde studies over de optimale duur van een antipsychotische behandeling bij personen met dementie. In een inspanning om mogelijke nadelen te verminderen:

- Beveelt IRE 2019 en APA 2016 aan om het geneesmiddel binnen de 3 of 4 maanden na het opstarten te verminderen en af te bouwen.
- Vermeldt NICE 2018 ze zo kort mogelijk te gebruiken.

De verschillende richtlijnen bevelen ook aan om een behandeling met antipsychotica stop te zetten als de persoon geen duidelijke aanhoudende verbetering ondervindt van hun inname binnen een relatief kort tijdsbestek.

- AUS 2016 vermeldt een tijdsbestek van 1 of 2 weken.
- APA 2016 beveelt een poging gedurende 4 weken aan met een adequate dosis. Verdere dosistitratie kan geïndiceerd zijn in geval van gedeeltelijke respons op de antipsychotische behandeling.
- IRE 2019 stelt om antipsychotica waar mogelijk af te bouwen en te stoppen; na overleg met de persoon en/of hun relevante verzorgers.

Canada 2018 is een specifieke richtlijn over afbouw van antipsychotica. Daarom worden geen specifieke aanbevelingen over het beleid rond BPSD verstrekt.

## 2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

### 2.1.1.2.1. SGA's versus placebo voor BPSD

#### 2.1.1.2.1.1. Aripiprazol versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD
--------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005, Streim 2004/Streim 2008
--

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vergeleek aripiprazol met placebo voor de behandeling van BPSD. Drie studies in een woonzorgcentrumsetting met elk een studieduur van 10 weken werden geïnccludeerd (Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005, Streim 2004/Streim 2008).

Twee studies hadden een onduidelijk risico van sequence generation. (Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005) Het uitvalspercentage was hoog in 2 studies (> 20% in elke arm). (Breder 2004/Mintzer 2007, Streim 2004/ Streim 2008)

Er was een **statistisch significant effect** van aripiprazol vergeleken met placebo voor de behandeling van patiënten met **globale BPSD**. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen aripiprazol en placebo voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er werden 2 studies geïnccludeerd voor de vergelijking van aripiprazol versus placebo voor het eindpunt agitatie (Breder 2004/Mintzer 2007, Streim 2004/Streim 2008).

Er was een **statistisch significant effect** van aripiprazol vergeleken met placebo voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD.

(*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



#### 2.1.1.2.1.2. Asenapine versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019 vond geen studies die asenapine met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 2.1.1.2.1.3. Clozapine versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019 vond geen studies die clozapine met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 2.1.1.2.1.4. Olanzapine versus placebo

##### **Olanzapine versus placebo for BPSD**

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including De Deyn 2004, Deberdt 2005, Kennedy 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Street 2000

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vergeleek olanzapine met placebo voor de behandeling van BPSD. In totaal werden 5 studies met een studieduur tussen 6 weken en 26 weken geïnccludeerd (De Deyn 2004, Deberdt 2005, Kennedy 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Street 2000). Eén studie werd niet ingesloten voor de eindpunten globale BPSD en agitatie (Kennedy 2005).

Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). De studie door De Deyn 2004 had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en het gebrek aan ITT-analyse. Deberdt 2005 had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk omwille van een onduidelijke sequence generation (Jadad-score 2/5). Het uitvalspercentage was hoog in de meeste studies.

Er was een **statistisch significant effect** van olanzapine vergeleken met placebo voor de behandeling van patiënten met **globale BPSD**. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en placebo voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was een **statistisch significant effect** van olanzapine vergeleken met placebo voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.1.1.2.1.5. Paliperidon versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019 vond geen studies die paliperidon met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 2.1.1.2.1.6. Quetiapine versus placebo

##### **Quetiapine versus placebo for BPSD**

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Ballard 2005, Paleacu 2008, Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007



AHRQ 2011 vergeleek quetiapine met placebo voor de behandeling van BPSD. Drie studies met een studieduur tussen 6 weken en 12 weken werden geïncludeerd voor de eindpunten globale BPSD en psychose (Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007). Twee bijkomende studies met een studieduur van 6 weken en 26 weken werden ingesloten voor het eindpunt agitatie (Ballard 2005, Paleacu 2008).

Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). De studie door Paleacu 2008 met een kleine steekproefgrootte (n = 40) had een intermediair risico op bias, door een onduidelijk risico van sequence generation. Het uitvalspercentage was hoog in alle studies.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor de behandeling van patiënten met **globale BPSD**. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.1.1.2.1.7. Risperidon versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD
-------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006, Schneider 2006/Sultzer 2008
--

De AHRQ 2011 review vergeleek risperidon met placebo voor de behandeling van BPSD. In totaal werden 6 studies met een studieduur tussen 8 weken en 12 weken geïncludeerd (Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006, Schneider 2006/Sultzer 2008). Een studie werd niet ingesloten voor het eindpunt psychose (De Deyn 1999).

Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). De studies door De Deyn 1999, Mintzer 2006 en Deberdt 2005 (Jadad-score 2/5) hadden een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. Het uitvalspercentage was hoog in de meeste studies.

Er was een **statistisch significant effect** van risperidon vergeleken met placebo voor de behandeling van patiënten met **globale BPSD**. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was een **statistisch significant effect** van risperidon vergeleken met placebo voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was een **statistisch significant effect** van risperidon vergeleken met placebo voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



#### 2.1.1.2.1.8. Sertindol versus placebo

De bibliografiegroep vond geen studies die sertindol met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.  
*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 2.1.1.2.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

#### SGA versus haloperidol for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999.

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vergeleek de SGA's als groep met haloperidol voor de behandeling van BPSD. Er waren te weinig studies om per specifiek SGA te poolen. In totaal werden 5 studies met een studieduur tussen 5 weken en 12 weken en één studie met een studieduur van 12 maanden geïnccludeerd (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999). Eén studie werd niet ingesloten voor het eindpunt agitatie. (Moretti 2005)

Olanzapine (Moretti 2005, Verhey 2006) en quetiapine (Savaskan 2006, Tariot 2006) werden elk in 2 RCT's bestudeerd en risperidon (De Deyn 1999) in één studie.

Twee studies (Moretti 2005, Savaskan 2006), geïnccludeerd in de meta-analyse, voldeden niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep door een open-label design. De bibliografiegroep besliste om de resultaten van de meta-analyses te behouden. Eén studie had slechts een kleine steekproefgrootte ( $n = 30$ ) (Savaskan 2006), beide studies hadden echter een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van  $\leq 2/5$ .

De 3 andere studies hadden een goede waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van  $\geq 3/5$ . Het uitvalspercentage was hoog in de 2 grootste studies. (Tariot 2006, De Deyn 1999)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen SGA's en haloperidol voor **globale BPSD**. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen SGA's en haloperidol voor **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### 2.1.1.2.3. SGA's versus SGA's voor BPSD

#### 2.1.1.2.3.1. Risperidon versus olanzapine

#### Risperidone versus olanzapine for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

De systematische review door AHRQ 2011 (Maglione 2011) vergeleek risperidon met olanzapine voor werkzaamheid bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005, Schneider 2006) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïnccludeerd. De gegevens konden niet gepoold worden.

Eén studie had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage. (Deberdt 2005) De tweede studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van  $1/5$  (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006)





Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en olanzapine voor **globale BPSD**. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en olanzapine voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en olanzapine voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.1.1.2.3.2. Risperidon versus quetiapine

<b>Risperidone versus quetiapine for BPSD</b>
---

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008
---

De systematische review door AHRQ 2011 (Maglione 2011) vergeleek risperidon met quetiapine voor werkzaamheid bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008) met een studieduur van 8 tot 12 weken werden geïnccludeerd. De gegevens konden niet gepoold worden. Een studie kon niet ingesloten worden voor het eindpunt psychose (Rainer 2007).

De studie door Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). Rainer 2007 had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van blindering.

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en quetiapine voor **globale BPSD**. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en quetiapine voor de behandeling van **psychose** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en quetiapine voor de behandeling van **agitatie** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



## 2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Peeters 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### 2.1.2.1. Gedragsmatige en psychologische symptomen van dementie (BPSD), moeten antipsychotica voorgeschreven of vermeden worden?

Gedragsmatige en psychologische symptomen van dementie zijn, samen met cognitieve stoornissen, een belangrijke klinische component van de ziekte van Alzheimer en gerelateerde pathologieën.

De International Psychogeriatric Association (IPA) definieert BPSD als stoornissen op het gebied van waarneming, denken, stemming of gedrag die vaak worden waargenomen bij mensen met dementie (Benoit 2005). Vaak treden ze onverwacht en onvoorspelbaar op. Ze zijn voornamelijk episodisch en fluctueren in intensiteit. Meestal zijn dit de symptomen die het meest prevaleren, het vermoeiendst zijn voor mantelzorgers en personeel en het moeilijkst te verdragen zijn door andere patiënten of bewoners. Maar bovenal tasten ze de levenskwaliteit aan van de patiënt zelf.

De BPSD worden ingedeeld volgens de manier waarop ze zich manifesteren:

- affectieve en emotionele stoornissen: apathie, angst, depressie, ...
- psychotische stoornissen: hallucinaties (voornamelijk visueel), delirium (achtervolging, paranoia), ...
- gedragsstoornissen: verzet, agitatie, agressie, impulsiviteit, zwerfdrang, ontremming, onaangepast vocaal gedrag, ...
- stoornissen van de basisfuncties: slaap, continence, ...

Deze indeling is van praktisch diagnostisch en therapeutisch belang.

De symptomen variëren in de tijd en komen vaak samen voor. (Benoit 2005)

Moet men gedragsstoornissen behandelen met onderdrukkende farmacologie en voorbijgaan aan datgene wat de patiënt onhandig tracht uit te drukken omdat zijn/haar taalmogelijkheden zijn aangetast?

Kwaliteit van zorg vereist persoonsgericht denken. Waardering, kwalificatie en emotionele validatie zijn bijzonder belangrijke processen voor het welzijn van ouderen en dus voor de preventie van gedragsstoornissen. Geneeskunde moet een zorgvuldig uitgebalanceerde mix van wetenschap en humanisme zijn. Om dit doel te bereiken moet de nadruk worden gelegd op de relatie en de communicatie tussen de mantelzorger en de patiënt, op het welzijn van de patiënt en op de omgeving, teneinde een zo geruststellend mogelijke omgeving te bieden. (Thomas 2009)

Een niet-farmacologische aanpak moet dan ook de voorkeur krijgen bij de behandeling van milde tot matige BPSD. Het kan doeltreffend zijn als preventieve maatregel, maar ook als curatieve maatregel voor gedragingen zoals zwerfdrang, het verzamelen van voorwerpen, ongepast urineren, vocalisaties, seksuele ontremming en repetitieve handelingen. Deze gedragingen zijn vrij resistent tegen medicatie. Het gebruik van antipsychotica moet daarom zorgvuldig worden overwogen.

Alvorens te overwegen met antipsychotica te beginnen, is het belangrijk om te zoeken naar mogelijke onderliggende oorzaken van BPSD (somatische of psychiatrische oorzaken, predisponerende en precipiterende factoren). Dit gebeurt bij voorkeur door een multidisciplinair team.



Uit gegevens van de OESO blijkt dat België een van de grootste voorschrijvers is van antipsychotica bij ouderen. In Zweden en Nederlands wordt half zo veel voorgeschreven als in België. Toch zien we in België een lichte daling sinds 2011.

In 2016 werden antipsychotica voorgeschreven voor 6% van de bevolking ouder dan 65.

De frequentie van voorschrijven neemt toe met de leeftijd: 4% voor 65-74-jarigen en 11% voor 85-plussers. We zien grote geografische verschillen, met 4% van de voorschriften in de provincie Antwerpen, tot 8% in de provincies Limburg en Luik.

Het probleem stelt zich vooral in woonzorgcentra, waar 32% van de bewoners ouder dan 75 jaar antipsychotica krijgt. (Belgium.be 2019)

## 2.1.2.2. Medicamenteuze aanpak

### 2.1.2.2.1. Indicaties voor het voorschrijven van antipsychotica

Antipsychotica kunnen worden overwogen voor de behandeling van matige tot ernstige psychotische symptomen, ernstige agitatie en ernstige auto- of hetero-agressie. Dat wil zeggen: wanneer de ernst van de BPSD de patiënt in direct gevaar brengt, zijn/haar functioneren belemmert en aanzienlijke angst, leed of dreiging veroorzaakt bij de mensen in zijn/haar omgeving. De doeltreffendheid van antipsychotica is het grootst bij ernstige symptomen, hoewel de verwachtingen realistisch moeten zijn, omdat de doeltreffendheid beperkt is. De doelsymptomen moeten dus worden geïdentificeerd, gekwantificeerd en gedocumenteerd.

De farmacologische aanpak moet worden gebruikt in synergie met de niet-farmacologische aanpak en niet ter vervanging ervan.

Tot op heden zijn er weinig gecontroleerde studies op dit gebied. Anderzijds zijn er veel open studies, uitgevoerd over een korte periode, met kleine steekproeven of conclusies die zijn geëxtrapoleerd uit gezonde oudere proefpersonen, die vaak jonger zijn dan de personen die in de praktijk worden aangetroffen. Het gebruik van antipsychotica bij ouderen zou daarom zeldzaam moeten zijn, aangezien er onvoldoende evidentie is voor het gebruik van deze klasse van geneesmiddelen bij deze populatie. Wij moeten ons dus laten leiden door goede klinische praktijken om aanbevelingen te onderbouwen.

Het voorschrijven van een antipsychoticum moet gebaseerd zijn op een individuele risico-batenanalyse. Dit moet worden beoordeeld door de clinicus en besproken met de persoon die dementie heeft en zijn mantelzorgers.

### 2.1.2.2.2. Alvorens voor te schrijven

Patiënten en hun vertegenwoordigers moeten routinematig worden ingelicht over de verhoogde risico's van ziekte en sterfte die met het gebruik van antipsychotica gepaard gaan. Vooraf moet geïnformeerde toestemming worden verkregen van de persoon of diens plaatsvervanger. (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014)

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening, hartritmestoornissen of een combinatie van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, moet ten minste een electrocardiogram worden gemaakt, gezien de mogelijke cardiale effecten van antipsychotica.

Dit kan echter moeilijk zijn door agitatie, agressie of psychotische symptomatologie van de patiënt. Het oordeel van de clinicus blijft dan ook belangrijk.



### 2.1.3. Wat besluit de jury?

Een niet-farmacologische benadering is de aanbevolen behandeling voor lichte tot matige BPSD. Het kan zowel een preventief als curatief effect hebben voor gedrag zoals rondlopen, hamsteren van voorwerpen, ongepast urineren, vocalisaties, seksuele ontremming en repetitieve handelingen. Dit gedrag is behoorlijk ongevoelig voor medicatie.

Voordat wordt overwogen om met het voorschrijven van antipsychotica te starten, is het belangrijk om mogelijke onderliggende oorzaken van BPSD (somatische of psychiatrische oorzaken, predisponerende en precipiterende factoren) te onderzoeken. Het voorschrijven van een antipsychoticum moet gebaseerd zijn op een individuele analyse van de risico's en voordelen en moet besproken worden met de persoon met dementie/vertegenwoordiger en zijn verzorgers (familie en professioneel) met neerslag in het patiëntendossier (informed consent).

Antipsychotica kunnen overwogen worden in de behandeling van matige of ernstige psychotische symptomen, ernstige agitatie en/of agressie. Dat wil zeggen wanneer de ernst van de BPSD de patiënt in direct gevaar brengt, zijn functioneren verandert en aanzienlijk leed veroorzaakt of een bedreiging of een belangrijke bron van lijden is voor de mensen om hem heen. Antipsychotica zijn effectiever wanneer de symptomen ernstig zijn, hoewel realistische verwachtingen moeten worden gehandhaafd omdat de effectiviteit beperkt is. De doelsymptomen moeten daarom worden geïdentificeerd, gekwantificeerd en gedocumenteerd en continu geobserveerd/geëvalueerd worden.

De farmacologische benadering moet worden gebruikt in synergie met de niet-farmacologische benadering en niet als vervanging daarvoor.

Er zijn weinig gecontroleerde studies. Vaak worden de complexe patiënten ook uitgesloten uit studies. Bijkomend is een studie opzetten met deze groep patiënten geen evidentie. Anderzijds zijn er veel open studies uitgevoerd met korte opvolging, op kleine steekproeven en bij relatief gezonde proefpersonen, vaak jonger dan die in de praktijk. Het gebruik van antipsychotica bij ouderen zou daarom zeldzaam moeten zijn, aangezien er te weinig bewijs/evidentie is voor het gebruik van deze therapeutische klasse bij deze categorie personen.

De baten/risicoverhouding van typische antipsychotica (FGA) is ongunstig. Hun werkzaamheid in vergelijking met de placebo is laag voor agressie en onbestaande voor agitatie. Atypische antipsychotica (SGA) hebben een vergelijkbare of grotere werkzaamheid dan typische antipsychotica (FGA), vooral bij negatieve symptomen. Vergeleken met typische antipsychotica (FGA) hebben ze minder schadelijke neurologische en psychische effecten, maar meer metabole ongewenste effecten (gewichtstoename - dyslipidemie - hyperglykemie).

Gezien deze ongunstige baten/risicoverhouding dringt de jury aan op een beperkt gebruik van antipsychotica in deze situaties, en op het staken ervan in geval van ondoeltreffendheid, en zelfs in geval van verbetering, gezien de betrokken symptomen tijdelijk zijn.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 2.2. Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?

Gezien de voorliggende gegevens uit de literatuurstudie en de tekst van de deskundige beslist de jury beide vragen (typische en atypische antipsychotica) samen te behandelen. In zijn besluiten maakt de jury waar mogelijk het onderscheid tussen typische en atypische antipsychotica.

### 2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Veiligheid van antipsychotica**

Alle richtlijnen waarschuwen voor de significante ongewenste effecten en risico's als gevolg van behandeling met antipsychotica, mortaliteit inbegrepen. Het gebruik van antipsychotica bij dementie zou beperkt moeten blijven tot louter de situaties waar er een dringende behandelingsbehoefte is.

Alle richtlijnen zijn het erover eens dat de keuze van antipsychotica moet steunen op een individuele risico-batenanalyse. Dit moet beoordeeld worden door de clinicus, en besproken met de persoon met dementie en zijn mantelzorgers/familie.

- NICE 2018 biedt een beslissingshulp om zorgverleners te ondersteunen bij hun bespreking over de voor- en nadelen van antipsychotica met patiënten en hun familie.
- AUS 2016 en IRE 2019 formuleren formele aanbevelingen om cerebrovasculaire risicofactoren, het mogelijke verhoogde risico op beroerte/transiënte ischemische aanval, en mogelijke ongewenste effecten op de cognitie te beoordelen en te bespreken.

APA 2016 vermeldt en bespreekt duidelijk de volgende ongewenste effecten:

- Mortaliteit, metabole effecten, pulmonale effecten, cognitieve achteruitgang, sedatie/vermoeidheid, anticholinerge effecten, posturale hypotensie, cardiovasculair risico, verlengde QTc-intervallen, seksuele disfunctie, en extrapiramidale symptomen (parkinsonisme, dystonie, tardieve dyskinesie).
- Het cardiovasculair risico is met alle antipsychotica verhoogd, met het grootste risico in het begin van de behandeling, en een groter risico met risperidon en olanzapine.
- De metabole effecten van antipsychotica (gewichtstoename, diabetes, dyslipidemie en metabool syndroom) zijn niet zo sterk bij personen met dementie als bij jongere volwassenen. Het risico lijkt het hoogst voor olanzapine en risperidon en het laagst voor aripiprazol en FGA's met hoge potentie.



- Behandeling met antipsychotica bij personen met dementie blijkt een verhoogd risico op pneumonie en veneuze trombo-embolie in te houden, zonder zichtbaar verschil tussen FGA's en SGA's.

IRE 2019 stelt dat het bewijs onvoldoende was om een aanbeveling te doen over het risico op cognitieve ongewenste effecten. Het risico van een beroerte of overlijden bij een persoon met dementie is voldoende zorgwekkend zonder aanvullende overweging of antipsychotica de cognitieve achteruitgang versnellen.

AUS 2016 en IRE 2019 beveelt ook aan om geen antipsychotica voor te schrijven aan patiënten met de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie of gemengde dementie met lichte tot matige BPSD omwille van het verhoogde risico op cerebrovasculaire ongewenste effecten en sterfte.

Alle richtlijnen waarschuwen in het bijzonder voor het risico op verslechtering van motorische kenmerken en antipsychotische gevoeligheidsreacties bij mensen met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie die antipsychotica nemen. IRE 2019 heeft in dit verband specifieke aanbevelingen gegeven en adviseert om contact op te nemen met een gespecialiseerd team met ervaring in het behandelen van deze mensen.

## 2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

### 2.2.1.2.1. Veiligheid: cerebrovasculaire accidenten

#### 2.2.1.2.1.1. SGA's versus placebo voor BPSD

##### Aripiprazol versus placebo

###### Aripiprazole versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,  
including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008

De systematische review door Ma 2014 vergeleek aripiprazol met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008) met een studieduur van 10 weken werden geïnccludeerd.

Twee van de 3 geïnccludeerde studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. (De Deyn 2005, Mintzer 2007) Het uitvalspercentage in de 2 grootste studies was hoog (>20%). (Mintzer 2007), Streim 2008)

Er was **geen verschil** tussen aripiprazol en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

##### Olanzapine versus placebo

###### Olanzapine versus placebo for BPSD – CVA

Bibliography: Ma 2014,  
including Deberdt 2005, Schneider 2006

De systematische review door Ma 2014 vergeleek olanzapine met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005, Schneider 2006) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïnccludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage. (Deberdt 2005) De tweede studie had een slechte



waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006)

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### Quetiapine versus placebo

#### Quetiapine versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,  
including Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007

De systematische review door Ma 2014 vergeleek quetiapine met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) met een studieduur tussen 10 en 12 weken werden geïncludeerd.

De grootste van de 3 studies had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006) Het uitvalspercentage was globaal hoog.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### Risperidon versus placebo

#### Risperidone versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,  
including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Mintzer 2006, Schneider 2006

De systematische review door Ma 2014 vergeleek risperidon met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Vier RCT's (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Mintzer 2006, Schneider 2006) met een studieduur tussen 10 en 12 weken werden geïncludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage. (Deberdt 2005) Een andere studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006) Het uitvalspercentage was globaal hoog in alle studies.

Er waren **significant meer CVA's** voor risperidon vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### SGA's als groep versus placebo

#### SGA versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,  
Including Brodaty 2003, De Deyn 2005, Deberdt 2005, Mintzer 2007, Schneider 2006, Tariot 2006, Mintzer 2006, Zhong 2007, Streim 2008

De systematische review door Ma 2014 vergeleek SGA's als groep (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. In totaal werden 9 RCT's geïncludeerd. De studieduur varieerde tussen 8 en 12 weken.

Verschillende studies vertoonden een risico op bias (zie individuele vergelijkingen).





Er waren **significant meer CVA's** voor SGA's als groep vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### SGA's versus haloperidol voor BPSD

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vond geen studies die SGA's met haloperidol vergeleken voor het risico op CVA's bij patiënten met dementie.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### SGA's versus SGA's voor BPSD

#### Risperidon versus olanzapine

##### Risperidone versus olanzapine for BPSD - CVA

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

De systematische review door AHRQ 2011 (Maglione 2011) vergeleek risperidon met olanzapine voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005, Schneider 2006) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïncludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage. (Deberdt 2005) De tweede studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006)

Er was **geen verschil** tussen risperidon en olanzapine voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### Risperidon versus quetiapine

##### Risperidone versus quetiapine for BPSD - CVA

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008

De systematische review door AHRQ 2011 (Maglione 2011) vergeleek risperidon met quetiapine voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Rainer 2007, Schneider 2006) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïncludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van blinding. (Rainer 2007) De tweede studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006)

Er was **geen verschil** tussen risperidon en quetiapine voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

## 2.2.1.2.2. Veiligheid: mortaliteit

### 2.2.1.2.2.1. SGA's versus placebo voor BPSD

#### Aripiprazole versus placebo

##### Aripiprazole versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008





De systematische review door Yeh 2019 includeerde 3 RCT's die aripiprazol met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur bedroeg 10 weken in elke studie.

Twee studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. (Mintzer 2007, De Deyn 2005) Het uitvalspercentage in 2 studies was hoog (>20%). (Mintzer 2007, Streim 2008)

Er was **geen verschil** tussen aripiprazol en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Olanzapine versus placebo

#### Olanzapine versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019,  
including Satterlee 1995, Street 2000, De Deyn 2004

De systematische review door Yeh 2019 includeerde 3 RCT's die olanzapine met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 6 en 10 weken.

Van 2 studies werd geoordeeld dat ze globaal een hoog risico op bias hadden en van een studie dat ze een onduidelijk risico op bias had. Het uitvalspercentage was globaal hoog.

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Quetiapine versus placebo

#### Quetiapine versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019,  
including Ballard 2005, Tariot 2006, Zhong 2007

De systematische review door Yeh 2019 includeerde 3 RCT's die quetiapine met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 10 en 26 weken.

De studie door Ballard 2005 had een onduidelijk risico van blinding. Tariot 2006 had een onduidelijk risico van sequence generation en allocation concealment. Het uitvalspercentage was hoog (>20%) in de 3 studies.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Risperidon versus placebo

#### Risperidone versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019,  
including De Deyn 1999, Katz 1999, Brodaty 2003, Mintzer 2006, RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)

De systematische review door Yeh 2019 includeerde 6 RCT's die risperidon met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 4 en 12 weken.

De Deyn 1999 had een onduidelijk risico in 3 domeinen, Katz 1999 in 2 domeinen, Mintzer 2006 in één domein. Alle geïnccludeerde studies hadden minstens een onduidelijk risico op bias voor sequence generation. De 2 kleinste niet-gepubliceerde studies hadden een onduidelijk risico in de meeste domeinen. Geen van de studies had een hoog risico op bias in enig domein. Het uitvalspercentage was globaal hoog in alle studies.



Er was **geen verschil** tussen risperidon en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### SGA's als groep versus placebo

#### SGA versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Satterlee 1995, Street 2000, De Deyn 2004, Ballard 2005, Tariot 2006, Zhong 2007, De Deyn 1999, Katz 1999, Brodaty 2003, Mintzer 2006, RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)

De systematische review door Yeh 2019 includeerde 15 RCT's die SGA's (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 4 en 26 weken.

Er was **significant meer mortaliteit** met SGA's als groep (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.2.1.2.2.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

#### SGA versus haloperidol for BPSD - mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Moretti 2005

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde een studie die mortaliteit vergeleek tussen SGA's en FGA's bij patiënten met BPSD. Moretti 2005 vergeleek olanzapine met FGA's (60 patiënten kregen promazine hydrochloride en 113 patiënten kregen haloperidol). De studie had een follow-up van 12 maanden.

De studie door Moretti 2005 voldeed niet aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor het studietype (open label). De bibliografiegroep besliste niettemin om de resultaten van deze studie te behouden voor het eindpunt mortaliteit. Deze studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 0/5. Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor haloperidol en promazine hydrochloride.

Er werden geen RCT's gevonden die de mortaliteit vergeleken tussen andere SGA's en haloperidol.

Er was **geen verschil voor mortaliteit** tussen olanzapine en FGA's bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.2.1.2.2.3. SGA versus SGA pour les SCPD

### Risperidon versus olanzapine

#### Risperidone versus olanzapine for BPSD - Mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Schneider 2006/Sultzer 2008, Rainer 2007

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde een studie die mortaliteit tussen risperidon en olanzapine vergeleek bij patiënten met BPSD. (Schneider 2006) De studieduur bedroeg 12 weken.

De studie door Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd).



Er was **geen verschil** tussen risperidon en olanzapine voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Risperidon versus quetiapine

#### Risperidone versus quetiapine for BPSD - Mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011)  
including Schneider 2006/Sultzer 2008, Rainer 2007

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde 2 studies die de mortaliteit tussen risperidon en quetiapine vergeleken bij patiënten met BPSD. (Schneider 2006, Rainer 2007) De studieduur bedroeg 8 tot 12 weken.

De studie door Schneider 2006/Sultzer 2008 had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). De studie door Rainer 2007 had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van blindering.

Er was **geen verschil** tussen risperidon en quetiapine voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

## 2.2.1.2.3. Veiligheid: extrapyramidale symptomen

### 2.2.1.2.3.1. SGA's versus placebo voor BPSD

#### Aripiprazol versus placebo

##### Aripiprazole versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014,  
including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008

De systematische review door Ma 2014 vergeleek aripiprazol met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008) met een studieduur van 10 weken werden geïnccludeerd.

Twee van de 3 geïnccludeerde studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. (De Deyn 2005, Mintzer 2007) Het uitvalspercentage was hoog (>20%) in de 2 grootste studies. (Mintzer 2007, Streim 2008)

Er was geen verschil tussen aripiprazol en placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### Olanzapine versus placebo

##### Olanzapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014,  
including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

De systematische review door Ma 2014 vergeleek olanzapine met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005, Schneider 2006) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïnccludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage. (Deberdt 2005) De tweede studie had een slechte



waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006)

Er waren **significant meer extrapyramidale symptomen** voor olanzapine vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Quetiapine versus placebo

#### Quetiapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014,  
including Paleacu 2008, Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007

De systematische review door Ma 2014 vergeleek quetiapine met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Vier RCT's (Paleacu 2008, Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) met een studieduur tussen 6 en 12 weken werden geïncludeerd.

De grootste studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 1/5 (enkelblind, geen vergelijkbare groepen bij aanvang, beoordelaar van de eindpunten niet gemaskeerd). (Schneider 2006) Twee andere studies hadden globaal een laag risico op bias. (Tariot 2006, Zhong 2007) Een studie met een kleine steekproefgrootte (n = 40) had een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van sequence generation. (Paleacu 2008) Het uitvalspercentage was globaal hoog in alle studies.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **extrapyramidale symptomen** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Risperidon versus placebo

#### Risperidone versus placebo for SCPD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014,  
including Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006

De systematische review door Ma 2014 vergeleek risperidon met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Vijf RCT's (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006) werden geïncludeerd. De studieduur varieerde tussen 8 en 12 weken.

Twee studies hadden globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation (Deberdt 2005, Mintzer 2006) Een studie had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en allocation concealment. (De Deyn 1999) Het uitvalspercentage was hoog (> 20%) in alle studies.

Er was een **significant hoger risico op extrapyramidale symptomen** voor risperidon vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### SGA's als groep versus placebo

#### SGA versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014,  
including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007, Brodaty 2003/Brodaty 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006

De systematische review door Ma 2014 vergeleek de SGA's als groep (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. In totaal werden 12 RCT's geïncludeerd. De studieduur varieerde tussen 6 en 12 weken.

Verschillende studies vertoonden een risico op bias (zie individuele vergelijkingen). Het uitvalspercentage was globaal hoog (> 20%) in alle studies.



Er was een **significant hoger risico op extrapiramidale symptomen** voor SGA's als groep (aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.2.1.2.3.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) behandelde elk SGA afzonderlijk en groepeerde ze (doorgaans) niet samen als klasse. Afzonderlijke resultaten voor het aantal patiënten met **extrapiramidale symptomen** in zeer kleine steekproefgroottes werden gerapporteerd voor olanzapine, quetiapine en risperidon versus haloperidol bij patiënten met BPSD. Geen van de vergelijkingen was statistisch significant. Er zijn geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011 waardoor de bibliografiegroep niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid kon controleren, zelfs na controle van elke geïncludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleek bij patiënten met BPSD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)  
*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 2.2.1.2.3.3. SGA versus SGA pour les SCPD

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) behandelde elk SGA afzonderlijk en groepeerde ze (doorgaans) niet samen als klasse. Er zijn geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011 waardoor de bibliografiegroep niet altijd de gegevens voor **extrapiramidale symptomen** bij patiënten met BPSD met absolute zekerheid kon controleren, zelfs na controle van elke geïncludeerde studie die risperidon met olanzapine vergeleek (Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008) of elke studie die risperidon met quetiapine vergeleek (Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008). De controle van de resultaten door de bibliografiegroep werd verder bemoeilijkt door de uiteenlopende manieren waarop de extrapiramidale symptomen in elke studie gerapporteerd worden. Omwille van de onzekerheid over de referenties van de studies en andere methodologische problemen in de studies (bijv. schaarse gegevens) beoordeelde de bibliografiegroep de kwaliteit van de resultaten als “onvoldoende evidentie”.

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde 3 studies voor hun vergelijking van extrapiramidale symptomen tussen **risperidon en olanzapine** bij patiënten met BPSD. Er waren echter slechts 2 mogelijke studies voor deze vergelijking. De bibliografiegroep kon niet de studies controleren waarop hun resultaten gebaseerd waren.

Er was geen significant verschil voor extrapiramidale symptomen tussen risperidon en olanzapine bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde 2 studies voor hun vergelijking van extrapiramidale symptomen tussen **risperidon en quetiapine** bij patiënten met BPSD. Hun resultaten zijn waarschijnlijk gebaseerd op gegevens van Rainer 2007 en Schneider 2006/Sultzer 2008.

Er was een lager risico van extrapiramidale symptomen voor risperidon vergeleken met quetiapine bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*



## 2.2.1.2.4. Veiligheid: Valincidenten

### 2.2.1.2.4.1. SGA's versus placebo voor BPSD

#### Aripiprazol versus placebo

De systematische review door Ma 2014(23) vond geen studies die aripiprazol met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD - Falls</b>
---

Bibliography: Ma 2014, including Deberdt 2005
--

De systematische review door Ma 2014 includeerde een RCT door Deberdt 2005 die valincidenten vergeleek tussen olanzapine en placebo bij patiënten met BPSD. De studieduur bedroeg 10 weken.

Er was globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijke sequence generation en een hoog uitvalspercentage (> 20%).

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### Quetiapine versus placebo

<b>Quetiapine versus placebo for BPSD – Falls</b>
---

Bibliography: Ma 2014, including Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007
---

De systematische review door Ma 2014 includeerde 3 RCT's (Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) die valincidenten vergeleken tussen quetiapine en placebo bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 6 en 10 weken. Er was globaal een middelmatig risico op bias in deze studie met een studieduur van 10 weken.

De 2 grootste studies hadden globaal een laag risico op bias. (Tariot 2006, Zhong 2007)

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD - Falls</b>
--

Bibliography: Ma 2014, including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006
---

De systematische review door Ma 2014 includeerde 4 RCT's (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006) die valincidenten tussen risperidon en placebo vergeleken bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 8 en 12 weken.

Twee studies hadden globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage (> 20%). (Deberdt 2005, Mintzer 2006)

Er was **geen verschil** tussen risperidon en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)





### SGA's als groep versus placebo

#### SGA versus placebo for BPSD - Falls

Bibliography: Ma 2014,  
including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007

De systematische review door Ma 2014 includeerde 7 RCT's (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) die valincidenten vergeleken tussen de SGA's als groep (olanzapine, quetiapine, risperidon) en placebo bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 6 en 12 weken.

Drie van de 7 studies hadden globaal een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van sequence generation. (Deberdt 2005, Mintzer 2006, Paleacu 2008) Een van de eerder vermelde studies had een kleine steekproefgrootte (n = 40). (Paleacu 2008) Bovendien was het uitvalspercentage globaal hoog in alle studies.

Er was **geen verschil** tussen de SGA's als groep en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.2.1.2.4.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

#### SGA versus haloperidol for BPSD - Falls

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011)  
including Tariot 2006

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) rapporteert geen resultaten voor valincidenten. De bibliografiegroep controleerde daarom alle geïncludeerde studies die SGA's met haloperidol in de AHRQ 2011 review vergeleken individueel voor het eindpunt valincidenten. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

De studie door Tariot 2006 rapporteert valincidenten voor quetiapine versus haloperidol bij patiënten met BPSD. De studieduur bedroeg 10 weken. Er was globaal een laag risico op bias in deze studie, maar het uitvalspercentage was hoog (> 20%).

Er werden geen andere RCT's gevonden die valincidenten tussen andere SGA's en haloperidol vergeleken.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en haloperidol voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

#### 2.2.1.2.4.3. SGA's versus SGA's voor BPSD

#### SGA versus SGA for BPSD - Falls

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011)  
including Deberdt 2005

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) rapporteert geen resultaten voor valincidenten. De bibliografiegroep controleerde daarom elke geïncludeerde studie die SGA's met SGA's vergeleek in de AHRQ 2011 review voor het eindpunt valincidenten. (Deberdt 2005, Schneider 2006, Sultzer 2008, Rainer 2007)

De studie door Deberdt 2005 rapporteert valincidenten voor olanzapine versus risperidon versus placebo bij patiënten met BPSD. Er werd geen afzonderlijke analyse zonder placebogroep gerapporteerd. De studieduur bedroeg 10 weken. Er was globaal een middelmatig risico op bias in deze studie, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en een hoog uitvalspercentage.



Er werden geen andere RCT's gevonden die valincidenten tussen andere SGA's vergeleken.

Er was **geen verschil** tussen olanzapine, risperidon en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

## 2.2.1.2.5. Veiligheid: endocriene ongewenste effecten (diabetes, hyperprolactinemie)

### 2.2.1.2.5.1. SGA's versus placebo voor BPSD

#### Risperidon versus placebo

##### Risperidone versus placebo for BPSD – diabetes

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Mintzer 2006

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vergeleek risperidon met placebo voor diabetes bij patiënten met BPSD. Er werd een RCT met een studieduur van 8 weken geïnccludeerd.

De studie door Mintzer 2006 had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. Het uitvalspercentage was hoog (> 20%).

Er was **geen verschil** tussen risperidon en placebo voor de ontwikkeling van **diabetes** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

##### Risperidone versus placebo for BPSD – Hyperprolactinemia

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Mintzer 2006

De systematische review door AHRQ 2011 (Maglione 2011) vergeleek risperidon met placebo voor hyperprolactinemie bij patiënten met BPSD. Er werd een RCT met een studieduur van 8 weken geïnccludeerd.

De studie door Mintzer 2006 had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### Andere SGA's versus placebo

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) vond geen studies die andere SGA's buiten risperidon met placebo vergeleken voor de ontwikkeling van diabetes of hyperprolactinemie bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 2.2.1.2.5.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

#### Olanzapine versus haloperidol

##### Olanzapine versus haloperidol for BPSD – endocrine adverse events

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Moretti 2005, Verhey 2006

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) behandelde elk SGA afzonderlijk en groepeerde ze (doorgaans niet samen als klasse. Er zijn geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011 waardoor de bibliografiegroep niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid kon controleren, zelfs na controle van elke geïnccludeerde studie die SGA's met FGA's





vergeleken bij patiënten met BPSD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

De AHRQ 2011 review includeerde 2 studies (Moretti 2005 en waarschijnlijk Verhey 2006) die de ontwikkeling van diabetes vergeleken tussen olanzapine en haloperidol bij patiënten met BPSD. De studie door Moretti 2005 vergeleek olanzapine met FGA's (60 patiënten kregen promazine hydrochloride en 113 patiënten kregen haloperidol). Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor haloperidol en promazine hydrochloride.

De studieduur bedroeg 12 maanden in de ene studie (Moretti 2005) en 5 weken in de andere studie (Verhey 2006).

De studie door Moretti 2005 voldeed niet aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor studietype (open label). De bibliografiegroep besliste niettemin om de resultaten van deze studie te behouden voor het eindpunt diabetes. Deze studie had een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van 0/5. De studie door Verhey 2006 had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en allocation concealment.

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en FGA's voor **diabetes** bij patiënten met BPSD. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### Risperidon versus haloperidol

#### Risperidone versus haloperidol for BPSD – endocrine adverse events

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including ?De Deyn 1999?

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) behandelde elk SGA afzonderlijk en groepeerde ze (doorgaans) niet samen als klasse. Er zijn geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011 waardoor de bibliografiegroep niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid kon controleren, zelfs na controle van elke geïnccludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleken bij patiënten met BPSD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

De AHRQ 2011 review includeerde een studie die de ontwikkeling van diabetes vergeleek tussen risperidon en haloperidol bij patiënten met BPSD. Dit is zeer waarschijnlijk de studie door De Deyn 1999 aangezien geen andere RCT voor deze vergelijking was ingesloten. De studie door De Deyn 1999 vergeleek olanzapine met haloperidol en had een studieduur van 12 weken.

De studie door De Deyn 1999 had globaal een laag risico op bias maar het uitvalspercentage was hoog. Deze studie (n = 344) rapporteerde dit eindpunt voor slechts 40 patiënten in totaal.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 2.2.1.2.5.3. SGA's versus SGA's voor BPSD

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) includeerde een studie die de ontwikkeling van diabetes vergeleek tussen risperidon en olanzapine bij patiënten met BPSD. Er zijn geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011 waardoor de bibliografiegroep de gegevens voor dit eindpunt niet kon controleren.

De AHRQ 2011 review includeerde 2 studies (Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008) die risperidon met olanzapine vergeleken. Zelfs na controle van beide studies kon de bibliografiegroep niet achterhalen welke studie gebruikt werd door AHRQ 2011 voor hun resultaten voor diabetes. Hoewel de 2 studies een totale steekproefgrootte (met inbegrip van andere armen) van respectievelijk



494 en 421 hadden, werden de resultaten voor diabetes in de analyse van AHRQ 2011 voor een totaal van 40 patiënten gerapporteerd.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 2.2.1.2.5.4. Observationale studies: antipsychoticum-geïnduceerde diabetes

De bibliografiegroep vond geen observationele studies die de ontwikkeling van diabetes mellitus bestudeerde bij patiënten met BPSD en behandeld met antipsychotica.

### 2.2.1.2.6. Veiligheid: urineweginfecties

#### 2.2.1.2.6.1. SGA's versus placebo voor BPSD

##### Aripiprazol versus placebo

<b>Aripiprazole versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>
--

Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008
---

De systematische review door Ma 2014 vergeleek urineweginfecties tussen aripiprazol en placebo bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008 met een studieduur van 10 weken werden geïnccludeerd.

Twee studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. (Mintzer 2007, De Deyn 2005) Het uitvalspercentage was hoog (> 20%) in 2 studies. (Mintzer 2007, Streim 2008)

Er was **geen verschil** voor **urineweginfecties** tussen aripiprazol en placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

##### Quetiapine versus placebo

<b>Quetiapine versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>
--

Bibliography: Ma 2014, including Tariot 2006, Zhong 2007
---

De systematische review door Ma 2014 vergeleek urineweginfecties tussen quetiapine en placebo bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Tariot 2006, Zhong 2007) met een studieduur van 10 weken werden geïnccludeerd.

Beide studies hadden globaal een laag risico op bias maar een hoog uitvalspercentage.

Er was **geen verschil** voor **urineweginfecties** tussen quetiapine en placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

##### Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>
---

Bibliography: Ma 2014, including Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006
---

De systematische review door Ma 2014 vergeleek urineweginfecties tussen risperidon en placebo bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006) werden geïnccludeerd. De studieduur varieerde tussen 8 en 12 weken.



Een grotere studie had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico op bias voor sequence generation. (Mintzer 2006) Het uitvalspercentage was hoog (> 20%) in de 3 geïnccludeerde studies.

Er was **geen verschil** voor **urine­weginfecties** tussen risperidon en placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### SGA's als groep versus placebo

#### SGA versus placebo for BPSD - Urinary tract infections

Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007, Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006

De systematische review door Ma 2014 vergeleek urine­weginfecties tussen de SGA's als groep (aripiprazol, quetiapine, risperidon) en placebo bij patiënten met BPSD. In totaal werden 8 RCT's geïnccludeerd. (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007, Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006) De studieduur varieerde tussen 8 en 12 weken.

Drie studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation. (Mintzer 2007, Mintzer 2006, De Deyn 2005) Het uitvalspercentage was globaal hoog (> 20%).

Er waren **significant meer urine­weginfecties** voor SGA's als groep vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### 2.2.1.2.6.2. SGA's versus haloperidol voor BPSD

#### SGA versus haloperidol for BPSD – urinary tract infections

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Tariot 2006

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) rapporteert resultaten voor urinaire symptomen voor de vergelijking olanzapine versus FGA's en risperidon versus FGA's. De resultaten waren gebaseerd op gegevens van respectievelijk 2 studies en 1 studie. Aangezien de bibliografiegroep zich concentreerde op het eindpunt urine­weginfectie en aangezien de AHRQ 2011 review urinaire symptomen samen lijkt te groeperen (urine­incontinentie en urine­weginfectie) kon de bibliografiegroep deze gegevens niet gebruiken. Bovendien zijn er geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011. De bibliografiegroep controleerde daarom elke geïnccludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleek in de AHRQ 2011 review voor urine­weginfecties. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

Tariot 2006 vergeleek urine­weginfecties tussen quetiapine versus haloperidol bij patiënten met BPSD. De studieduur bedroeg 10 weken. Globaal was er een laag risico op bias in deze studie, maar het uitvalspercentage was hoog (> 20%).

De bibliografiegroep vond geen andere RCT's die urine­weginfecties vergeleken tussen andere SGA's en haloperidol bij patiënten met BPSD.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en haloperidol voor urine­weginfecties bij patiënten met BPSD. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



### 2.2.1.2.6.3. SGA's versus SGA's voor BPSD

De AHRQ 2011 review (Maglione 2011) rapporteert resultaten voor urinaire symptomen voor de vergelijking risperidon versus olanzapine of quetiapine. De resultaten waren gebaseerd op 1 studie voor elke vergelijking. (Deberdt 2005, Rainer 2007) Aangezien de bibliografiegroep zich concentreerde op het eindpunt urineweginfectie en aangezien de AHRQ 2011 review urinaire symptomen samen lijkt te groeperen (urine-incontinentie en urineweginfectie), kon de bibliografiegroep deze gegevens niet gebruiken. De bibliografiegroep controleerde daarom beide studies individueel voor urineweginfecties. Beide studies rapporteerden echter alleen urine-incontinentie en niet urineweginfecties.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 2.2.1.3. Veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale: The complete drug reference, 39th edition)

### Ongewenste effecten

#### 1. Ongewenste effecten van antipsychotica in het algemeen

- Sedatie, orthostatische hypotensie, vallen. (CBIP 2019)
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; ze zijn dosisafhankelijk. (CBIP 2019)
  - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
  - Parkinsonisme: inclusief rusttremor (CBIP 2018a), frequenter bij ouderen. Het risico is waarschijnlijk lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening. (CBIP 2019)
  - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
  - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
- Verlagen van de convulsiedrempel: waarschijnlijk frequenter met clozapine. (CBIP 2019)
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en seksuele stoornissen. (CBIP 2019)
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine). (CBIP 2019)
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon. (CBIP 2019)
  - Centrale anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.
  - Perifere anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico op tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en accommodatiestoornissen, urineretentie; zelden tachycardie en ritmestoornissen.



Vermindering van de speekselproductie bevordert het ontstaan van tandcariës. Er wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die tandcariës kunnen veroorzaken, waaronder geneesmiddelen die monddroogte veroorzaken, zoals anticholinergische stoffen. (CBIP 2015a)

- Toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten en verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie. (CBIP 2019)
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer. (CBIP 2019)
- Risico op plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval. Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot torsades de pointes, zeker in aanwezigheid van risicofactoren. (CBIP 2019)
- Maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd). Het syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden. Het maligne antipsychoticasyndroom is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie. (CBIP 2019)
- Relaxatie van de urethrale sfincter die urine-incontinentie kan veroorzaken (atypische antipsychotica zoals clozapine zijn ook een risicofactor voor enuresis nocturna). (CBIP 2015b)
- Occasioneel: hematologische stoornissen, zoals hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenie, purpura, eosinofilie en potentieel fatale agranulocytose; zij kunnen de verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie zijn. (Brayfield 2017)
- Hyponatriëmie werd in verband gebracht met clozapine, maar ook met andere antipsychotica. Een meer recente review concludeert ook dat zowel klassieke als atypische antipsychotica hyponatriëmie kunnen induceren. Er werd benadrukt om hyponatriëmie als mogelijke trigger uit te sluiten bij het onderzoek van het epileptogeen vermogen van clozapine. (Brayfield 2017)
- Effecten op seksuele functie: Fenothiazinen kunnen zowel impotentie als ejaculatiestoornissen veroorzaken. Er zijn ook verscheidene meldingen van priapisme met fenothiazinen. Mannelijke seksuele disfunctie, met inbegrip van priapisme, werd slechts zelden gerapporteerd met andere klassieke antipsychotica zoals de butyrofenonen (haloperidol), difenylbutylpiperidines en thioxanthenen (clotiapine). Priapisme werd ook gerapporteerd met clozapine en andere atypische antipsychotica. (Brayfield 2017)

## **2. Ongewenste effecten van fenothiazinen en thioxantheen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)**

- Orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent. (CBIP 2019)
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose. (CBIP 2019)
- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit. (CBIP 2019)
- Anticholinerge effecten die voor sommige fenothiazinen meer uitgesproken zijn. (CBIP 2019)
- De "Drug Database for Acute Porphyria", samengesteld door het "Norwegian Porphyria Centre" (NAPOS), en het "Porphyria Centre Sweden" rangschikken flupentixol als mogelijke uitlokker van een porfyrie-aanval. (Brayfield 2017)

## **3. Ongewenste effecten van butyrofenonen (haloperidol)**

Deze middelen geven minder sedatie, minder orthostatische hypotensie, en minder anticholinergische ongewenste effecten (Brayfield 2017) dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent. (CBIP 2019)



#### 4. Ongewenste effecten van antipsychotica van de tweede generatie

- Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk. (CBIP 2019)
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie) (CBIP 2019). De Amerikaanse "Food and Drug Administration" (FDA) publiceerde recent een waarschuwing betreffende het mogelijk optreden van compulsieve gedragsstoornissen met aripiprazol. Gokverslaving wordt reeds als ongewenst effect vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van aripiprazol. Hoewel compulsief gedrag zelden optreedt bij patiënten behandeld met aripiprazol, moet hieraan gedacht worden bij verergering of optreden van compulsieve gedragsstoornissen. (CBIP 2017a)
- Cariprazine: ook gezichtsstoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Acatisie lijkt vaker voor te komen dan bij andere antipsychotica. De lange eliminatiehalfwaardetijd (een week) kan de behandeling bij bijwerkingen bemoeilijken. (CBIP 2019)
- Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge):
  - Gezien de hematologische (eosinofilie, bloedarmoede en trombocytopenie) (Brayfield 2017) en cardiale ongewenste effecten mag clozapine enkel gebruikt worden bij patiënten die niet antwoorden op de andere antipsychotica. Een behandeling met clozapine dient gestart te worden in gespecialiseerd milieu, en nauwgezet opgevolgd. (CBIP 2019)
  - Clozapine kan reversibele neutropenie veroorzaken die kan evolueren naar potentieel fatale agranulocytose. (Brayfield 2017)
  - Ook myocarditis en cardiomyopathie en anticholinerge effecten. (CBIP 2019)
  - De andere ongewenste effecten van clozapine omvatten hypersalivatie (vooral 's nachts), hoofdpijn, nausea, braken, obstipatie (die, in enkele gevallen, geleid heeft tot gastro-intestinale obstructie, fecale impactie en paralytische ileus), urine-incontinentie en urineretentie, vermoeidheid, en voorbijgaande koorts die onderscheiden moet worden van de tekenen van dreigende agranulocytose. (Brayfield 2017)
- Quetiapine: ischemische colitis (CBIP 2019), verlaagde plasma-hormoonspiegels van hemoglobine en schildklier (Brayfield 2017).
- Sertindol is geen eerstekeuze-antipsychoticum aangezien het risico op verlenging van het QT-interval waarschijnlijk hoger is dan met andere antipsychotica (CBIP 2019). De verkoop van sertindol werd beperkt omwille van cardiale aritmieën en plotse hartdood na het gebruik ervan (Brayfield 2017).
- De "Drug Database for Acute Porphyria", samengesteld door het "Norwegian Porphyria Centre" (NAPOS), en het "Porphyria Centre Sweden" rangschikken risperidon als uitlokker van een porfyrie-aanval, en quetiapine als mogelijke uitlokker van een porfyrie-aanval. (Brayfield 2017)

#### 5. Ongewenste effecten gerelateerd aan het stoppen van antipsychotica

De behandeling met een antipsychoticum plots stoppen kan onthoudingssymptomen veroorzaken, de meest voorkomende zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rinorroe, zweten, spierpijn, paresthesieën, insomnia, rusteloosheid, angst en agitatie. Patiënten kunnen ook duizeligheid, een afwisselend warm en koud gevoel, en tremor ervaren. De symptomen beginnen gewoonlijk binnen de 1 tot 4 dagen na het stoppen en nemen af binnen de 7 tot 14 dagen. (Brayfield 2017)

Opmerkingen met betrekking tot clozapine:

- Clozapine plots stoppen kan gepaard gaan met symptomen die beschreven werden als "cholinerge rebound" hoewel de verschijnselen ervan, die kunnen bestaan uit hoofdpijn,





overmatig zweten, hypersalivatie, bronchoconstrictie, agitatie, enuresis en diarree, ook gemeenschappelijke kenmerken met het serotoninesyndroom vertonen; motorische stoornissen en exacerbatie van extrapiramidale stoornissen traden eveneens op. Daarnaast kan het plots stoppen van clozapine, net als met de andere antipsychotica, gepaard gaan met een snelle terugval van de oorspronkelijke psychose. (Brayfield 2017)

- Bij gepland stoppen moet de dosis clozapine geleidelijk verminderd worden over een periode van minstens 1 tot 2 weken om het risico van rebound psychose en andere onthoudingsverschijnselen te vermijden. Als plots stoppen nodig is, moeten de patiënten nauwgezet opgevolgd worden. (Brayfield 2017)

## Interacties

### 1. Interacties met antipsychotica in het algemeen

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (CBIP 2019)
- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op extrapiramidale symptomen bij associëren met SSRI's, gastroprokinetica of cholinesterase-inhibitoren. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit bij associëren met lithium. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies veroorzaken. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico op QT-verlenging verhogen. (CBIP 2019)
- Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren. (CBIP 2019)
- Verhoogd risico op anticholinerge effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen. (CBIP 2019)
- Chronisch gebruik van anticholinergica (bijv. gebruikt in geval van extrapiramidale symptomen) zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren. (CBIP 2019)

### 2. Interacties met butyrofenonen (haloperidol)

- Haloperidol is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2D6(1), en zou zo de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva kunnen verhogen door hun metabolisme te onderdrukken (Brayfield 2017).
- Haloperidol moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die lithium krijgen; er is melding gemaakt van encefalopathisch syndroom na hun gezamenlijk gebruik. (Brayfield 2017)

### 3. Interacties met antipsychotica van de tweede generatie

- Clozapine (CBIP 2019) en olanzapine (CBIP 2017b): toename van het risico op orthostatische hypotensie bij inname van alcohol.
- Clozapine: verhoogd risico op beenmergdepressie bij associëren met andere middelen die het beenmerg deprimeren. (CBIP 2019)
- Olanzapine (Brayfield 2017):
  - Neutropenie komt meer voor wanneer olanzapine met valproaat wordt gegeven.
  - Gebruik van valproaat werd ook in verband gebracht met een verhoogde incidentie van tremor, droge mond, verhoogde eetlust en gewichtstoename.
- Risperidon (Brayfield 2017):
  - Carbamazepine vermindert de antipsychotische fractie (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) van risperidon en een vergelijkbaar effect kan gezien worden met andere enzyminductoren.



- Fluoxetine kan de plasmaconcentraties van de antipsychotische fractie verhogen door de concentratie van risperidon te vermeerderen.
- Verhoogde mortaliteit werd gerapporteerd bij oudere patiënten met dementie die risperidon en furosemide krijgen. Voorzichtigheid is aanbevolen bij gebruik van risperidon met furosemide of andere krachtige diuretica.
- Aripiprazol en sertindol zijn substraten van CYP2D6 en CYP3A4. (CBIP 2019)
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4 en een remmer van P-gp. (CBIP 2019)
- Clozapine en olanzapine zijn substraten van CYP1A2. (CBIP 2019)
- Paliperidon is een substraat van P-gp. (CBIP 2019)
- Quetiapine is een substraat van CYP3A4. (CBIP 2019)
- Risperidon is een substraat van CYP2D6. (CBIP 2019)

## **Bijzondere voorzorgen en monitoring**

### **1. Bijzondere voorzorgen bij antipsychotica in het algemeen**

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen. (CBIP 2019)
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie. (CBIP 2019)
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico op frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen. (CBIP 2019)
- De meeste antipsychotica kunnen de uitvoering van gespecialiseerde taken beïnvloeden, waaronder autorijden. (Brayfield 2017)

### **2. Specifieke voorzorgen met butyrofenonen (haloperidol)**

- Haloperidol moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij kinderen en adolescenten gezien het verhoogde risico van dystonie; patiënten met hyperthyreoïdie lopen ook meer risico. (Brayfield 2017)
- Het risico op verlenging van het QT-interval en/of ventrikularitmieën kan verhoogd zijn met hoge doses of met parenteraal gebruik van haloperidol, in het bijzonder in geval van intraveneuze toediening. (Brayfield 2017)

### **3. Specifieke voorzorgen bij antipsychotica van de tweede generatie**

- Cariprazine: vanwege de lange halfwaardetijd van cariprazine en zijn actieve metabolieten, dienen patiënten na aanvang van de therapie en na elke dosisaanpassing enkele weken gecontroleerd te worden op behandelingsrespons en bijwerkingen. (Brayfield 2017)
- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld (wekelijks in het begin van de behandeling) en van het ECG. (CBIP 2019)
- Quetiapine (Brayfield 2017):
  - Asymptomatische veranderingen in de ooglenstraden op bij patiënten tijdens langetermijnbehandeling met quetiapine. Productinformatie over in de US vergunde producten beveelt aan dat patiënten een oogonderzoek moeten laten uitvoeren om de vorming van cataract op te sporen bij het opstarten van een behandeling met quetiapine en elke 6 maanden tijdens de behandeling.
  - Verhoging van de bloeddruk werd gerapporteerd bij kinderen en adolescenten; de bloeddruk moet gemeten worden bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling met quetiapine.
- Sertindol (Brayfield 2017):
  - Mag niet toegediend worden aan patiënten met niet-gecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie. Serumscreening van kalium en magnesium bij aanvang is geboden alvorens de behandeling met sertindol op te starten bij patiënten met risico op significante elektrolytenstoornissen. Serumkalium moet gemonitord worden bij





patiënten met elektrolytenstoornissen, braken of diarree, of die diuretica krijgen tijdens de behandeling met sertindol.

- Het is ook aanbevolen om de bloeddruk te monitoren tijdens dosistitratie en in het begin van de onderhoudsbehandeling.

### Opmerkingen over parenterale vormen

- In geval van parenteraal gebruik: cardio-respiratoire depressie die dodelijk kan zijn. Monitoring van vitale parameters is aangewezen. (CBIP 2019)
- Depotpreparaten (CBIP 2015c):
  - kunnen in de langetermijnbehandeling een plaats hebben wanneer de patiënt hieraan de voorkeur geeft of wanneer er problemen zijn van therapietrouw met de orale vormen.
  - Depotpreparaten van atypische antipsychotica (zoals paliperidonpalmitaat) versus depotpreparaten van klassieke antipsychotica (zoals haloperidoldecanoaat): zijn aanzienlijk duurder, en ze zijn niet doeltreffender. Dit blijkt ook uit de eerste dubbelblinde gerandomiseerde studie (n=311) bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis. De incidentie van herval over een behandelingsduur van 2 jaar was ongeveer even hoog in beide groepen (34,0% met paliperidon, 32,5% met haloperidol). Ongewenste effecten verschilden wel: gewichtstoename en verhoogde prolactineconcentraties traden frequenter op met paliperidon, acathisie trad frequenter op met haloperidol. De incidentie van tardieve dyskinesie bedroeg 10,6% in de paliperidongroep, en 15,4% in de haloperidolgroep; dit was statistisch gezien niet verschillend maar de studie had waarschijnlijk onvoldoende statistische power om dit te onderzoeken.
- Olanzapine in de vorm van depotvoorbereiding (CBIP 2018b):
  - Postinjectiesyndroom (post injection delirium/sedation syndrome). (CBIP 2019)
  - Bij een postinjectiesyndroom komt de totale dosering, die bedoeld is voor een periode van 2 tot 4 weken, kort na de injectie vrij en ontstaat een acute intoxicatie (overdosering) met olanzapine.
  - Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: slaperigheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, bewegingsdrang, extrapiramidale symptomen, parkinsonisme, onrust, delirium, hypo- of hypertensie, tachycardie, hypothermie, verlengd QT-interval; in een casus beschreven in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde was ook sprake van verlaagde zuurstofsaturatie. De symptomen van postinjectiesyndroom treden meestal binnen het uur na de injectie op, zelden 1 tot 3 uur na de injectie, en zeer zelden na meer dan 3 uur. De behandeling is symptomatisch, en herstel treedt binnen de 12 tot 72 uur op.
  - Het postinjectiesyndroom ontstaat bij < 0,1% van de injecties en bij 2% van de patiënten (geschatte incidentie op basis van klinische studies); zowel een hogere incidentie als een lagere incidentie is evenwel gesuggereerd. In een post-marketingstudie was de incidentie hoger bij mannen en bij hoge dosis (> 350 mg).
  - Om het risico op postinjectiesyndroom na toediening van olanzapinepamoaat te beperken of snel te detecteren, worden een aantal voorzorgsmaatregelen voorgesteld:
    - Gebruik van de juiste injectietechniek, waarbij met aspiratie wordt gecontroleerd of de naald niet intravasculair is gepositioneerd.
    - Na elke injectie dient de patiënt gedurende minstens 3 uur geobserveerd te worden (d.w.z. minstens één keer per uur controleren op tekenen van een mogelijk postinjectiesyndroom) door gekwalificeerd personeel, en dit ter plaatse in een zorginstelling.
    - Na het verlaten van de zorginstelling, moet de patiënt (of de begeleider) alert blijven voor symptomen van postinjectiesyndroom, en de patiënt moet op de hoogte zijn waar hij hulp kan vinden in het geval symptomen optreden. De



patiënt dient geen voertuig te besturen noch een machine te bedienen voor de rest van de dag.

- Gecontra-indiceerd ook in het geval van ischemische hartziekte, aritmieën, hypotensie. (CBIP 2019)

## Ouderen

- Er is melding gemaakt van een verhoogd risico op heupfractuur bij oudere patiënten die antipsychotica krijgen. Er werd aangevoerd dat antipsychoticum-geïnduceerde sedatie of orthostatische hypotensie het risico op valincidenten zouden kunnen verhogen bij ouderen. (Brayfield 2017)
- Het gebruik van antipsychotica om gedragscomplicaties van dementie aan te pakken kan de snelheid van cognitieve achteruitgang versnellen. Oudere patiënten met dementie, in het bijzonder Lewy body-dementie, zouden uiterst gevoelig zijn voor de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica, en de reactie kan uiterst ernstig of zelfs fataal zijn. (Brayfield 2017)
- Het gebruik van atypische antipsychotica bij deze patiënten is niet zonder risico en er is evidentie van een verhoogd sterftepercentage met hun gebruik. (Brayfield 2017) Een verhoogd risico op overlijden bij gebruik van antipsychotica bij oudere dementerenden werd reeds eerder gerapporteerd in observationeel onderzoek. Bij behandeling met antipsychotica gedurende 6 maanden bij patiënten met dementie zouden er 2 à 4% extra overlijdens zijn. Quetiapine lijkt een lager risico in te houden dan andere atypische antipsychotica, maar is mogelijk minder werkzaam bij agitatie en psychose. In verband met de atypische antipsychotica blijkt een hogere dosis een hoger mortaliteitsrisico in te houden. (CBIP 2015d)
- Sertindol moet voorzichtig gebruikt worden bij ouderen. (Brayfield 2017)
- Cerebrovasculaire ongewenste effecten (Brayfield 2017):
  - Risperidon bij oudere patiënten met dementie bleek gepaard te gaan met een verhoogd risico op cerebrovasculaire ongewenste effecten zoals beroertes en transiënte ischemische aanvallen. Het UK CSM (Committee on Safety of Medicines) beval daarom destijds aan om risperidon niet te gebruiken voor de behandeling van gedragsproblemen bij oudere patiënten met dementie (maar zie hieronder).
  - Op dezelfde manier beval het CSM (Committee on Safety of Medicines) aan om olanzapine niet te gebruiken voor de behandeling van gedragsproblemen of dementie-gerelateerde psychose bij oudere patiënten met dementie, nadat analyse van de placebogecontroleerde studies ten opzichte van placebo een verdrievoudiging van cerebrovasculaire ongewenste effecten aan het licht had gebracht, met inbegrip van beroerte, en een verdubbeling van de totale mortaliteit. Er werd overwogen dat het risico mogelijk niet beperkt is tot het gebruik bij dementie en relevant beschouwd moet worden voor elke patiënt met een voorgeschiedenis van beroerte of transiënte ischemische aanval of andere risicofactoren voor cerebrovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, diabetes, (huidig) roken, or voorkamerfibrillatie.
  - De samenvatting van de productkenmerken van aripiprazol bevat eveneens een waarschuwing over evidentie van een dosis-responsverband tussen cerebrovasculaire ongewenste effecten en het gebruik van aripiprazol bij oudere patiënten met psychose gecombineerd met de ziekte van Alzheimer.
  - 3 grote retrospectieve populatiegebaseerde studies bij ouderen (een studie met betrekking tot 10.385 patiënten die atypische antipsychotica kregen en 1.015 patiënten die klassieke antipsychotica kregen, een tweede studie met betrekking tot 17.845 patiënten die atypische antipsychotica kregen en 14.865 patiënten die klassieke antipsychotica kregen, en de derde studie met betrekking tot 24.359



patiënten die atypische antipsychotica kregen en 12.882 patiënten die klassieke antipsychotica kregen) voeren aan dat het gebruik van atypische antipsychotica niet gepaard ging met een statistisch significant verhoogd risico op beroerte vergeleken met de klassieke geneesmiddelen.

- De Britse samenvatting van de productkenmerken vermeldt dat er een hogere incidentie van mortaliteit werd vastgesteld bij oudere patiënten met dementie die risperidon en furosemide namen, vergeleken met de patiënten die één van beide geneesmiddelen alleen namen. (Brayfield 2017)
- Recenter vermeldde de UK Commission on Human Medicines (het vroegere Committee on Safety of Medicines) dat de analyse van 3 gerandomiseerde studies een duidelijk voordeel aantoonde voor het kortetermijngebruik van risperidon voor de behandeling van agressie bij oudere patiënten met dementie. Risperidon heeft nu inderdaad een marktvergunning voor dergelijk gebruik in het Verenigd Koninkrijk, maar de risico-batenverhouding moet zorgvuldig voor elke patiënt afgewogen worden. (Brayfield 2017)

## 2.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Cock 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 2.2.2.1. Veiligheid bij het gebruik van antipsychotica in het kader van gedrags- en psychologische symptomen in het kader van dementie (BPSD)

#### 2.2.2.1.1. Algemeen kader voor veiligheid van het gebruik van antipsychotica

Een geneesmiddel voor humaan gebruik is bij definitie een substantie of een samenstelling van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens of het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens of het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen. Veiligheid van gebruik van medicatie kan enkel gegarandeerd worden indien de medicatie in gepaste vorm, gepaste dosering, gepaste indicatie en aangepast aan de doelpopulatie kan worden toegepast.

De voorschrijver en toediener van deze medicatie moet kunnen beschikken over de juiste kennis van de farmacodynamie (het type receptoren waar het metaboliet zich aan koppelt, de affiniteit en de activeren of blokkerende eigenschappen, Flockhart tabel) en farmacokinetiek (opname- en eliminatie-halfwaardetijden, metabolisatie via lever of nier) van het geneesmiddel. Hiervoor kunnen hulpmiddelen (tabellen, beslissingsbomen, translatietools) ter beschikking gesteld worden. Daarnaast is een kennis van interacties met andere geneesmiddelen, voeding en andere ziekten belangrijk om de veiligheid en het juiste effect van de toegediende medicatie te garanderen. Bepaling van de behandelingsduur behoort tot het behandelingsplan. Monitoring van gewenste en ongewenste effecten dient op een systematische eventueel via gestandaardiseerde wijze (via scores of metingen) gevolgd te worden.

Antipsychotica worden bij patiënten met dementie vaak gebruikt naar aanleiding van agressie, psychose en agitatie. Hierbij kunnen ongewenste effecten ontstaan. Er werd een overzicht en



benadering van deze ongewenste effecten gebaseerd op de richtlijnen van APA 2016 (Reus 2016), AUS 2016 (Dyer 2016), NICE 2018, IRE 2019 (NCEC 2019) en op recent reviewwerk o.a. van Calsolaro 2021.

In de APA 2016 richtlijnen (Reus 2016) classificeert de meest voorkomende en belangrijkste ongewenste effecten van antipsychotica gebruikt in het kader van BPSD als volgt:

- Verhoogd risico op overlijden, metabole stoornissen, pulmonaire effecten, cognitieve achteruitgang, sedatie en vermoeidheid, anticholinerge effecten, orthostatische hypertensie, cardiovasculair risico, verlengd QTc-interval, seksuele dysfuncties en extrapiramidaal syndroom (Reus 2016)
- Verhoogd risico op pneumonie en veneus trombo-embol
- Cardiovasculair risico zijn vooral verhoogd in de aanvang van de behandeling

Per leeftijdscategorie zijn de risico's anders te benoemen. De belangrijkste ongewenste effecten van antipsychotica voor ouderen met dementie en BPSD zijn vallen, gangstoornissen en extrapiramidaal syndroom, verhoogde mortaliteit en een hogere kans op cerebrovasculair accident (CVA). Deze symptomen kunnen al snel in de behandeling optreden. Metabole risico's zijn minder hoog in ouderen met dementie. (Reus 2016)

Antipsychotica kunnen op zichzelf ook ongewenste effecten veroorzaken (vooral acathesie) die vergelijkbaar zijn met gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie.

### 2.2.2.1.2. Specifieke ongewenste effecten van typische antipsychotica bij de aanpak van BPSD

De doelstelling bij BPSD is vooral psychose, agressie en agitatie behandelen. Dopamine wordt in eerste instantie verantwoordelijk gesteld voor het ontwikkelen van de psychose. Behandeling met een typisch antipsychoticum focust zich daarom op een blokkade van de dopaminereceptoren (D2) waardoor het te veel aan dopamine neutraliseert en het de symptomen vermindert.

De farmacodynamie en farmacokinetiek van de typische antipsychotica bepalen mee met welke ongewenste effecten tijdens behandeling moet rekening gehouden worden. Dopamine-reductie van het typische antipsychoticum geeft in bijzonder effect op de motorische functies (extrapiramidale effecten, acathesie (rusteloosheid), parkinsonisme en dystonie). Hierdoor hebben deze medicaties een snellere tolerantiebeperving en een breed scala van ongewenste effecten als sedatie, anticholinerge effecten en extrapiramidale effecten. Bij langdurig gebruik kan ook een tardieve dyskinesie ontstaan. Deze laatste is gevoelig aan de antipsychotica-dosering en kunnen afnemen bij verhoging van de dosis en toenemen bij de afbouw van het antipsychoticum. Dit fenomeen geeft wel aan dat de dyskinesie meer kans heeft om niet blijvend te zijn.

Voor de meeste antipsychotica wordt een korte eliminatie halfwaardetijd genoteerd. Hierdoor zijn doseringen dagelijks of meermaals per dag. Er zijn echter verschillen binnen deze groep, bijv. haloperidol T1/2 24 uur. Deze halfwaardetijd is belangrijk in kader van de beoordeling van het (ongewenste) effect en het therapeutisch venster waarin dosisaanpassingen moet opgevolgd worden.

1. Algemeen worden de volgende ongewenste effecten voor typische antipsychotica benoemd:

- EPS kenmerken, die het meest uitgesproken is.
- Tardieve dyskinesie die zich vaak ontwikkelt na chronisch gebruik.
- Anticholinerge ongewenst effecten vooral toe te schrijven aan fenothiazines, haloperidol, pimozide. (CBIP 2019)



- Risico op plotse dood door ventriculaire aritmie door verlengd QTc-interval dat beschreven wordt bij droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol
- Torsade de pointes dat vooral voorkomt bij parenterale toediening en hoge dosis samengaan met verhoogde risicofactoren
- Hyponatriemie als complicatie wordt gezien
- Seksuele dysfunctie vooral bij fenothiazines, butyrophenones (haloperidol), diphenylbutylpiperidines, and thioxanthenes (clotiapine) wordt opgemerkt

## 2. Specifieke opmerkingen per molecule of groep :

### 2.1. Fenothiazines en thioxanthe (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

#### A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden

- Frequent : Orthostatische hypotensie en sedatie (CBIP 2019), huid pigmentatie en fotosensitiviteit. (CBIP 2019)
- Zelden : Hypersensitiviteit : leukopenie meestal reversibel, cholestatische hepatitis of allergische dermatosis. (CBIP 2019) Sterk anticholinerge effecten bij specifieke fenothiazines. (CBIP 2019) Flupentixol is mogelijke porfyrinogeen. (CBIP 2019)

#### B. Specifieke voorzorgen : Phenothiazines en thioxanthenes niet gebruiken bij :

- Prolactine-dependente tumoren. (CBIP 2019)
- Aandoeningen waarbij het gebruik van anticholinergica uitgesloten is : nl gesloten hoek glaucoma, reflux oesophagitis, pylorus stenosis, intestinale atonie, paralytische ileus, ernstige ulceratieve colitis, myasthenia gravis. Bij ouderen wordt aangeraden om gezien de overgevoeligheid voor anticholinerge werking systematisch de dosis te verlagen.
- Prostaat hypertrofie, hyperthermie, tachycardie (bij hyperthyroidie of hartfalen), hoge bloeddruk en acuut myocard infarct. (CBIP 2019)

### 2.2. Butyrophenones (haloperidol)

#### A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden

- Haloperidol veroorzaakt minder frequent sedatie, orthostatische hypotensie, of antimuscarine effecten (Brayfield 2017)
- Haloperidol is geassocieerd met hoge incidentie voor EPS effecten. (CBIP 2019)

#### B. Interacties

- Haloperidol is CYP2D6 en CYP3A4 gemedieerd metabolisme en is een inhibitor van CYP2D6 (CBIP 2019). Hierdoor kan de metabolisatie van bijv. tricyclische antidepressieve gehinibeerd worden (Brayfield 2017).
- Haloperidol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij personen onder behandeling met lithium. Deze interactie kan aanleiding geven tot een encephalopathisch syndroom. (Brayfield 2017)

#### C. Specifieke voorzorgen

- Haloperidol gebruik in patiënten met hyperthyroidie kunnen het risico op ernstige dystonie verhogen (Brayfield 2017)
- Het risico op QT verlenging en ventriculaire aritmie verhoogd bij hoge dosis en bij parenterale (IV) toediening van haloperidol. (Brayfield 2017)



### 2.2.2.1.3. Specifieke ongewenste effecten van atypische antipsychotica bij de aanpak van BPSD

Atypische antipsychotica zijn meer selectieve dopaminereceptor- en serotoninereceptor-blokkerende moleculen waardoor de tolerantie beter is. De atypische antipsychotica zijn een inhomogene groep naar farmacologische kenmerken, werkzaamheid en daardoor ook naar ongewenste effecten.

Atypische antipsychotica, zoals risperidon en clozapine, hebben een sterkere affiniteit voor de alfa2-adrenerge-, histamine- en serotonine -receptoren (serotonine 2A (5HT2A) receptor) en minder voor de D2-receptor waardoor de EPS ongewenste effecten minder uitgesproken zijn. Ze zijn echter meer geassocieerd met het optreden van metabole ongewenste effecten, zoals toename van de eetlust, gewichtstoename en ontregeling van suiker- en cholesterolhuishouding. Het effect van deze moleculen op Alfa-1 receptor (blokkade) geeft orthostatische hypotensie en duizeligheid als ongewenst effect. Door een H1 receptor blokkade wordt meer sedatie en gewichtstoename veroorzaakt. Sommige antipsychotica geven ook anticholinerge effecten door M1 receptor blokkade waardoor klinische tekens zoals wazig zien, een droge mond, slechter cognitief functioneren, urineretentie en obstipatie ontstaan.

1. Algemeen worden de ongewenste effecten voor atypische antipsychotica als niet homogeen benoemd.

2. Specifieke opmerkingen per molecule of groep:

#### 2.1. Clozapine en Olanzapine

##### A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden

- Zeer frequent voorkomen:
  - o Metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie, hyperglycemie vooral bij clozapine en olanzapine. Onduidelijk of dit aanleiding geeft tot verhoogde incidentie van diabetes. (CBIP 2019)
  - o Verhoogd risico op diep veneuze trombose en longembolus (vooral clozapine en olanzapine). (CBIP 2019)
- Specifiek voor clozapine (zeer nauw therapeutisch – toxisch venster):
  - o Hematologische ongewenste effecten (eosinofilie, anemie en trombocytopenie) (Brayfield 2017) en cardiale ongewenste effecten
  - o Enkel te gebruiken bij niet therapie responsieve patiënten bij gebruik van andere antipsychotica. Enkel te gebruiken in gespecialiseerde omgeving en strikte monitoring (CBIP 2019)
  - o Reversibele neutropenie echter potentieel evolutief tot fatale agranulocytosis. (Brayfield 2017)
  - o Myocarditis en cardiomyopathie en anticholinerge effecten. (CBIP 2019)
  - o Hypersalivatie (vooral nacht), hoofdpijn, nausea, braken, constipatie, risico op gastro-intestinale obstructie, fecale impactie, en paralytische ileus, urinaire incontinentie en retentie, vermoeidheid, en intermitterende temperatuursverhoging. (Brayfield 2017)
  - o Gedaalde convulsiedrempel. (CBIP 2019)
  - o Priapisme. (Brayfield 2017)

**B. Interacties**

- Clozapine en olanzapine (CBIP 2019): verhogen de kans op orthostatische hypotensie indien zij in combinatie met alcohol ingenomen worden.
- Clozapine: Verhoogt de kans op beenmergdepressie indien zij in combinatie met ander medicaties die beenmergfunctie verlagen wordt ingenomen. (CBIP 2019)
- Olanzapine (Brayfield 2017): Meer neutropenie, hogere incidentie van tremor, droge mond, verhoogde eetlust en gewichtstoename wanneer ze in combinatie met valproaat worden ingenomen
- Clozapine en olanzapine zijn CYP1A2 substraat. (CBIP 2019)

**C. Specifieke voorzorgen en contra-indicaties**

- Clozapine: bij hartziekten, neutropenie, agranulocytosis, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychosis, ongecontroleerde epilepsie, ernstig nierfalen. (CBIP 2019)
- Clozapine en olanzapine: antimuscarine eigenschappen en paralytische ileus, benigne prostaat hyperplasie en gesloten-hoek glaucoom. (Brayfield 2017)
- Olanzapine is niet aangeraden bij Parkinson's ziekte omdat het parkinsonisme symptomen en hallucinaties versterkt. (Brayfield 2017)

**2.2. Cariprazine****A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden**

- Cariprazine: Visuele en gastro-intestinale stoornissen, acathisie meer frequent dan bij andere antipsychotica. (Lange eliminatie half-leven (1 week) bemoeilijkt actieve impact tijdens het ontwikkelen van ongewenste effecten. (CBIP 2019)

**B. Interacties**

- Cariprazine is CYP3A4 substraat en inhibitor van P-gp. (CBIP 2019)

**C. Specifieke voorzorgen**

- Cariprazine niet gezamenlijk gebruiken met sterke en matige CYP3A inducers (CBIP 2019)

**2.3. Aripiprazol, asenapine en sertindol****A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden**

- Zelden: Aripiprazol: Compulsieve gedragsstoornissen (CBIP 2019). (US Food and Drug Administration (FDA) warning
- Sertindol: risico voor QT prolongatie, cardiale aritmie en plotse cardiale dood (CBIP 2019, Brayfield 2017).

**B. Interacties**

- Asenapine en sertindol: kunnen leverfalen veroorzaken. (CBIP 2019)

**C. Specifieke voorzorgen**

- Aripiprazol en sertindol zijn CYP2D6 en CYP3A4 substraat. (CBIP 2019)
- Sertindol is gecontra-indiceerd bij personen het cardiovasculair lijden, hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie en bradycardie.
- Bij Hypokaliemie en hypomagnesiemie is sertindol gebruik uit te sluiten (Brayfield 2017)
- Ook bij ouderen wordt deze molecuule afgeraden

**2.4. Quetiapine****A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden**

- Quetiapine: ischemische colitis (CBIP 2019), laag hemoglobine en schildklierhormoonconcentraties (Brayfield 2017).



**B. Interacties**

- Quetiapine is CYP3A4 substraat. (CBIP 2019)

**C. Specifieke voorzorgen**

- Geen

**2.5. Risperidon en paliperidon****A. Specifiek ongewenste effecten – symptomen en ziektebeelden**

- geen

**B. Interacties**

- Combinatie met carbamazepine en andere enzyme inducers verminderde de antipsychotische functie (Brayfield 2017):
- Combinatie met fluoxetine verhoogd de plasmaconcentratie
- Combinatie met furosemide en andere diuretica verhoogd de mortaliteit bij ouderen.
- Paliperidon is P-gp substraat. (CBIP 2019)
- Risperidon is CYP2D6 substraat. (CBIP 2019)

**C. Specifieke voorzorgen**

- Geen

Yunusa I ontwikkelde naar aanleiding van een risico-effectiviteitsonderzoek een overzicht van het risicoprofiel voor de meest gebruikte atypische antipsychotica in het kader van BPSD. Via een clusteranalyse van de SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) werd een volgorde opgesteld met het risicoprofiel per antipsychoticum voor de meest voorkomende ongewenste effecten. (Tabel 6) (Yunusa 2019)

**Tabel 6.** Veiligheidsaspecten per atypisch antipsychoticum (De Cock 2022 (presentatie))

Ongewenst effect	<i>Plotse dood</i>	<i>Cerebrovasculair accident</i>	<i>Extrapiramidaal Syndroom</i>
Minste risico	Placebo (87,3%)	Placebo (80,4%)	Placebo (100%)
	Risperidon (55,3%)	Aripiprazole (69,1%)	Quetiapine (94,2%)
	Aripiprazole (37,9%)	Quetiapine (65,1%)	Aripiprazole (48,8%)
	Quetiapine (37,1%)	Risperidon (19,6%)	Olanzapine (34%)
Meest risico	Olanzapine (32,4%)	Olanzapine (15,8%)	Risperidon (3,7%)
Ongewenst effect	<i>Somnolentie</i>	<i>Vallen</i>	<i>Urine-incontinentie</i>
	<i>Sedatie</i>	<i>Fractuur/trauma</i>	<i>Urineweginfectie</i>
Minste risico	Placebo (99,9%)	Risperidon (81,6%)	Placebo (85,8%)
	Risperidon (66,2%)	Quetiapine (79,5%)	Olanzapine (66,5%)
	Aripiprazole (45,4%)	Aripiprazole (43,8%)	Risperidon (44,6%)
	Olanzapine (23%)	Placebo (36,4%)	Aripiprazole (36,0%)
Meest risico	Quetiapine (15,5%)	Olanzapine (8,8%)	Quetiapine (14,6%)
SUCRA geeft de veiligheidsmarge voor elke molecule uitgedrukt in percentage (%)			
Volgens Yunusa 2019			





## 2.2.2.1.4. Vergelijking van belangrijkste ongewenste effecten tussen typische en atypische antipsychotica in kader van BPSD behandeling

### 1. Extrapiramidaal syndroom (EPS)

Een systematische review van Tampi et al. concludeerde dat risperidon en olanzapine gebruikers vooral dit ongewenst effect hadden naast sedatie en gangstoornissen. (Tampi 2016)

Interactie met andere medicaties die gebruikt worden bij BPSD-patiënten kunnen EPS als ongewenst effect beïnvloeden. Antipsychotica worden vaak voorgeschreven in associatie met anti-dementie of ander psychotrope medicaties. Cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine) potentialiseren het EPS-effect door hun synergie. NMDA receptor antagonisten (memantine) doen eerder het tegenovergestelde en reduceren de antipsychotica geïnduceerde EPS. Antidepressiva met 5-HT reuptake inhibitie (SSRI-SNRI) verhogen het door antipsychotica geïnduceerde EPS, terwijl Alfa2, 5-HT2 en 5-HT3 antagonisten (Mirtazapine) eerder de EPS-inductie verminderen. (NICE 2018)

### 2. Cerebrovasculair accident

Een systematische review van Tampi et al. concludeerde dat het gebruik van antipsychotica specifiek in het kader van BPSD gepaard ging met een hoger aantal ongewenste effecten dan bij placebo. Risperidon-gebruikers hadden de hoogste kans op CVA t.o.v. placebo (Tampi 2016). De resultaten van uit andere onderzoeken zijn echter verwarrend wanneer we de risicoprofielen van typische en atypische antipsychotica tegenover elkaar willen stellen. In een meta-analyse door Hsu et al., 10 studies, werd de OR voor cerebrovasculair accident (CVA) met typische antipsychotica als verhoogd gezien (OR = 1,49; 95% CI: 1,24–1,77), terwijl atypische antipsychotica niet significant verhoogd risico toonde (OR = 1,31; 95% CI: 0,74–2,30) (Riemann 2017). Het gebruik van elk antipsychoticum op zich was geassocieerd met een laag risico op CVA (OR = 1,17; 95% CI:1,08–1,26). Een meta-analyse van Rao et al. daarentegen, op basis van populatie studies, stelde vast dat het risico op CVA bij dementiepatiënten hoger was voor atypische antipsychotica dan voor typische antipsychotica (1,61% t.o.v. 1,06% ) Het relatief risico was echter laag (relatief risk = 1,02; p = 0,96) (Cloetens 2018).

### 3. Plotse dood

De systematische review van Tampi et al. concludeerde dat het risico op plotse dood niet kon gekoppeld worden aan een specifiek antipsychoticum. Het werd vooral geassocieerd bij onderzoek in gepoolde data, mogelijk door het beperkt aantal overlijdens in elke trial. Er was geen relatie tussen de kans op plotse dood en de ernst van de dementie of de ernst van de gedragsstoornis (Tampi 2016). Een meta-analyse uitgevoerd op 12 studies door Zhai et al. toonde dat het gepoolde relatief risico op dood bij personen met dementie 1,36 was (95% CI: 0,83–2,24) bij antipsychoticagebruik (Zhai 2016). Na correctie voor heterogeniteit verhoogde de pooled RR naar 2,08 (95% CI: 1,39–3,13).

### 4. Cognitieve achteruitgang

In een meta-analyse door Wolf et al., 10 studies, werd geen significant effect van antipsychotica op cognitie aangetoond (SMD = -0,065), maar wel een correlatie tussen cognitieve achteruitgang en behandelingsduur ( $p < 0,02$ ) en de baseline cognitie (gemeten met MMSE) ( $p < 0,005$ ) (Wolf 2016). Onderscheid in verband met ongewenste effecten tussen typische en atypische antipsychotica, maar ook tussen placebo en van antipsychotica bij BPSD wordt systemisch beschreven door Ma et al (Ma 2014). Zij concludeerden dat patiënten onder behandeling met atypische neuroleptica enkel als groep een hoger risico hadden op somnolentie (OR 2,95), EPS (1,74), CVA (2,5), urineweginfectie (1,35), oedeem (1,35), gangafwijkingen (3,35) en overlijden (1,52). De vergelijkingen tussen individuele atypische antipsychotica en placebo, noch de vergelijking tussen typische en atypische antipsychotica



konden een verhoogd risico op de ongewenste effecten aantonen. De vergelijkingen bleken echter van lage tot zeer lage kwaliteit voor evidentie. De onderzoekspopulatie was vaak klein, de observatietijd kort en de ouderen waren ondervertegenwoordigd.

### 2.2.2.1.5. Populatie kenmerken beïnvloeden de veiligheid van het gebruik van antipsychotica bij personen met dementie

Sommige populaties zijn meer gevoelig aan ongewenste effecten door antipsychotica. Daarom is het belangrijk om specifieke aandacht te hebben voor ongewenste effecten bij het gebruik van deze medicatie bij specifieke dementievormen, bij ouderen, bij specifieke comorbiditeit en bij polyfarmacie.

#### 1. De dementievorm

Verschillende dementievormen kunnen gedefinieerd worden die elk hun eigen gedragspatroon en specifieke effectenpatroon omvatten. Alzheimer dementie (AD) is de meest voorkomende in deze groep. Echter ook Vasculaire dementie (VD), Mixed (AD/VD) dementie, Lewy Body Dementie (LBD), Frontotemporale dementie (FTD), Parkinson dementie (PD) en de eerder zeldzame vormen van dementie (MSA, PSP,...) kunnen specifieke gedragsproblemen ontwikkelen die aanleiding kunnen geven tot het opstarten van antipsychotica.

Specifieke dementievormen nl. LBD, FTD en PD zijn meer gevoelig voor ongewenste effecten ten gevolge van antipsychotica in bijzonder de ontwikkeling van een EPS beeld.

Deze dementie diagnoses houden ook in dat er specifieke farmacologische behandelingen gekoppeld aan de diagnose worden opgestart. Deze medicijnen kunnen op zich een interactie geven bij het opstarten van een antipsychotica behandeling. Er worden zowel verhoogde effecten op ongewenste effecten (EPS) als verminderde effecten op de doeltreffendheid van een behandeling (dopamine, dopamine agonisten, cholinesterase inhibitoren) gezien. (zie [2.2.2.1.4.](#) punt 1)

#### 2. De leeftijd

Fragiliteit en kwetsbaarheid zijn elementen die door de aanwezigheid van dementie kunnen versterkt worden. Personen met een dementie zijn vaak van oudere leeftijd of hebben een biologische leeftijdseffect in kader lichaamssamenstelling dat hierdoor tekens van fysieke veroudering kan vertonen (De Cock 2018). Fragiliteit, kwetsbaarheid, gewijzigde homeostase en metabolisme (lever- en/of nierfunctie), sarcopenie, malnutritie en voedingsdeficiënties kunnen bij deze personen meer beschreven worden. De aandacht voor farmacodynamie en farmacokinetiek is bij ouderen dan ook van hoog belang. Bij oudere personen is de opname, afbraak en verdeling in het lichaam vaak anders. De invloed van meervoudige medicaties (polyfarmacie) die de absorptie beïnvloeden, kunnen de effectiviteit vertragen. Vertraagde verwerking via de lever kan een afbraak en eliminatie vertragen. Het vetpercentage bij de oudere is ook vaak hoger waardoor vet-oplosbare medicaties meer kunnen accumuleren. Ook een verminderde nierfunctie kan de eliminatie vertragen. Hierdoor wordt aangeraden om de dosis bij ouderen te verlagen en geregeld de metabolisatie-pathways te controleren om toxische effecten te voorkomen.

We kunnen wel vaststellen dat ouderen een algemeen verhoogd risico op ongewenste effecten hebben die gekoppeld zijn aan de gekende ongewenste effecten van antipsychotica. Er bestaat echter nog steeds een te kort aan gericht onderzoek omtrent medicatiegebruik in BPSD bij fragiele ouderen en ouderen met belangrijke functionele beperkingen. Er is ook hierdoor nog steeds discussie over de indicatie in deze behandelingsgroep vanwege de beperkte evidentie, toename van mortaliteit en de vaststelling dat antipsychotica vaak langer worden doorgegeven dan wenselijk is.



Recente resultaten uit observationele studies en prospectief onderzoek (Yunusa 2019) maken duidelijk dat ouderen met frailty meer kans hadden om een antipsychoticum te krijgen, maar ook hierdoor meer kans hadden op overlijden en het risico op fractures ten opzichten van de niet fragiele ouderen onder antipsychotica behandeling. Specifiek werd gezien dat typische antipsychotica een hoger risico gaven op het oplopen van een fractuur. Zij hebben meer risico op fractures door de onderliggende aanwezigheid van osteoporose. Het risico op heupfractuur (Reus 2016) door vallen op basis van sedatie en orthostatische hypotensie is hierdoor ook verhoogd.

Er wordt ook gesteld dat bij ouderen met dementie een hoger graad van cognitief verval wordt opgetekend tijdens de behandeling van de gedragsstoornissen.

Een ongewenst effect als EPS kan bij een oudere ook leiden tot een verhoogde mortaliteit op basis van de bewegingsstoornissen die zowel de mobiliteit (gangstoornissen en vallen, 'Silver'-trauma zowel high- als low-energy trauma), de zelfredzaamheid en de coördinatie van slikfunctie kunnen beïnvloeden waardoor een verhoogd risico op verslikking, (aspiratie) pneumonie en moeilijkheden met inname van vocht en voeding optreden (Reus 2016).

Er wordt een verhoogd risico op cerebrovasculair accident bij ouderen met dementie genoteerd (Reus 2016). Dit geeft ook aanleiding tot een verhoogd mortaliteitsrisico.

Door de polyfarmacie bij ouderen is ook een hoger risico op interactie (via het CYP-systeem) en hierdoor meer ongewenste effecten. Een overzicht van substraten, inhibitors en inducers van de klinisch meest relevante CYP-enzymen is opgesteld door Flockhart en bruikbaar in de bescherming van deze fragiele populatie. (Flockhart 2021)

Gezien vooral risperidon een goedkeuring heeft in UK CHM (CSM) voor het Crisis en Urgent gebruik bij agressie, agitatie en psychose bij BPSD patiënten, wordt bijzonder aandacht aan het ongewenste effectenprofiel bij ouderen geboden. Risperidon wordt goedgekeurd voor ernstige BPSD na het aantonen in een analyse van 3 RCT studies dat er een duidelijk voordeel bestond in de - korte periode – behandeling van agressie bij ouderen met dementie (Reus 2016). Belangrijk hierbij blijft de Risk-benefit analyse. Risperidon (maar ook olanzapine) toont een hoger risico voor CVA en Transient Ischemisch insult (TIA) en verhoogde kans op overlijden. Dit risico zou niet hoger zijn dan bij typische antipsychotica (retrospectieve populatie-gebaseerde studie met meer dan 10.000 deelnemers). Bij een behandelingsduur van 6 maanden met risperidon wordt een extra kans op overlijden van 2-4% vastgesteld. Quetiapine lijkt minder risico op overlijden te vertonen, maar is ook minder effectief op agitatie en psychose behandeling. Het risico op overlijden met atypische antipsychotica in deze groep is ook dosis afhankelijk. Daarnaast kan ook de combinatie van specifiek risperidon en furosemide bij ouderen de kans op plotse dood verhogen (hoger dan de kans op overlijden met elke molecule afzonderlijk) (Reus 2016). Voor aripiprazol wordt een dosisafhankelijke relatie beschreven in het kader van het optreden van cerebrovasculair accident bij ouderen met psychose in het kader van Alzheimer dementie. Metabole risico's zouden minder hoog zijn in ouderen met dementie.

### **3. De comorbiditeit**

Voorzorgen en opvolging is strikt aanbevolen bij:

- Obesitas (extra gewichtstoename)
- Cardiovasculair lijden
- Orthostatisme (lage bloeddruk, combinatie met bloeddrukverlagende behandelingen)
- Voorkamerfibrillatie
- Vasculaire risicofactoren als hypertensie, diabetes, roken, cholesterol
- Leverfunctiestoornissen –tijdelijke of chronische leverinsufficiëntie
- Morbus Parkinson (frequent en uitgesproken EPS)



- Cerebrovasculair risico (voorgeschiedenis CVA of TIA)
- Alcoholgebruik
- Aandoeningen met verminderd bewustzijn of coma
- Aandoeningen (genetische aard) of behandelingen (medische aard) met QT-verlenging (effect vaak afhankelijk van de dosis, de toedieningswijze (IV) en het type antipsychoticum)

#### 4. Polyfarmacie

Voorzorgen en opvolging is strikt aanbevolen bij

- Verhoogd risico op EPS bij combinatie met serotonine reuptake inhibitoren (SSRI), gastrokinetica, cholinesterase inhibitoren
- Verhoogd risico op EPS en neurotoxiciteit bij combinatie met lithium
- Verhoogd risico op convulsie bij combinatie met medicatie die convulsies kunnen veroorzaken
- Verhoogd risico op Torsade de pointes bij combinatie met medicatie die QT-verlengend zijn
- Verhoogd risico op anticholinerge effecten bij combinatie met medicatie die anticholinerge kenmerken heeft
- Verminderd effect van levodopa en dopamine agonisten
- Verminderd effect van cholinesterase inhibitoren
- Verhoogd sedatief effect bij combinatie met andere sederende medicatie

### 2.2.2.1.6. Algemene samenvatting: Veiligheid

- Antipsychotica moeten zo veel mogelijk vermeden worden bij de behandeling van gedragsstoornissen bij personen met dementie. Zelfs in een psychose, wanen of hallucinaties die geen angsten of schade toebrengen, is behandeling af te houden.
- Vooral het verhoogd risico op cerebrovasculair accident en plotse dood maakt het gebruik van deze medicatie risicovol.
- Het behandelingsplan zou zo kort mogelijk moeten gehouden worden.
- De dosis zou zo laag mogelijk moeten gehouden worden.
- Combinatie met andere antipsychotica en andere psychofarmaca moet zo mogelijk vermeden worden. Waar er toch combinaties worden ingesteld, moeten deze zorgvuldig gekozen worden en tot een minimum beperkt worden.
- Het is noodzakelijk om op regelmatige basis het voortzetten van de behandeling in vraag te stellen en reductie en afbouw in te plannen. Stopdatum na 3 maanden moet bij aanvang reeds gedefinieerd worden.
- Bij verbetering van de symptomen moet de behandeling met antipsychotica zo snel mogelijk afgebouwd worden.
- Beslissen tot opstarten en afbouwen van medicatie gebeurt in overleg en zo mogelijk in multidisciplinaire teams. Het contact en communicatie tussen de eerste en tweedelijnszorg is hierbij van groot belang.
- Training van de zorgverleners en educatie van de omgeving kunnen effect hebben op het voorschrijven van antipsychotica.

De ongewenste effecten zijn algemeen gebonden aan het gebruik van antipsychotica. Sommigen zijn dosis-afhankelijk (DOSIS), sommigen zijn duur-afhankelijk (DUUR).

De ongewenste effecten kunnen samengevat worden als volgt:

- Extrapiramidale symptomen (EPS) (dystonie, acathisie, parkinsonisme) (**DOSIS**)
- Risico op plotse dood bij ouderen met dementie; door ventriculaire aritmie veroorzaakt door verlenging van QT-interval en Torsade de Pointes (**DOSIS**)
- Tardieve dyskinesie (orofaciale en axiale bewegingen) (**DOSIS**) (**DUUR**)
- Hyperprolactinemie – hypogonadisme, amenorrhoe, galactorrhee, gynecomastie en gestoord seksueel gedrag (**DUUR**)
- Metabole ongewenste effecten (gewichtstoename, hyperglycemie, dyslipidemie) (**DUUR**)



- Cognitieve achteruitgang bij Alzheimer Dementie (**DUUR**)
- Zeldzaam, maar van levensbedreigende aard zijn :
  - o Maligne anti-psychotisch syndroom (plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, dysarthrie, dysfagie, acute nierfalen, bewustzijnsstoornissen en verstoring van het autonoom zenuwstelsel)
  - o Hematologische aandoeningen (hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenische purpura, eosinofilie, agranulocytose (levensbedreigend) mogelijk op basis van hypersensitiviteitsreactie (Brayfield 2017)
- Sedatie
- Orthostatische hypotensie
- Vallen
- Verlaging van de convulsiedrempel
- Verhoogd risico op diep veneuze trombose en longembolus
- Anticholinerge ongewenste effecten
- Urine incontinentie
- Verhoogd risico op CVA-TIA bij ouderen met dementie

## 2.2.3. Wat besluit de jury?

De richtlijnen benoemen als meest voorkomende en belangrijkste ongewenste effecten van antipsychotica de volgende: verhoogd cardiovasculair risico (o.a. verlengd QTc-interval), verhoogde mortaliteit, verhoogd risico op metabole stoornissen (gewichtstoename, diabetes en dyslipidemie), pulmonaire effecten (verhoogd risico op pneumonie), cognitieve achteruitgang, sedatie en vermoeidheid, anticholinerge effecten (visusstoornissen, xerostomie, constipatie...), orthostatische hypotensie, seksuele disfunctie en extrapiramidale symptomen (parkinsonisme, dystonie, tardieve dyskinesie).

Bij patiënten met dementie en BPSD zijn voornamelijk vallen, gangstoornissen en extrapiramidaal syndroom opvallend, samen met een verhoogd risico op pneumonie en veneuze trombo-embolie. Ook wordt een hogere kans op CVA en verhoogde mortaliteit gemeld. Metabole risico's zijn niet zo sterk aanwezig bij personen met dementie.

De jury wenst te benadrukken dat alle richtlijnen en de deskundigen het er over eens zijn dat het gebruik van antipsychotica bij BPSD beperkt moet blijven gezien het verhoogd risico op mortaliteit en uitgebreid ongewenste effecten-profiel. De keuze van het soort antipsychoticum moet steunen op een individuele risico-batenanalyse. Dit moet beoordeeld worden door de clinicus, en besproken met de persoon met dementie/vertegenwoordiger en zijn mantelzorgers/familie (informed consent).

De kwaliteit van evidentie aangaande ongewenste effecten is over het algemeen laag. Uit de gegevens van de richtlijnen en studies kunnen geen aanbevelingen geformuleerd worden voor gebruik van een specifiek antipsychoticum.

**Tabel 7.** Veiligheid: effect en ongewenst effect (De Cock 2022 (presentatie))

	Typische antipsychotica	Atypische antipsychotica
<b>Extrapiramidaal syndroom</b>	Zeer uitgesproken	Mogelijk aanwezig
<b>Plotse dood</b>	Minder waarschijnlijk	Minder waarschijnlijk
<b>Cognitieve achteruitgang</b>	Minder waarschijnlijk	Minder waarschijnlijk
<b>CVA</b>	Minder waarschijnlijk	Minder waarschijnlijk



In het kader van de symptoombehandeling BPSD is er nog steeds een groot hiaat. (De Cock 2022 (presentatie))

- Wetenschappelijk blijft de evidentie naar effectiviteit laag en risico op ongewenste effecten hoog
- Maar tegelijk is ook het gebruik nog steeds sterk ingebed in de therapeutische strategie van BPSD

**Tabel 6.** Veiligheidsaspecten per atypisch antipsychoticum (De Cock 2022 (presentatie))

Ongewenst effect	<i>Plotse dood</i>	<i>Cerebrovasculair accident</i>	<i>Extrapiramidaal Syndroom</i>
Minste risico	Placebo (87,3%)	Placebo (80,4%)	Placebo (100%)
	Risperidon (55,3%)	Aripiprazole (69,1%)	Quetiapine (94,2%)
	Aripiprazole (37,9%)	Quetiapine (65,1%)	Aripiprazole (48,8%)
	Quetiapine (37,1%)	Risperidon (19,6%)	Olanzapine (34%)
Meest risico	Olanzapine (32,4%)	Olanzapine (15,8%)	Risperidon (3,7%)
Ongewenst effect	<i>Somnolentie</i>	<i>Vallen</i>	<i>Urine-incontinentie</i>
	<i>Sedatie</i>	<i>Fractuur/trauma</i>	<i>Urineweginfectie</i>
Minste risico	Placebo (99,9%)	Risperidon (81,6%)	Placebo (85,8%)
	Risperidon (66,2%)	Quetiapine (79,5%)	Olanzapine (66,5%)
	Aripiprazole (45,4%)	Aripiprazole (43,8%)	Risperidon (44,6%)
	Olanzapine (23%)	Placebo (36,4%)	Aripiprazole (36,0%)
Meest risico	Quetiapine (15,5%)	Olanzapine (8,8%)	Quetiapine (14,6%)
SUCRA geeft de veiligheidsmarge voor elke molecule uitgedrukt in percentage(%)			
Volgens Yunusa 2019			

Sommige populaties zijn gevoeliger voor ongewenste effecten:

- Etiologie van de dementie: bijv. Lewy Body en parkinsongerelateerde dementies zijn gevoeliger aan atypische antipsychotica (SGA) met anticholinerge ongewenste effecten (voorkeur voor quetiapine en clozapine, zie vraag 1),
- Aangehaalde comorbiditeit,
- Frailty,
- Polymedicatie-patiënten: potentiële geneesmiddeleninteracties (via het CYP-systeem).

De jury wenst daarom te benadrukken dat bij de keuze van het antipsychoticum rekening gehouden moet worden met het profiel van de patiënt en mogelijke ongewenste effecten.

Naast de keuze van het antipsychoticum is ook de dosis en de duur van de therapie bepalend voor de ernst van de ongewenste effecten. De dosis moet zo laag als mogelijk gehouden worden, en de therapieduur zo kort mogelijk. Het optreden van ongewenste effecten moet onmiddellijk gemeld worden en er dient adequaat te worden ingegrepen.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## 2.3. Bestaan er specifieke aanbevelingen rond de deprescribing van antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?

### 2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Afbouw/stoppen van antipsychotica voor BPSD**

AUS 2016 en NICE 2018 geven geen specifieke aanbevelingen of commentaar over afbouw van antipsychotica. De Canada 2018 richtlijn werd specifiek ontwikkeld om advies te bieden voor deprescribing van antipsychotica voor BPSD.

Voor zowel APA 2016 als Canada 2018 compenseren de voordelen van deprescribing van antipsychotica de nadelen ervan. Beide richtlijnen en IRE 2019 oordelen dat een poging om antipsychotica af te bouwen geïndiceerd is bij BPSD. Toch ondersteunt een kleine fractie experts in APA 2016 het behoud van de medicatiedosis, zonder een specifieke targetdatum voor een afbouw poging te geven.

Aanbevelingen van APA 2016 en IRE 2019:

- Indien er geen klinisch significante respons is: afbouwen en stoppen na een proefperiode van 4 weken (APA 2016) of indien mogelijk (IRE 2019) na overleg met de patiënt en/of de zorgverleners.
- In geval van adequate respons van BPSD: afbouwen en stoppen binnen een periode van 4 maanden, tenzij de patiënt een herval van de symptomen ondervindt met vorige pogingen van afbouw van antipsychotische medicatie (APA 2016). IRE 2019 beveelt aan om binnen 3 maanden af te bouwen, de GDG is echter van mening dat 2 mislukte pogingen tot stopzetting voldoende zijn om de patiënt continu te behandelen. In dat geval stellen ze voor om de persoon om de 6 maanden op te volgen.

Canada 2018 beveelt eerder aan om volwassenen met BPSD gedurende minstens 3 maanden te behandelen, onafhankelijk van de klinische respons, alvorens af te bouwen. Canada 2018 beveelt het volgende aan:

- Beperk tot 75%, 50% en 25% van de oorspronkelijke dosis om de 2 weken.
- Een andere mogelijkheid is de vorige dosis elke week met ongeveer 50% verminderen tot 25% van de initiële dosis, en dan stoppen.
- De afbouw kan individueel aangepast worden, afhankelijk van de startdosis, de beschikbare doseringsvorm en hoe de afbouw verdragen wordt.

Voor patiënten met ernstige of meer chronische BPSD vermeldt APA 2016 dat de behandelingsduur tot afbouw langer kan zijn en Canada 2018 beveelt een tragere afbouw aan met nauwgezette monitoring en een duidelijk interventieplan. APA 2016 merkt op dat er onvoldoende evidentie is om te bepalen of mensen met meer ernstige symptomen een groter risico op herval vertonen bij stoppen. Er zijn evenmin gegevens of de respons op de symptomen dezelfde is als de antipsychotische medicatie hervat wordt na herval van de symptomen.



APA 2016, IRE 2019 en Canada 2018 zijn het erover eens dat het essentieel is om de mogelijke afbouw van antipsychotische medicatie met de patiënt, de familie en het team zorgverleners te bespreken om de voorkeur van de patiënt te achterhalen en om de doelstellingen, voordelen en ongewenste effecten van antipsychotische behandeling en stoppen te herzien.

APA 2016 en Canada 2018 bevelen allebei nauwgezette monitoring van de symptomen aan tijdens het afbouwproces, met gebruik van objectieve maatstaven.

- APA 2016 beveelt aan dat de beoordeling van de symptomen minstens maandelijks moet plaatsvinden tijdens de afbouw en gedurende minstens 4 maanden na stopzetting van de medicatie.
- Canada 2018 stelt nauwgezette monitoring om de 1 tot 2 weken voor, met nog striktere monitoring voor patiënten die hogere doseringen van antipsychotica krijgen en patiënten met een hogere ernstscore van globale symptomen.

IRE 2019 beveelt ook aan regelmatig symptomen van herval te evalueren tijdens tapering en na stopzetting van het antipsychoticum zonder details te vermelden over de periodiciteit en duur van de evaluatie.

Canada 2018 adviseert verder in geval van herval van BPSD bij stoppen:

- Pak de pijn aan, aangezien het een frequente onderliggende oorzaak van agitatie is bij dementie.
- Zoek naar triggers en verergerende factoren waaronder andere ziekten (bijv. veel voorkomende virale aandoeningen, andere infecties), omgevingsgebonden oorzaken (bijv. nieuwe gewoontes, verhuizing), fysieke problemen (bijv. constipatie), andere medicatie en depressie, waarvan de behandeling de nood om antipsychotica te herstarten kan verminderen.
- Start eventueel opnieuw een antipsychoticum op (bijv. risperidon, olanzapine, aripiprazol) in de laagste dosis met een nieuwe stoppoging na 3 maanden.

## 2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

### Stoppen van antipsychotica bij patiënten met BPSD

#### Withdrawal from antipsychotics versus continuation of antipsychotics

Bibliography: Van Leeuwen 2018

including Ballard 2004, Ballard 2008, Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Devanand 2012, Findlay 1989, van Reekum 2002, Ruths 2008.

De Cochrane Review door Van Leeuwen 2018 vergeleek **stoppen van antipsychotica versus voortzetten van antipsychotica** bij volwassenen van 65 jaar en ouder met dementie. RCT's met patiënten die gedurende minstens 3 maanden met antipsychotica behandeld werden, werden geïnccludeerd. Studies gebruikten ofwel plotse, ofwel afbouwende, ofwel gemengde stopschema's.

In totaal werden 10 studies met een studieduur tussen 1 en 36 maanden geïnccludeerd: Ballard 2004, Ballard 2008, Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Devanand 2012, Findlay 1989, van Reekum 2002, Ruths 2008, Cohen-Mansfield 1999) De Cochrane Review kon de gegevens van een crossover RCT (Cohen-Mansfield 1999) niet gebruiken door het gebrek aan afzonderlijke uitkomstgegevens voor de verschillende gestopte geneesmiddelen (zowel benzodiazepines als antipsychotica).

De auteurs konden de gegevens niet poolen door de klinische heterogeniteit en aanzienlijke discrepanties in gemeten eindpunten. Pooling was enkel mogelijk voor gedragseindpunten beoordeeld door de Neuropsychiatric Inventory Score (NPI). Het is belangrijk op te merken dat er een gebrek aan consistentie is betreffende deelnemers aan de studie, types en doseringen van antipsychotica gebruikt vóór het stoppen, de stopmethode, en de tijdstippen van beoordeling onder de individuele studies.





Vijf studies hadden een kleine steekproefgrootte (n = 19 tot 36): Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Findlay 1989, en van Reekum 2002. Voor verschillende eindpunten werden geen ruwe gegevens gevonden in de originele RCT's, wat het vertrouwen van de bibliografiegroep in enige conclusies beperkt. De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 80 jaar en ouder en verbleven in de meeste studies in woonzorgcentra. Dit geeft de indirectheid weer in de beoordeling van de evidentie. Ballard 2008, Devanand 2011, Devanand 2012 en van Reekum 2002 rapporteerden hoge uitvalspercentages. Een hoog uitvalspercentage met ongelijke aantallen onder de groepen werd gerapporteerd in Bergh 2011, leidend tot een hoog risico op attrition bias.

In 7 studies maakte stopzetting van het antipsychoticum **geen verschil** in het vermogen van de deelnemers om de studie te voltooien (Vastgelegd criterium voor **succes van stoppen**).

In 3 studies was er **enige evidentie in het voordeel van de groep die de behandeling voortzette**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 7 studies zou stoppen **geen verschil** maken in **gedrags- en psychologische symptomen**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 5 studies zou stoppen weinig of **geen verschil** maken in **ongewenste effecten van antipsychotica**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 2 studies zou stoppen **geen verschil** maken in **levenskwaliteit**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 5 studies zou stoppen **geen verschil** maken in **globale cognitieve functies**. Een studie vond dat **stoppen van antipsychotica de maatstaven voor verbale vlotheid** verbeterde vergeleken met voortzetten. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 2 studies is er **geen evidentie van verschil** tussen stoppen en voortzetten van antipsychotica **voor mortaliteit**. In een studie was de kans op overleving verhoogd in de groep die de behandeling stopte vergeleken met de groep die de behandeling voortzette, maar er werden geen statistieken berekend. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 4 studies zou stoppen **geen verschil** maken in **globaal functioneren**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

In 2 studies zou stoppen **geen verschil** maken in **slaap**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



## 2.3.2. Wat zegt de deskundige?

### 2.3.2.1. De Cock (De Cock 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

#### 2.3.2.1.1. Aanbevelingen rond de afbouw (deprescribing-tapering) van antipsychotica in het kader van BPSD

##### 2.3.2.1.1.1. Waarom afbouwen?

Voor deze aanbevelingen maken wij gebruik van de inzichten uit de Cochrane database Systematische Review van 2018 over dit onderwerp (Van Leeuwen 2018), algemene richtlijnen APA 2016, NICE 2018 en IRE 2019 en Canada 2018 (Bjerre 2018) richtlijnen gebaseerd op onderzoek door Bjerre LM et al in 2018 die specifiek ook gegevens bij een oudere populatie met BPSD heeft onderzocht (Bjerre 2018).

Antipsychotica kunnen een verbetering van de symptomen bij BPSD realiseren. Zijn worden echter vaak te lang doorgegeven terwijl er geen rekening gehouden wordt met de evolutie van de initiële symptomen en evolutie van het dementieproces. Het langdurig gebruik van antipsychotica wordt afgeraden omdat er in deze medicatiegroep een risico is voor blijvende gevolgen van deze behandeling en algemene ongewenste effecten en interacties levensdreigend of invaliderende kunnen zijn. Daarom adviseert de NICE 2018-richtlijn om regelmatig de patiënten op antipsychoticabehandeling te herevalueren, te bepalen of een behandeling nog nodig is en een overleg over afbouw aan te moedigen.

De IRE 2019-richtlijn beklemtoont dat veel patiënten met dementie een hogere leeftijd en comorbiditeit hebben. Hierdoor is ook de aanwezigheid van polyfarmacie niet onbestaande. In deze patiëntenpopulatie kan de eliminatie van metabolieten meer gestoord zijn door lever- of nierfunctiestoornissen of medicatie-interactie. Daardoor is dosis, titrering en herziening noodzakelijk.

Bjerre et al (Canada 2018) concludeerde uit de meta-analyses dat afbouwen van antipsychotica slechts een minimaal risico op complicaties heeft en dat hierdoor het ongepast gebruik van deze medicatie, de ongewenste effecten en ook de kosten kunnen beperkt worden. We moeten echter rekening houden met de initiële problemen en ernst van de gedragsstoornissen. Wanneer de basale ernstgraad van de gedragsproblemen laag was (Neuropsychiatric Inventory NPI <15) en een lage dosis antipsychotica nodig waren om de symptomen onder controle te krijgen, is er een hoge kans dat er succesvol kan afgebouwd worden.

Cochrane Database review van Van Leeuwen 2018 gebaseerd op 10 onderzoeken tussen 1997 en 2012 rapporteert dat verschillende afbouwtechnieken werden gebruikt (abrupt stoppen, afbouw (tapering) of een gemengde withdrawal schema). De review toont dat afbouwen mogelijk is in de meeste gevallen. De conclusie van deze review bleven beperkt tot uitspraken over de gedragsstoornissen op basis van NPI-score. Andere klinische uitkomsten waren te heterogeen en de bestudeerde groepen te divers in type deelnemers, type en dosis van de antipsychotica. De onderzochte groepen waren klein en vooral gelokaliseerd in woonzorgcentra. Ook de afbouwschema's waren niet enkel gericht op antipsychotica-afbouw maar ook andere psychotrope medicaties werden gelijktijdig bestudeerd. Er werd in dit onderzoek geen duidelijk verschil gezien in de succesgraad bij het afbouwen. De bewijskracht van de verschillende onderzoeken is eerder laag tot zeer laag. Er werd geen verschil gezien op de gedragsproblemen in de 5 niet gepoolde data. Er kan ook geen uitspraak gedaan worden over de verbetering van de ongewenste effecten, de kwaliteit van leven of de cognitieve functie, mortaliteit en algemeen functioneren.



Zowel de algemene APA 2016-richtlijn als de Canada 2018-richtlijn geven aan dat de voordelen van een afbouw opwegen ten opzichten van de mogelijk schade van deze beslissing. Consensus is moeilijk gezien de wisselende resultaten van een afbouw in meerdere onderzoeken beschreven worden. In de beide richtlijnen wordt geadviseerd om een afbouw-poging te ondernemen. Hierbij wordt het overleg met de omgeving, familie – zorgverleners aangeraden (IRE 2019) om de beslissing in consensus te nemen en de omgeving van eventuele ongewenste effecten van dit beleid op de hoogte te stellen.

Systematisch review onderzoek door Tampi et al. met daarin 2 meta-analyses kan geen achteruitgang van de gedragsproblemen bij de afbouw en stop van de antipsychotica aantonen. (Tampi 2016) Een meta-analyse had een gunstig effect op mortaliteit. De kans op plots overlijden bij de afgebouwde groep was lager dan de groep die op de medicatie verder werd gezet. Tampi et al. stelt ook vast dat het stoppen van de antipsychotica geen verschil gaf op de ernst van de BPSD-symptomen (NPI score =-1,49). Echter, ook 2 onderzoeken toonden aan dat het stoppen van behandeling resulteerde in en verslechtering van de BPSD-symptomen in personen met hogere graad aan gedragsproblemen bij aanvang van de behandeling (Rajesh 2020).

### 2.3.2.1.1.2. Afbouwstrategie

De meeste mensen die op een behandeling met antipsychotica wegens BPSD geplaatst worden, kunnen ook weer afgebouwd worden zonder risico op herval van de BPSD-symptomen. De afbouw dient geleidelijk te gebeuren vooral bij personen die voor een langere periode op deze medicatie stonden. Er is geen unanimititeit over de optimale duur van een antipsychoticabehandeling bij personen met dementie.

Stappenplan op basis van een expert consensus (echter toch nog verdeeldheid) 2018 opgesteld door een Canadese groep). Samenvatting kan praktisch in een beslissingsboom omgezet worden (voorbeeld figuur 7)

**1. Bepaal de reden waarom het antipsychoticum werd opgebouwd.**

Hiervoor dient het medisch dossier en de voorgeschiedenis, de patiënt, de zorgverlener (familie, verzorger), de voorschrijver of de apotheek geraadpleegd te worden.

**2. Bespreek met de patiënt, de familie, de zorgverleners welke symptomen werden behandeld, welke graad van behandelingsresultaat kan vastgesteld worden. Verklaar ook de noodzaak voor opvolging tijdens en na het stoppen van de behandeling om op deze wijze het doel van de afbouw, de ongewenste effecten van afbouw en de voordelen beter in te schatten.** (IRE 2019 Strong recommendation, moderate quality of evidence). Hiervoor kunnen objectieve meetinstrumenten helpen om de frequentie en de ernst van de symptomen op te volgen.

**3. Start afbouw wanneer er geen klinisch significante respons** vastgesteld kan worden of de symptomen onveranderd blijven.

**4. Start afbouw wanneer de persoon geen gedragsproblemen of symptomen meer vertoont** over een periode van 12 weken. (APA 2016 raadt een proefperiode van 4 weken aan om daarna af te bouwen en te stoppen. (1B-Recommendation with moderate strength of evidence.))

**5. Bij positieve behandelingsrespons: start afbouw en stoppen** na 4 maanden (APA 2016 1C-Recommendation with low strength of evidence), of 12 weken (IRE 2019 (Strong recommendation, low quality of evidence) Canada 2018 (strong recommendation, moderate-quality evidence)). Canada 2018 stelt een behandelingstermijn van 3 maanden voor onafhankelijk van de klinische respons.



**6. Indien er tijdens de behandeling een verbetering van de gedragsproblemen ontstaat, kan een proef met dosisreductie of volledig stoppen van de medicatie overwogen worden.** De afbouw kan enkel starten indien vorige afbouwopgingen geen aanleiding gegeven hebben tot herval.

**7. Indien er 2 gefaalde afbouwopgingen zijn, moet de behandeling 6 maanden verdergezet worden.**

**8. Het zorgplan moet steeds 'patient-centered' zijn.** Bij het afbouwen (deprescribing, tapering, switch) van antipsychotica moet in het kader van vermindering van de dosering, overschakeling naar een ander type antipsychoticum of volledig stoppen van de medicatie steeds een aangepaste methode worden voorzien per molecule en per therapiedoelstelling om reboundeffecten of interacties en versterking van de ongewenste effecten te voorkomen. Hierdoor wordt vooral een 'tailored' ('op maat gemaakt'), aangepast aan de patiënt (de symptomen, comorbiditeiten, polyfarmacie en frailty) zorgplan opgesteld. (Calsolaro 2021)

**9. Strikte monitoring en opvolging van de afbouw moet voorzien worden** (APA 2016 – maandelijks en zeker ook tot 4 weken na volledig stoppen van de medicatie, Canada 2018 eerder elke 1 tot 2 weken en zeker voor personen met een hoge dosis behandeling en personen met ernstige algemene BPSD-symptomen.

**10. Bij een herval van BPSD na stoppen van de medicatie moet er aandacht zijn voor aandoeningen die deze gedragsstoornissen kunnen triggeren** en welke op een andere wijze behandelbaar zijn (Canada 2018) zoals pijn of uitlokkende factoren als infecties, omgevingsfactoren, fysieke problemen (constipatie), andere medicatie, depressie.

**11. Indien nodig kan herstart worden maar specifiek met atypische antipsychotica** in de laagst mogelijke dosis voor een periode van 3 maanden.

#### 2.3.2.1.1.3. Het afbouwschema kan volgens verschillende regimes

Voorkeur: wordt voorgesteld om de dosis naar 75%, 50%, 25% van de originele dosis te verminderen elke 2 weken.

Alternatief: de dosis wordt telkens met 50% van de vorige dosis vermindert per week tot 25% van de originele dosis en dan stop.

Individueel schema: afhankelijk van de startdosis, beschikbare vormen en hoe de afbouw wordt verdragen.

Voor personen op een langdurige behandeling met antipsychotica en ernstige chronische BPSD adviseert Canada 2018 een tragere afbouw te voorzien met monitoring en interventie-plan.

#### 2.3.2.1.1.4. Ongewenste effecten bij afbouwen van antipsychotica.

Bij het stoppen van een antipsychoticum kunnen zich ook ongewenste effecten voordoen als: tardieve dyskinesieën, nausea, braken, diarree, loopneus, zweten, myalgie, paresthesie, slaapstoornissen, onrust, angst en agitatie. Sommigen hebben ook vertigo-klachten, wisselend warm en koud en tremor. De afkickverschijnselen beginnen tussen dag 1 en dag 4 en kunnen 1 a 2 weken aanhouden. (Brayfield 2017)

Specifiek voor clozapine kan het plots stoppen van de behandeling gepaard gaan met een cholinerg rebound effect. Kenmerken hiervan zijn hoofdpijn, transpiratie, hypersalivatie, bronchoconstrictie, agitatie, enuresis en diarree. Symptomen vergelijkbaar met een serotonerg syndroom (motorische afwijkingen, EPS versterking) kunnen voorkomen. Ook mogelijk een zeer snel herval van de



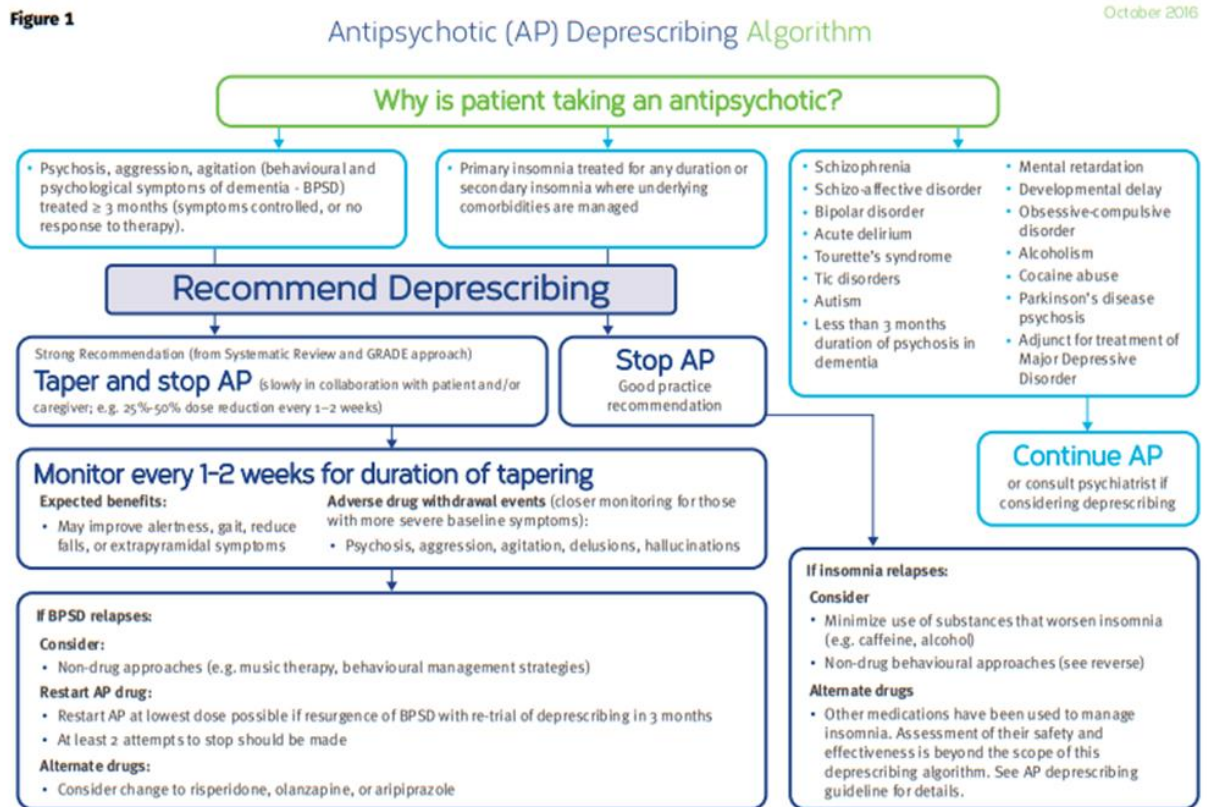
oorspronkelijke psychose (Brayfield 2017). Daarom wordt een graduele afbouw over een periode van 1 à 2 weken voorzien. Indien plots stoppen noodzakelijk is, is een strikte observatie aan te raden. (Brayfield 2017)

#### 2.3.2.1.1.5. Succesgraad voor afbouw

Er werd geen relatie gezien in APA 2016 tussen de ernst en grotere kans op herval. Er zijn ook geen gegevens of herstart van antipsychotica na herval hetzelfde resultaat zal bereiken.



**Figuur 7.** Antipsychotic deprescribing algorithm (overgenomen) uit richtlijnen Canada 2018 (Bjerre 2018)



**Commonly Prescribed Antipsychotics**

Antipsychotic	Form	Strength
Chlorpromazine	T IM, IV	25, 50, 100 mg 125 mg/mL
Haloperidol (Haldol®)	T L IR, IM, IV LA IM	0.5, 1, 2, 5, 10, 20 mg 2 mg/mL 5 mg/mL 50, 100 mg/mL
Loxapine (Xylac®, Loxapac®)	T L IM	2.5, 5, 10, 25, 50 mg 25 mg/L 25, 50 mg/mL
Aripiprazole (Abilify®)	T IM	2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 300, 400 mg
Clozapine (Clozaril®)	T	25, 100 mg
Olanzapine (Zyprexa®)	T D IM	2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 mg 5, 10, 15, 20 mg 10mg per vial
Paliperidone (Invega®)	ERT PR IM	3, 6, 9 mg 50mg/0.5mL, 75mg/0.75mL, 100mg/1mL, 150mg/1.5mL
Quetiapine (Seroquel®)	IR T ERT	25, 100, 200, 300 mg 50, 150, 200, 300, 400 mg
Risperidone (Risperdal®)	T S D PR IM	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 mg 1 mg/mL 0.5, 1, 2, 3, 4 mg 12.5, 25, 37.5, 50 mg

IM = intramuscular, IV = intravenous, L = liquid, S = suppository, SL = sublingual, T = tablet, D = disintegrating tablet, ER = extended release, IR = immediate release, LA = long-acting, PR = prolonged release

**Antipsychotic side effects**

- **APs associated with increased risk of:**
  - Metabolic disturbances, weight gain, dry mouth, dizziness
  - Somnolence, drowsiness, injury or falls, hip fractures, EPS, abnormal gait, urinary tract infections, cardiovascular adverse events, death
- **Risk factors:** higher dose, older age, Parkinson's, Lewy Body Dementia

**Engaging patients and caregivers**

- Patients and caregivers should understand:**
- The rationale for deprescribing (risk of side effects of continued AP use)
  - Withdrawal symptoms, including BPSD symptom relapse, may occur
  - They are part of the tapering plan, and can control tapering rate and duration

**Tapering doses**

- No evidence that one tapering approach is better than another
- Consider:
  - Reduce to 75%, 50%, 25% of original dose on a weekly or bi-weekly basis and then stop; **or**
  - Consider slower tapering and frequent monitoring in those with severe baseline BPSD
- Tapering may not be needed if low dose for insomnia only

**Sleep management**

- Primary care:**
1. Go to bed only when sleepy
  2. Do not use your bed or bedroom for anything but sleep (or intimacy)
  3. If you do not fall asleep within about 20-30 min at the beginning of the night or after an awakening, exit the bedroom
  4. If you do not fall asleep within 20-30 min on returning to bed, repeat #3
  5. Use your alarm to awaken at the same time every morning
  6. Do not nap
  7. Avoid caffeine after noon
  8. Avoid exercise, nicotine, alcohol, and big meals within 2 hrs of bedtime
- Institutional care:**
1. Pull up curtains during the day to obtain bright light exposure
  2. Keep alarm noises to a minimum
  3. Increase daytime activity and discourage daytime sleeping
  4. Reduce number of naps (no more than 30 mins and no naps after 2pm)
  5. Offer warm decaf drink, warm milk at night
  6. Restrict food, caffeine, smoking before bedtime
  7. Have the resident toilet before going to bed
  8. Encourage regular bedtime and rising times
  9. Avoid waking at night to provide direct care
  10. Offer backrub, gentle massage

**BPSD management**

- Consider interventions such as: relaxation, social contact, sensory (music or aroma-therapy), structured activities and behavioural therapy
- Address physical and other disease factors: e.g. pain, infection, constipation, depression
- Consider environment: e.g. light, noise
- Review medications that might be worsening symptoms

© Use freely, with credit to the authors. Not for commercial use. Do not modify or translate without permission. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License. Contact [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) or visit [deprescribing.org](http://deprescribing.org) for more information.

Bjerre JM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018;64:17-27 (Engl, e1-12 (Fr)).





### 2.3.2.2. Peeters (Peeters 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

**Deprescribing** (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014)

De meeste gedragsproblemen bij dementie zijn intermitterend en duren vaak niet langer dan 3 tot 4 maanden.

Bij de meeste volwassenen van 65 jaar en ouder kunnen antipsychotica dan ook met succes en veilig worden gestaakt, zonder noemenswaardig effect op de symptomatologie. Het is van essentieel belang om een geleidelijke afbouw van antipsychotische medicatie te bespreken met de patiënt, de mantelzorgers en de zorgprofessionals, om aldus de voorkeuren van de patiënt vast te stellen, en om de doelen, voordelen en ongewenste effecten van antipsychotische behandeling en de stopzetting ervan te bespreken.

Een goede samenwerking tussen de tweede- en de eerstelijnszorg is noodzakelijk. De nadruk moet ook gelegd worden op de behoefte aan goed opgeleide zorgverleners.

Helaas wordt er in de praktijk in crisissituaties vaak gestart met antipsychotica, maar wordt er later niet mee gestopt. De voordelen van deprescribing van antipsychotica wegen echter op tegen de nadelen.

Antipsychotica moeten geleidelijk afgebouwd worden. Abrupt stoppen met de behandeling kan leiden tot ontweningsverschijnselen zoals misselijkheid, braken, anorexia, diarree, warm of koud hebben, beven, myalgie, ongeduld, angst, rusteloosheid, slapeloosheid, ...

Als een klinisch relevante respons uitblijft, kan een vermindering en stopzetting na een proefperiode van 4 weken worden overwogen.

Als er een afdoende respons is, moet na 3 tot 6 maanden van gedragsstabiliteit worden geprobeerd om de behandeling geleidelijk af te bouwen, op een stapsgewijze manier en met controle op het opnieuw verschijnen van de klachten die aanleiding gaven tot het opstarten van de antipsychotica.

Tijdens het afbouwen en gedurende ten minste 4 maanden na het staken van de medicatie moeten de symptomen ten minste eenmaal per maand worden beoordeeld. Bij patiënten die hogere doses antipsychotica krijgen of bij patiënten met ernstigere symptomen in het algemeen, kan een strengere controle om de 1 à 2 weken en een nauwlettender follow-up worden geadviseerd.

Om de dosis antipsychotica te verlagen, wordt voorgesteld om elke twee weken geleidelijk af te bouwen tot 50% en 25%. De snelheid van afbouwen moet individueel worden afgestemd op de klinische context van de introductie, het risico op herhaling van de gedragsstoornis, de aanvangsdosis, de beschikbare toedieningsvormen van de medicaties en de tolerantie voor tapering.

Voorzichtigheid is geboden bij mensen met ernstige en meer chronische symptomatologie. De duur van de behandeling vóór het afbouwen kan langer zijn en het afbouwen langzamer met zorgvuldige controle en een duidelijk interventieplan. Er is onvoldoende bewijs om te bepalen of proefpersonen met ernstiger symptomen een verhoogd risico lopen op een terugval na stopzetting.

Indien de BPSD opnieuw optreden tijdens het afbouwen van de doses, moeten de onderliggende oorzaken worden onderzocht. Er moet worden nagegaan of er triggers en verergerende factoren zijn, andere somatische aandoeningen, omgevingsfactoren, andere medicatie of depressie, waarvan de behandeling de noodzaak om opnieuw met het antipsychoticum te beginnen, kan wegnemen.

Mogelijk kan er overwogen worden om de laagste doeltreffende dosis medicatie opnieuw te introduceren. Er zijn geen gegevens over de vraag of de symptoomrespons evenwaardig is wanneer de antipsychotische medicatie wordt hervat.

Er kan worden geprobeerd om 3 maanden later opnieuw over te gaan tot deprescribing.

Er moeten ten minste 2 pogingen tot deprescribing worden ondernomen alvorens te concluderen dat een voortgezette onderhoudsbehandeling nodig is. In dat geval wordt voorgesteld om de patiënt elke 6 maanden terug te zien.



Bij ouderen met ernstige BPSD is een stopzetting altijd mogelijk, maar de potentiële voordelen ervan moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de potentiële risico's van een langdurige behandeling met antipsychotica.

### 2.3.3. Wat besluit de jury?

Het langdurig gebruik van antipsychotica wordt afgeraden omdat er risico is voor blijvende gevolgen, algemene ongewenste effecten en interacties die levensbedreigend of invaliderend kunnen zijn.

Bij de start van de behandeling moet de indicatie geformuleerd worden in overleg met de patiënt en – desgevallend – met zijn vertegenwoordiger en het zorgteam (informed consent). Hierbij wordt bepaald wat de verwachtingen zijn en wordt een eindpunt reeds in overweging genomen. Het is belangrijk te weten dat BPSD ook spontaan kunnen afnemen zonder medicatie. Verbetering van de symptomen bij gebruik van medicatie hoeft niet altijd gerelateerd te zijn aan de behandeling.

De Canada 2018 richtlijn adviseert een nauwkeurige opvolging om de 1 à 2 weken, zeker bij hoge doseringen. Pas na 4 weken kan ten gronde geëvalueerd worden of de medicatie voor een klinische respons zorgt. De werkzaamheid van een behandeling langer dan 3 tot 6 maand is echter niet aangetoond. Vandaar dat na 3 tot 6 maand afbouw in overweging moet genomen worden.

Abrupt stoppen is niet aangewezen, door risico op rebound effecten (gastro-intestinale ongewenste effecten, warm of koud hebben, beven, myalgie, ongeduld, angst, rusteloosheid, slapeloosheid...). Afbouw moet geleidelijk, en in overleg met de patiënt/zijn vertegenwoordiger en het zorgteam gebeuren. Eén voorstel tot afbouwschema is de dosis met 25% te verminderen elke 2 weken, tot 25% van de startdosis, daarna stoppen. Een sneller ritme wordt niet aanbevolen, tenzij bij ernstige ongewenste effecten.

Bij recidief van BPSD moeten dezelfde afwegingen genomen worden als bij een eerste opstart (uitlokkende factoren evalueren, niet farmacologische opties, indicaties en doelstellingen...).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## 2.4. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van BPSD?

### 2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Preferentiële antipsychotische behandeling

Er is een gebrek aan head-to-head vergelijkingsgegevens binnen de antipsychotische medicatie over de werkzaamheid en de nadelen, waardoor het moeilijk is om een specifiek antipsychoticum als meest geschikt aan te wijzen als eerstelijnsmiddel voor de behandeling van BPSD (APA 2016).

Verschillen in werkzaamheid/nadelen voor allerhande antipsychotica, zoals besproken door APA 2016, AUS 2016 en IRE 2019:

- Haloperidol:
  - o AUS 2016 vermeldt dat haloperidol gedragsymptomen, agressief gedrag en agitatie bij BPSD vermindert, zonder significant verschil in risico op cardiovasculair voorval en sterfte tussen haloperidol en SGA's; zonder een formele aanbeveling voor/tegen FGA's te geven.
  - o APA 2016 vermeldt dat het mortaliteitsrisico met FGA's bij personen met dementie doorgaans groter is dan het risico met SGA's. APA 2016 beveelt aan om haloperidol niet als een eerstelijnsmiddel te gebruiken in afwezigheid van delirium. Op basis van de beschikbare gegevens over nadelen kan het verkieslijk zijn om het gebruik van andere FGA's eveneens te vermijden.
- Er wordt geoordeeld dat FGA's niet verschillen van SGA's in de aanpak van gedragsymptomen en agitatie, en er is een gebrek aan evidentie om de effecten van FGA's en SGA's op psychose te vergelijken (APA 2016).
- IRE 2019 beveelt aan dat waar een antipsychoticum vereist is, SGA's moeten worden gebruikt, omdat ze minder risico op extrapyramidale effecten hebben.
- Onder SGA's:
  - o Voor psychose: APA 2016 en AUS 2016 vermelden dat risperidon de sterkste evidentie heeft voor de behandeling van psychose, hoewel volgens APA 2016 evidentie voor de werkzaamheid van SGA's weinig nut naar voren schuift in de aanpak van psychose.
  - o Voor agitatie: APA 2016 en AUS 2016 rapporteren dat risperidon en olanzapine de sterkste evidentie hebben voor de behandeling van agitatie/agressie, met zwakkere evidentie voor aripiprazol.
  - o Voor gedragsymptomen: AUS 2016 vermeldt dat SGA's significante positieve effecten op globale BPSD vertonen (sterkste evidentie voor risperidon gevolgd door aripiprazol en dan olanzapine en quetiapine). IRE 2019 merkt op dat het bewijs voor olanzapine niet verschillend was van risperidon. Ondertussen schuift APA 2016 weinig nut naar voren voor SGA's in gedrags-/psychologische symptomen waarbij de evidentie voor aripiprazol aanzienlijk beter is dan voor de klasse.
  - o Quetiapine: Volgens APA 2016 is er onvoldoende informatie om te bepalen of het doeltreffend is om agitatie of psychose te behandelen, en het blijkt niet beter dan placebo om



- globale BPSD te behandelen. IRE 2019 vermeldde dat quetiapine veel vaker werd gebruikt in Ierland vanwege het lagere risico op ongewenste effecten (hoewel minder effectief).
- Over het potentiële risico van SGA's: APA 2016 rapporteert een groter mortaliteitsrisico met het gebruik van SGA's vergeleken met placebo op grond van gepoolde gegevens, maar toont geen significante verschillen in mortaliteit tussen placebo en individuele antipsychotische medicatie.
  - APA 2016 rapporteert dat er geen informatie is over de voor- of nadelen van asenapine, clozapine, paliperidon of cariprazine (in België beschikbaar vanaf 02-2020). Hetzelfde geldt voor brexpiprazol, iloperidon, lurasidon, ziprasidon (niet beschikbaar in België) bij personen met dementie.

#### Toedieningsweg:

- AUS 2016 beveelt aan dat orale medicatie vóór parenterale medicatie voorgesteld moet worden. Als parenterale behandeling noodzakelijk is (bijv. controle van geweld en extreme agitatie), gaat de voorkeur naar olanzapine en I.M. toediening omdat dit veiliger is dan I.V. toediening. Vergelijkbare aanbevelingen werden gegeven door IRE 2019 met betrekking tot psychotrope medicatie in het algemeen.
- APA 2016 beveelt aan om geen langwerkende injecteerbare antipsychotica te gebruiken tenzij anders geïndiceerd voor een mede-optredende chronische psychotische stoornis. Algemeen worden de mogelijke nadelen van een langwerkende vorm als belangrijker beschouwd dan de mogelijke voordelen.
- APA 2016 vermeldt ook dat, als een I.M. antipsychoticum geïndiceerd is voor kortetermijngebruik bij personen die geen orale medicatie kunnen nemen of in dringende situaties, men ervoor moet zorgen om een kortwerkend preparaat te gebruiken.
- APA 2016 beschouwt mogelijke voordelen van langwerkende injecteerbare antipsychotica in bepaalde geselecteerde omstandigheden (dit kan de therapietrouw bevorderen en verzet tegen de inname van orale medicatie verminderen). Indien gebruikt is voorzichtigheid geboden om ervoor te zorgen dat de orale medicatie goed verdragen wordt alvorens over te schakelen op een langwerkende injecteerbare vorm.

## 2.4.1.2. Wat zeggen de studies?

Gezien het hierbij over dezelfde studies gaat als voor vraag 2.1 verwijst de jury de lezer hiervoor naar [2.1.1.2. Wat zeggen de studies?](#)

## 2.4.2. Wat zegt de deskundige? (Peeters 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### 2.4.2.1. Alvorens voor te schrijven

Patiënten en hun vertegenwoordigers moeten altijd geïnformeerd worden over de verhoogde risico's van ziekte en sterfte die met het gebruik van antipsychotica gepaard gaan. Vooraf moet geïnformeerde toestemming worden verkregen van de persoon of diens plaatsvervanger. (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014)

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening, hartritmestoornissen of een combinatie van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, moet ten minste een electrocardiogram worden gemaakt, gezien de mogelijke cardiale effecten van antipsychotica.



Dit kan echter moeilijk zijn door agitatie, agressie of psychotische symptomatologie van de patiënt. Het oordeel van de clinicus blijft dan ook belangrijk.

## 2.4.2.2. Welk antipsychoticum voorschrijven?

(Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014, CBIP 2015e, Richelle)

De regels van de goede praktijk adviseren monotherapie.

In de praktijk is het moeilijk om te zeggen welk antipsychoticum het meest geschikt is om te gebruiken als eerstelijns product voor de behandeling van BPSD.

### **Antipsychotica van de eerste generatie**

Deze hebben een niet zo gunstige baten/risicoverhouding.

Hun doeltreffendheid in vergelijking met een placebo is gering voor agressie en onbestaande voor agitatie.

Er wordt aangeraden om haloperidol, aanbevolen streefdosis: 0,5 tot 2 mg/dag, bij afwezigheid van delirium niet als eerste keuze te gebruiken.

Amisulpride, aanbevolen streefdosis: 50 tot 200 mg/dag, is met name doeltreffend bij negatieve symptomen.

Bij dementie worden ze doorgaans slecht getolereerd.

Voor fenothiazines en thioxanthenen worden schadelijke vegetatieve effecten waargenomen:

- antiadrenerg effect: orthostatische hypotensie
- antihistaminerg effect: sedatie (vallen, breuken), hypotensie, hyperfagie
- centraal anticholinerg effect (verwarring, duizeligheid) en perifeer anticholinerg effect (droge mond / ogen / verminderde zweetafgifte - constipatie - mydriase en aanpassingsmoeilijkheden - urineretentie).

Voor de butyrofenonen worden neurologische ongewenste effecten waargenomen:

- invaliderende vroege extrapiramidale symptomen (akathisie - parkinsonisme, aspiratiepneumonie bij dysfagie - tardieve dyskinesieën)
- endocriene effecten: hyperprolactinemie, gewichtstoename, verminderd libido

Bovendien versnellen ze de cognitieve achteruitgang.

Voor benzamiden lijkt de tolerantie goed te zijn met minder schadelijke effecten, zowel motorisch als cognitief. Amisulpride kan het prolactinegehalte verhogen.

### **Antipsychotica van de tweede generatie**

Hun doeltreffendheid is vergelijkbaar met of beter dan die van oudere geneesmiddelen, met name voor negatieve symptomen. De gebruikte doseringen lijken dit verschil gedeeltelijk te verklaren, waarbij een hogere dosering van haloperidol over het algemeen minder goed wordt verdragen.

Ze vormen echter geen homogene groep.

De blokkerende serotoninerge werking heeft de overhand op de dopaminerge werking.

Vergeleken met antipsychotica van de eerste generatie hebben ze minder schadelijke neurologische en psychische effecten, maar meer metabole ongewenste effecten (gewichtstoename - dyslipidemie - hyperglykemie). Ze verbeteren over het algemeen het cognitief functioneren en de depressieve stemming.



Risperidon, aanbevolen streefdosis: 0,25 tot 2 mg/dag, is het enige antipsychoticum dat niet off-label is. Het heeft zijn doeltreffendheid bewezen bij de behandeling van psychotische verschijnselen, agitatie en agressie.

Hoewel dit geneesmiddel minder extrapiramidale effecten heeft dan haloperidol, verhoogt het boven de 2 mg het optreden van deze effecten zonder doeltreffender te zijn.

Risperidon veroorzaakt weinig nadelig sedatief effect en weinig gewichtstoename, maar hyperprolactinemie moet in het oog worden gehouden.

In België is risperidon geïndiceerd voor personen met dementie. In de bijsluiter staat: "*kortdurende behandeling (tot 6 weken) van aanhoudende agressie bij mensen met de ziekte van Alzheimer die schade aan zichzelf of anderen berokkenen. Andere behandelingsmethoden zonder geneesmiddelen dienen vooraf gebruikt te zijn.*"

In Canada is de indicatie voor risperidon bij dementie beperkt tot "*de kortdurende behandeling van agressieve of psychotische symptomen bij patiënten met een ernstige vorm van dementie van het type Alzheimer die niet reageren op niet-farmacologische behandelingen, en waarbij er een risico bestaat dat ze zichzelf of andere verwonden.*" De indicatie omvat niet langer de behandeling van andere vormen van dementie, zoals vasculaire of gemengde dementie.

In het Verenigd Koninkrijk is risperidon toegelaten voor "*kortdurend gebruik bij de behandeling van agressie bij oudere patiënten met dementie, maar de verhouding tussen risico's en voordelen moet voor elke patiënt zorgvuldig worden beoordeeld.*"

In Frankrijk heeft de *Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence* een ongunstig advies geformuleerd over de terugbetaling van risperidon, gebruikt bij de behandeling van gedragsstoornissen die verband houden met dementie, wegens een negatieve baten/risicoverhouding.

Olanzapine, aanbevolen streefdosis: 2,5 tot 10 mg/dag, heeft zijn nut eveneens bewezen. Het risico op extrapiramidale effecten is kleiner, maar er moet rekening gehouden worden met anticholinerge effecten, slaperigheid met loopstoornissen (vallen, breuken), een negatief cognitief effect en een verhoogd risico op diep-veneuze trombose en longembolie.

Het is te vermijden bij diabetes, dyslipidemie of een cardiovasculaire voorgeschiedenis, wat de indicatie sterk beperkt.

Olanzapine biedt de mogelijkheid van parenterale toediening (IM).

Risperidon en olanzapine lijken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op cerebrovasculaire ongewenste effecten zoals beroerte en transiënte ischemische aanvallen in vergelijking met een placebo bij patiënten met cerebrovasculaire risicofactoren (waaronder hypertensie, diabetes, huidig roken of atriumfibrillatie).

Quetiapine, aanbevolen streefdosis: 25 tot 200 mg/dag.

Dit wordt soms meer gebruikt vanwege het lagere risico op ongewenste effecten (geen verhoging van prolactinemie, beperkt risico op gewichtstoename, diabetes en dyslipidemie en laag risico op anticholinerg effect). Het moet echter omzichtig gebruikt worden bij patiënten die risicofactoren vertonen op een beroerte.

Het lijkt minder doeltreffend te zijn in gevallen van agitatie en psychose.

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van oudere patiënten met dementie.

Clozapine wordt niet aanbevolen wegens hematologische en cardiale ongewenste effecten (nauwe therapeutisch/toxische marge), een sterke gewichtstoename en een verlaagde convulsiedrempel.

Sertindol wordt niet aanbevolen vanwege het risico op hartritmestoornissen en plotse hartdood.

Cariprazine wordt afgeraden vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd en het risico op acathisie.



## Antipsychotica van de derde generatie

Aripiprazol, aanbevolen streefdosis: 5 tot 10 mg/dag, heeft bewezen doeltreffend te zijn bij de behandeling van psychotische symptomen, maar voor agitatie of agressie is het bewijs minder sterk. De tolerantie is goed, zonder neurologische ongewenste effecten, geen QT-verlenging, geen toename van prolactine, weinig gewichtstoename. Voorzichtigheid is echter geboden bij hart- en vaatziekten of een voorgeschiedenis van beroerten of transiënte ischemische aanvallen.

### 2.4.2.3. Hoe voorschrijven?

(Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014)

Orale medicatie wordt bij voorkeur voorgesteld.

De behandeling moet met een lage dosis opgestart worden en verhoogd worden tot de laagst getolereerde doeltreffende dosis (start low, go slow, but go!).

De startdosis voor oudere en zwakke patiënten moet een derde tot de helft bedragen van de startdosis die bij jongere patiënten wordt gebruikt, of de tablet met de laagste beschikbare dosis.

Bij de geleidelijke titratie moet rekening gehouden worden met factoren als interacties met andere geneesmiddelen, de halfwaardetijd van het geneesmiddel en de nier- of leverfunctie. Dat houdt ook in dat de ongewenste effecten regelmatig moeten worden opgevolgd.

Symptomen kunnen snel afnemen, maar het duurt 2-4 weken voordat het antipsychoticum een zichtbaar maximaal effect heeft. Verdere titratie van de dosis kan aangewezen zijn als er een gedeeltelijke respons op de behandeling is. Daarom moet die termijn afgewacht worden voor er wordt geconcludeerd dat het niet lukt.

25% van de oudere patiënten reageert positief op een behandeling met antipsychotica.

De doeltreffendheid bij agressie of psychose is 62%. Die doeltreffendheid wordt echter afgezwakt, aangezien de frequentie en ernst van BPSD slechts met 30-50% afnemen.

Wanneer er op de behandeling wordt gereageerd, moet er gestreefd worden naar een stabiele onderhoudsdosis die goed wordt verdragen en waarbij het frequente gebruik van doses "naar behoefte", die met meer ongewenste effecten en rebound- of ontweningsverschijnselen in verband worden gebracht, wordt vermeden.

Antipsychotica moeten tijdens de gehele behandeling nauwlettend in de gaten gehouden worden. Het is raadzaam om de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis van stofwisselingsstoornissen te kennen en regelmatig gewicht, body mass index, bloeddruk, nuchtere bloedsuiker, lipidenprofiel, ECG, enz. te controleren.

Het is ook belangrijk om regelmatig na te gaan of antipsychotica nog steeds geïndiceerd zijn en het is raadzaam ze wanneer mogelijk af te bouwen of stop te zetten, na overleg met de patiënt en/of zijn mantelzorgers. Een zo kort mogelijk gebruik wordt aanbevolen.

Aangezien BPSD de neiging vertonen metertijd op natuurlijke wijze af te nemen en de werkzaamheid van antipsychotica niet is aangetoond na een gebruik van 3 tot 6 maanden, moet binnen 3 tot 4 maanden na het starten van de antipsychotica opnieuw worden beoordeeld of het zinvol is de behandeling voort te zetten. De werkzaamheid op lange termijn, d.w.z. langer dan 3 tot 6 maanden, is niet bewezen en een langdurige behandeling wordt geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit.

Langwerkende injecteerbare antipsychotica (Risperdal Consta®, Abilify Maintena®, Zypadhera®, Xeplion®, Haldol Decanoas®...) mogen niet worden gebruikt voor de behandeling van BPSD, behalve in bepaalde omstandigheden zoals een comorbide chronische psychotische stoornis, risico op verslikken in orale medicatie of om de therapietrouw te bevorderen.



Alvorens over te schakelen op een langwerkende injecteerbare vorm, moet alleszins worden nagegaan of orale medicatie goed verdragen wordt.

In het algemeen worden de potentiële risico's van een langwerkende formulering groter geacht dan de potentiële voordelen. Voorzichtigheid is dan ook geboden.

In een noodsituatie (extreme agressie of agitatie) of als de persoon niet in staat is orale medicatie in te nemen, kan parenterale behandeling noodzakelijk zijn. Er moet op gelet worden dat kortwerkende medicatie wordt gegeven. Intramusculaire toediening is betrouwbaarder dan intraveneuze toediening.

Het gebruik "zo nodig" moet een tijdelijke maatregel zijn van maximaal 2 weken, en mag niet op dagelijkse basis gebeuren. Indien dit het geval is, moet de therapie opnieuw worden geëvalueerd.

Snel oplossende formuleringen (Zyprexa orodisp. tabl. Velotab®) mogen niet "zo nodig" voorgeschreven worden, omdat hun latentietijd te lang is (meer dan een uur).

### 2.4.3. Wat besluit de jury?

Door het gebrek aan head-to-head vergelijkingsgegevens binnen de antipsychotische medicatie over werkzaamheid en nadelen kan geen specifiek middel aanbevolen worden. Er lijkt consensus te bestaan om typische antipsychotica (FGA) niet als eerstelijnsmiddel te gebruiken gezien het risico op extrapiramidale ongewenste effecten. Ook haloperidol wordt niet aanbevolen als eerstelijnsmiddel in afwezigheid van delirium. Atypische antipsychotica (SGA) zouden een positief effect hebben op BPSD. Monotherapie wordt aanbevolen.

Orale behandeling heeft de voorkeur. Indien de patiënt niet in staat is medicatie oraal in te nemen, kan tijdelijk een intramusculaire toediening overwogen worden van een middel met korte werkingsduur (olanzapine). Langwerkende injecteerbare antipsychotica moeten vermeden worden in de behandeling van BPSD behalve bij psychiatrische comorbiditeit met chronisch psychotische problematiek.

Er wordt gestart met een lage dosis. Voor oudere patiënten wil dit zeggen de helft tot een derde van de startdosis bij jongere patiënten. De dosis wordt verhoogd tot de laagst getolereerde, effectieve dosis. Bij de optitratie moet rekening gehouden worden met geneesmiddeleninteracties, halfwaardetijd, lever- en nierfunctie en monitoring van ongewenste effecten. In geval van ernstige ongewenste effecten wordt de medicatie gestopt. Bij matige ongewenste effecten wordt aangeraden de dosis te verminderen en indien de ongewenste effecten dan nog aanhouden te stoppen met de behandeling. Het gelijktijdig gebruik van anticholinergica moet worden vermeden.

De onderhoudsdosis moet er op gericht zijn toedieningen "zo nodig" te vermijden. Deze laatste geven meer ongewenste effecten en rebound.

Tijdens de behandelingsperiode moet de patiënt klinisch opgevolgd worden rekening houdend met het profiel van de patiënt, zijn context en de doelstelling bij start van de behandeling. De kortst mogelijke behandelingsduur wordt nagestreefd.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## Deel 3. Delirium en agitatie<sup>4</sup>

### Juryvragen:

1. Doeltreffendheid :
  - a. Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?
  - b. Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?
  - c. Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?
  - d. Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?
2. Veiligheid:
  - a. Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?
  - b. Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?
  - c. Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?
  - d. Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?
3. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg)
  - a. binnen de aanpak van delirium?
  - b. binnen de aanpak van agitatie?



---

<sup>4</sup> De jury merkt op dat, gezien de context van deze consensusconferentie, in dit rapport 'agitatie' moet begrepen worden als 'agitatie buiten psychose of manie'.





## 3.1. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.

### 3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### 3.1.1.1.1. Antipsychotica in de aanpak van delirium

NICE 2018 geeft aanbevelingen over het gebruik van antipsychotica voor mensen met dementie die hallucinaties of wanen ondervonden die ernstige distress veroorzaken. Als het niet mogelijk is om te zeggen of iemand delirium, dementie of delirium bovenop dementie heeft, behandel dan eerst voor delirium.

Op dezelfde manier merkt APA 2016 op dat haloperidol geschikt kan zijn in dringende situaties of in geval van delirium.

NICE 2010 en NHG 2014 bevelen aan om antipsychotica niet routinematig te gebruiken voor iedereen met delirium. Zij bevelen aan om haloperidol op korte termijn enkel te geven als iemand met delirium ernstige distress ondervindt en een gevaar voor zichzelf en voor anderen is en als non-verbale de-escalatietechnieken niet doeltreffend zijn.

- Gebruik haloperidol gedurende maximum 1 week.
- Start in de laagste klinische dosis.
- Titreer voorzichtig volgens de symptomen.
- NHG 2014 beveelt 0,5 tot 1,5 mg tweemaal per dag oraal aan.
- In crisissituaties, haloperidol tot 10 mg/24 uur, beoordeeld om het uur. Kies indien nodig voor I.M. toediening (2,5 mg) (NHG 2014).

SIGN 2019 beslist om de formele aanbeveling over het gebruik van antipsychotica voor de behandeling van patiënten in ICU met delirium niet te ondersteunen omwille van onvoldoende evidentie. Niettemin ondersteunt expert opinion een rol voor antipsychotische medicatie voor oncontroleerbare agitatie/distress, waarbij de veiligheid van de patiënt en anderen in gevaar is:

- Haloperidol 0,5-1 mg oraal (maximum 2 mg/24 uur).
- Haloperidol 0,5 mg I.M. (maximum 2 mg/24 uur).
- Of atypische antipsychotica in lage dosis, bijvoorbeeld, risperidon 0,25 mg per dag, maximum 1 mg in 24 uur.
- Herzie de behandeling dagelijks.





#### Stop behandeling:

- NHG 2014 beveelt aan om de behandeling te stoppen zodra de patiënt 2 nachten na elkaar goed geslapen heeft of na maximum 1 week, met halvering van de dosis om de 2 dagen. Stop 2 dagen nadat een dosis van 1 mg/dag bereikt is.
- SIGN 2019 raadt aan om de behandeling te stoppen zodra de klinische situatie dit mogelijk maakt, gewoonlijk binnen 1–2 dagen.

#### Voor mensen bij wie het delirium niet verdwijnt:

- NICE 2010 beveelt aan: beoordeel de onderliggende oorzaken opnieuw; volg op en beoordeel voor mogelijke dementie.
- NHG 2014: ondanks (de maximumdosis) haloperidol, overweeg de kortstondige toevoeging van een benzodiazepine steunend op de symptomen, bij voorkeur lorazepam 0,5 tot 2 mg/2 uur, oraal of parenteraal, of I.M. midazolam indien acute parenterale toediening noodzakelijk is.

#### Voor delirium in de palliatieve fase beveelt NHG 2014 aan:

- Haloperidol, maximumdosis van 20 mg/24 uur, geen limiet op de duur.
- Indien een patiënt heel rusteloos blijft ondanks toediening van haloperidol, overweeg de kortstondige toediening van een benzodiazepine.
- In geval van onvoldoende effect, of indien haloperidol gecontra-indiceerd is, consulteer een huisarts/palliatieve zorgconsulent.

### 3.1.1.1.2. Veiligheid en ongewenste effecten van antipsychotica tijdens delirium

SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014 merken alle op om antipsychotische geneesmiddelen voorzichtig te gebruiken of helemaal niet voor delirium bij patiënten met aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie, alsook voor patiënten met een voorgeschiedenis van verlengd QTc-interval. Haloperidol is gecontra-indiceerd in combinatie met QTc-verlengende geneesmiddelen (SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014)

Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd in de studies met haloperidol en globale ongewenste effecten werden onvoldoende of uitzonderlijk gerapporteerd (SIGN 2019).

Haloperidol ging gepaard met een hogere incidentie van extrapiramidale ongewenste effecten en dystonie dan SGA's, hoewel dit te wijten kan zijn aan de hoge dosis haloperidol gebruikt in de studies (SIGN 2019).

NICE 2010 en NHG 2014 rapporteren beide over het significant effect van antipsychotische geneesmiddelen op de incidentie van beroerte bij patiënten met een mediane blootstellingstijd van 3 tot 4 maanden. Zij geven echter toe dat patiënten die antipsychotica voor delirium krijgen, het geneesmiddel gedurende veel kortere periodes zullen nemen. Het risico op beroerte is onbekend.

### 3.1.1.1.3. Preferentiële antipsychotische medicatie

Uit APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019, en NHG 2014 blijkt dat haloperidol de eerstekeuze-antipsychotische medicatie voor delirium is.

Volgens de ervaring van expert opinion vermeldt SIGN 2019 ook het gebruik van risperidon.

NHG 2014 bespreekt verder het mogelijke gebruik van verschillende antipsychotica. Het voorschrift van andere producten dan haloperidol (of eventueel risperidon) voor de behandeling van delirium



wordt echter niet aangeraden. Indien nodig blijkt risperidon een veiliger geneesmiddel voor de symptoomcontrole over lange termijn.

Er is geen significant verschil in effect op deliriumscores en extrapiramidale ongewenste effecten tussen haloperidol en olanzapine of risperidon in lage doses haloperidol (< 3 mg/dag). Met hogere doses haloperidol (> 4,5 mg/dag) traden echter frequenter extrapiramidale ongewenste effecten op dan met olanzapine (NHG 2014).

NHG 2014 vermeldt ook dat het Expertise Center for Pharmacotherapy in the Elderly (Ephor) de voorkeur geeft aan haloperidol of risperidon steunend op een literatuurstudie van de therapeutische waarde (doeltreffendheid, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak) van verschillende antipsychotica bij delirium bij kwetsbare ouderen. Ephor concludeert dat andere antipsychotica, zoals clozapine, olanzapine en quetiapine, uiterst negatief beschouwd werden ten opzichte van het referentiegeneesmiddel haloperidol; deze producten worden daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kwetsbare oudere patiënten.

Voor de behandeling van delirium bij patiënten met Lewy body-dementie of de ziekte van Parkinson zijn haloperidol en risperidon gecontra-indiceerd door het hoge risico op extrapiramidale effecten. NHG 2014 overweegt daarom het gebruik van clozapine (laag risico op extrapiramidale ongewenste effecten) bij patiënten met een geschikte leukocytencontrole gezien het risico op agranulocytose.

## 3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

### 3.1.1.2.1. Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients
--

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Breitbart 1996, Hu 2004, Tahir 2010
---

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde 4 studies bij uiteenlopende populaties (bijv. patiënten die palliatieve zorg kregen, patiënten met HIV) die antipsychotica met niet-antipsychotica/placebo vergeleken voor delirium bij gehospitaliseerde non-ICU patiënten. De studieduur varieerde tussen 3 dagen en 10 dagen. Twee studies hadden 3 armen die een SGA (risperidon of olanzapine), haloperidol en placebo vergeleken. Een studie zonder placebogroep had 3 armen en vergeleek 2 FGA's (haloperidol end promazine hydrochloride (in België niet beschikbaar) en een benzodiazepine (lorazepam). Een studie vergeleek een SGA (quetiapine) met placebo. Alle studies gebruikten een studiegeneesmiddel, getitreerd volgens de respons op de symptomen.

Er waren geen gerapporteerde gegevens om te bepalen of antipsychotica de duur veranderden van het delirium, de duur van het ziekenhuisverblijf of de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit aangezien studies niet over deze eindpunten rapporteerden. Er waren geen studies die het gebruik van fysieke fixatie rapporteerden.

Slechts één studie (Agar 2016) werd beoordeeld als laag risico op bias in alle domeinen. Twee studies werden beoordeeld als onduidelijk risico op bias in een (Tahir 2010) of meerdere domeinen (Breitbart 1996). De overige studie (Hu 2004) had een hoog risico op bias in 2 domeinen (blinding en onvolledige uitkomstgegevens) en een onduidelijk risico op bias in 3 andere domeinen.

Richtlijnen voeren aan om antipsychotica alleen te overwegen na het mislukken van niet-farmacologische strategieën bij patiënten met distress. Slechts de helft van de studies rapporteerde dat niet-farmacologische strategieën gebruikt werden tijdens de studieperiode en er werden geen details verstrekt over de toegepaste interventie. Daarnaast was het gebruik van rescue therapieën voor agitatie, zoals benzodiazepines, niet consistent gerapporteerd. Het gebruik van fysieke fixatie werd in geen enkele trial gerapporteerd. Het gebruik van chemische en fysieke fixatie als rescue



behandeling is een risico om bias te introduceren. Deze methodologische problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Voor de eindpunten ernst en verdwijnen van delirium werden variabele tools gebruikt, verschillende definities of drempels toegepast, en de eindpunten werden op verschillende tijdstippen beoordeeld.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **ernst van delirium** bij non-ICU patiënten.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

De bibliografiegroep merkt op dat de definitie van delirium varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **verdwijnen van delirium** bij non-ICU patiënten.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

De mortaliteit werd gemeten op studiedag 3 (Agar 2016), binnen een week na het voltooiën van de studie Breitbart 1996, en op dag 30 (Tahir 2010).

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **extrapiramidale symptomen** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 3.1.1.2.2. SGA's versus FGA's

#### FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Grover 2011, Grover 2016, Han 2004, Hu 2004, Lin 2008, Maneeton 2013

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde in totaal 7 studies in uiteenlopende populaties (bijv. patiënten die palliatieve zorg kregen, oudere patiënten) die FGA's met SGA's vergeleken voor delirium bij gehospitaliseerde non-ICU patiënten. De studieduur varieerde tussen 3 dagen en 7 dagen. De bestudeerde SGA's omvatten risperidon, olanzapine en quetiapine. Haloperidol werd bestudeerd als FGA in elke ingesloten studie. Alle studies gebruikten een getitreerd studiegeneesmiddel volgens de respons op de symptomen.

Geen van de geïncludeerde studies beoordeelde de duur van het delirium, het gebruik van fysieke fixatie, de duur van het ziekenhuisverblijf of de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Zes studies werden beoordeeld als hoog risico op bias voor onvolledige uitkomstgegevens. Een studie (Hu 2004) had een bijkomend hoog risico op bias voor blindering. Met uitzondering van 1 studie (Agar 2016) hadden alle andere studies een onduidelijk risico op bias in één of meer domeinen.

Richtlijnen voeren aan om antipsychotica alleen te overwegen na het mislukken van niet-farmacologische strategieën bij patiënten met distress. Zoals vermeld door Burry 2018 rapporteerde slechts de helft van het totale aantal teruggevonden studies dat niet-farmacologische strategieën werden gebruikt tijdens de studieperiode en er werden geen details verstrekt over de toegepaste interventies. Daarnaast was het gebruik van rescue therapieën voor agitatie, zoals benzodiazepines,



niet consistent gerapporteerd. Het gebruik van fysieke fixatie werd in geen enkele trial gerapporteerd. Het gebruik van chemische en fysieke fixatie als rescue behandeling is een risico om bias te introduceren. Deze methodologische problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Voor de eindpunten ernst en verdwijnen van delirium werden variabele tools gebruikt, verschillende definities of drempels toegepast, en de eindpunten werden op verschillende tijdstippen beoordeeld.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van **de ernst van delirium** bij non-ICU patiënten. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

De bibliografiegroep merkt op dat de definitie van delirium varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van **verdwijnen van delirium** bij non-ICU patiënten. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

De mortaliteit werd gemeten op studiedag 3 (Agar 2016) en binnen een week na opname in de studie (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor **extrapiramidale symptomen** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### 3.1.1.2.3. SGA's versus SGA's

De review van AHRQ 2019 door Neufeld 2019 zocht naar RCT's die SGA's met SGA's vergeleken bij patiënten met delirium. De auteurs vonden 3 RCT's (Grover 2011, Kim 2010, Lee 2005) die SGA's met SGA's vergeleken en die niet gepoold konden worden. Een studie (Kim 2010) vergeleek amisulpride met quetiapine. Amisulpride is door het BCFI als FGA ingedeeld. Geen van deze 3 studies voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor studietype of steekproefgrootte.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 3.1.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

In het literatuuronderzoek worden gegevens gerapporteerd met betrekking tot FGA (haloperidol) en SGA (aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol). In deze lijst ontbreken droperidol en clotiapine: 2 antipsychotica die in België frequent gebruikt worden als medicamenteuze interventie bij agitatie (Bervoets 2015).

Zeker wat betreft delirium is er een groot spanningsveld tussen de quasi afwezigheid van wetenschappelijk bewijs van doeltreffendheid en de klinische praktijk. Richtlijnen of standaarden met betrekking tot het gebruik van antipsychotica zijn vooral gebaseerd op de opinie van experts,



al dan niet in methodologische consensus (SIGN 2019, NICE 2010, Eizenga 2014). Adoptie en adaptatie hiervan in de Belgische context is aangewezen.

Goede kennis (van farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen) kunnen mee bepalend zijn bij de keuze tussen verschillende antipsychotica. Deze kennis geeft richting aan het inschatten van (bij)werkingen en het bijsturen van behandeling.

Rekening dient te worden gehouden met de context: bijv. al dan niet beschikbaarheid van niet-medicamenteuze interventies, aard van de zorgomgeving. Beoogd effect van behandeling en risico van mogelijke ongewenste effecten zijn immers verschillend tussen bijv. context van spoedgevallendienst, intensieve zorgen eenheid, andere afdelingen in het algemeen ziekenhuis, woonzorgcentrum, palliatieve zorgen eenheid, thuisomgeving.

De bijzondere focus op een minder kwetsbare populatie (geen patiënten met ernstige psychiatrische kwetsbaarheid, geen kritisch zieke patiënten) en de slechts beperkte wetenschappelijke evidentie van doeltreffendheid impliceert ook dat meer gewicht dient te worden gegeven aan ongewenste effecten en het gebruik van alternatieven. Rapportage van ongewenste effecten in klinische studies is echter vaak onnauwkeurig. Gezien de beperkte wetenschappelijke evidentie moet zeker ook de keuze van patiënt (en context) in het beslissingsproces doorwegen (De Fruyt 2004).

Bevindingen en bijhorende adviezen van dit literatuuronderzoek (en consensusvergadering) kunnen niet los gezien worden van het meer algemene beleid en richtlijnen met betrekking tot de inschatting en behandeling van delirium en agitatie.

Er is weinig tot geen evidentie voor de doeltreffendheid van antipsychotica binnen de aanpak van delirium.

### 3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury verwijst allereerst naar de algemene opmerkingen over het off-label gebruik van antipsychotica. De jury herinnert klinici er aan dat het zoeken naar en het oplossen van de oorzaken van het delirium vaak leidt naar voldoende verbetering.

In tweede instantie besluit de jury dat er onvoldoende evidentie is om in het kader van een kortdurend delirium een onderscheid te maken tussen typische (FGA) en atypische (SGA) antipsychotica. Hij behoudt de volgende elementen, in lijn met de bevindingen van de bibliografiegroep en de uiteenzetting van de deskundige:

De richtlijnen schuiven in het geval van delirium en na falen van niet-medicamenteuze strategieën, een kortdurend gebruik en snelle afbouw van haloperidol naar voor bij oncontroleerbare agitatie / distress, waarbij de veiligheid van de patiënt en anderen in gevaar is, eventueel in combinatie met benzodiazepines wanneer het delirium aanhoudt. De jury adviseert rekening te houden met mogelijke ongewenste effecten (bijv. 1 op 4 doet extrapiramidale symptomen, en deze komen mogelijk vaker voor bij off-label gebruik dan bij psychose).

- Haloperidol 0,5-1 mg oraal (maximum 2 mg/24 uur).
- Haloperidol 0,5 mg I.M. (maximum 2 mg/24 uur).

Voor symptoomcontrole op langere termijn lijkt risperidon meer aangewezen: 0,25 mg per dag, maximum 1 mg in 24 uur.



De jury adviseert de behandeling dagelijks te herzien en te stoppen van zodra de patiënt 2 nachten na elkaar goed geslapen heeft of na maximum 1 week.

Voor kwetsbare ouderen ('frailty') zijn haloperidol of risperidon aangewezen, en clozapine, olanzapine en quetiapine afgeraden.

De jury volgt de deskundige die concludeert dat de richtlijnen gebaseerd zijn op klinische consensus, eerder dan op wetenschappelijke evidentie. Het toepassen van de richtlijnen moet gebeuren in het licht van de context, o.m. de beschikbaarheid van niet-medicamenteuze interventies, de keuze van de patiënt, de eventuele ongewenste effecten, en de aard van de zorgomgeving, die op zijn beurt mee het beoogde behandelingseffect en het risico van mogelijke ongewenste effecten kleurt. Ook het algemene beleid en de richtlijnen met betrekking tot de inschatting en behandeling van delirium en agitatie en de nodige farmacologische kennis moeten in acht worden genomen.

De jury wijst er verder op, in navolging van de deskundige, dat er weinig onderzoek is verricht in kwetsbare populaties - wat het mogelijke aandeel van ongewenste effecten groter maakt en het gebruik van alternatieven meer vooropstelt (niet-medicamenteuze therapie en benzodiazepines).

Gezien ze out of scope waren bij het opzet van de literatuurstudie kan de jury geen uitspraken doen over het gebruik van droperidol en clotiapine op spoedgevallen, 2 frequent gebruikte antipsychotica in België; noch de deskundigen noch de bibliografiegroep deden er uitspraken over.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 3.2. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.

### 3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Gezien de vraag niet gesteld werd aan de bibliografiegroep bevat de literatuurstudie geen nuttige gegevens.



### 3.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

In tegenstelling tot delirium is er een behoorlijke wetenschappelijke evidentie voor het gebruik van antipsychotica bij agitatie (Bak 2019). Antipsychotica zijn een eerstekeuze-behandeling bij ernstige agitatie en falen van andere interventies.

De deskundige herhaalt mondeling de opmerkingen gemaakt bij de vraag over delirium, wetende dat in het kader van psychiatrische stoornis een plaats is voor antipsychotica, maar bij indicaties buiten de psychiatrische diagnoses ook benzodiazepines (eerder) overwogen moeten worden omwille van de beperktere ongewenste effecten en gezien de betere subjectieve beleving van de patiënt.

### 3.2.3. Wat besluit de jury?

De jury verwijst allereerst naar de algemene opmerkingen over het off-label gebruik van antipsychotica. Zie [i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury](#)

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige dat in geval van agitatie (bij afwezigheid van psychiatrische problematieken, voor zover gekend) benzodiazepines een voorkeur hebben boven antipsychotica, gezien ze minder ongewenste effecten hebben en gezien de betere subjectieve beleving van de patiënt. Bij ernstige agitatie en falen van alternatieven zijn antipsychotica aanbevolen. De jury doet geen uitspraak over de keuze van het medicament (typische/atypische).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 3.3. Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.





## 3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

#### Veiligheid en ongewenste effecten van antipsychotica tijdens delirium

SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014 merken alle op om antipsychotische geneesmiddelen voorzichtig te gebruiken of helemaal niet voor delirium bij patiënten met aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie, alsook voor patiënten met een voorgeschiedenis van verlengd QTc-interval. Haloperidol is gecontra-indiceerd in combinatie met QTc-verlengende geneesmiddelen (SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014)

Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd in de studies met haloperidol en globale ongewenste effecten werden onvoldoende of uitzonderlijk gerapporteerd (SIGN 2019).

Haloperidol ging gepaard met een hogere incidentie van extrapiramidale ongewenste effecten en dystonie dan SGA's, hoewel dit te wijten kan zijn aan de hoge dosis haloperidol gebruikt in de studies (SIGN 2019).

NICE 2010 en NHG 2014 rapporteren beide over het significant effect van antipsychotische geneesmiddelen op de incidentie van beroerte bij patiënten met een mediane blootstellingstijd van 3 tot 4 maanden. Zij geven echter toe dat patiënten die antipsychotica voor delirium krijgen, het geneesmiddel gedurende veel kortere periodes zullen nemen. Het risico op beroerte is onbekend.

### 3.3.1.2. Wat zeggen de studies?

#### 3.3.1.2.1. Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients
--

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Breitbart 1996, Hu 2004, Tahir 2010
--

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde 4 studies bij uiteenlopende populaties (bijv. patiënten die palliatieve zorg kregen, patiënten met HIV) die antipsychotica met niet-antipsychotica/placebo vergeleken voor delirium bij gehospitaliseerde non-ICU patiënten. De studieduur varieerde tussen 3 dagen en 10 dagen. Twee studies hadden 3 armen die een SGA (risperidon of olanzapine), haloperidol en placebo vergeleken. Een studie zonder placebogroep had 3 armen en vergeleek 2 FGA's (haloperidol end promazine hydrochloride (in België niet beschikbaar) en een benzodiazepine (lorazepam). Een studie vergeleek een SGA (quetiapine) met placebo. Alle studies gebruikten een studiegeneesmiddel, getitreerd volgens de respons op de symptomen.

Er waren geen gerapporteerde gegevens om te bepalen of antipsychotica de duur veranderden van het delirium, de duur van het ziekenhuisverblijf of de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit aangezien studies niet over deze eindpunten rapporteerden. Er waren geen studies die het gebruik van fysieke fixatie rapporteerden.

Slechts 1 studie (Agar 2016) werd beoordeeld als laag risico op bias in alle domeinen. Twee studies werden beoordeeld als onduidelijk risico op bias in één (Tahir 2010) of meerdere domeinen (Breitbart 1996). De overige studie (Hu 2004) had een hoog risico op bias in 2 domeinen (blinding en onvolledige uitkomstgegevens) en een onduidelijk risico op bias in 3 andere domeinen.





Richtlijnen voeren aan om antipsychotica alleen te overwegen na het mislukken van niet-farmacologische strategieën bij patiënten met distress. Slechts de helft van de studies rapporteerde dat niet-farmacologische strategieën gebruikt werden tijdens de studieperiode en er werden geen details verstrekt over de toegepaste interventie. Daarnaast was het gebruik van rescue therapieën voor agitatie, zoals benzodiazepines, niet consistent gerapporteerd. Het gebruik van fysieke fixatie werd in geen enkele trial gerapporteerd. Het gebruik van chemische en fysieke fixatie als rescue behandeling is een risico om bias te introduceren. Deze methodologische problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Voor de eindpunten ernst en verdwijnen van delirium werden variabele tools gebruikt, verschillende definities of drempels toegepast, en de eindpunten werden op verschillende tijdstippen beoordeeld.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **ernst van delirium** bij non-ICU patiënten.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

De bibliografiegroep merkt op dat de definitie van delirium varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **verdwijnen van delirium** bij non-ICU patiënten.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

De mortaliteit werd gemeten op studiedag 3 (Agar 2016), binnen een week na het voltooiën van de studie Breitbart 1996, en op dag 30 (Tahir 2010).

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **extrapiramidale symptomen** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 3.3.1.2.2. SGA's versus FGA's

#### **FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients**

Bibliography: Burry 2018,  
including Agar 2016, Grover 2011, Grover 2016, Han 2004, Hu 2004, Lin 2008, Maneeton 2013

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde in totaal 7 studies in uiteenlopende populaties (bijv. patiënten die palliatieve zorg kregen, oudere patiënten) die FGA's met SGA's vergeleken voor delirium bij gehospitaliseerde non-ICU patiënten. De studieduur varieerde tussen 3 dagen en 7 dagen. De bestudeerde SGA's omvatten risperidon, olanzapine en quetiapine. Haloperidol werd bestudeerd als FGA in elke ingesloten studie. Alle studies gebruikten een getitreerd studiegeneesmiddel volgens de respons op de symptomen.

Geen van de geïncludeerde studies beoordeelde de duur van het delirium, het gebruik van fysieke fixatie, de duur van het ziekenhuisverblijf of de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.



Zes studies werden beoordeeld als hoog risico op bias voor onvolledige uitkomstgegevens. Een studie (Hu 2004) had een bijkomend hoog risico op bias voor blindering. Met uitzondering van 1 studie (Agar 2016) hadden alle andere studies een onduidelijk risico op bias in één of meer domeinen.

Richtlijnen voeren aan om antipsychotica alleen te overwegen na het mislukken van niet-farmacologische strategieën bij patiënten met distress. Zoals vermeld door Burry 2018 rapporteerde slechts de helft van het totale aantal teruggevonden studies dat niet-farmacologische strategieën werden gebruikt tijdens de studieperiode en er werden geen details verstrekt over de toegepaste interventies. Daarnaast was het gebruik van rescue therapieën voor agitatie, zoals benzodiazepines, niet consistent gerapporteerd. Het gebruik van fysieke fixatie werd in geen enkele trial gerapporteerd. Het gebruik van chemische en fysieke fixatie als rescue behandeling is een risico om bias te introduceren. Deze methodologische problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Voor de eindpunten ernst en verdwijnen van delirium werden variabele tools gebruikt, verschillende definities of drempels toegepast, en de eindpunten werden op verschillende tijdstippen beoordeeld.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van de **ernst van delirium** bij non-ICU patiënten. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

De bibliografiegroep merkt op dat de definitie van delirium varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van **verdwijnen van delirium** bij non-ICU patiënten. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

De mortaliteit werd gemeten op studiedag 3 (Agar 2016) en binnen een week na opname in de studie (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor **extrapiramidale symptomen** bij non-ICU patiënten behandeld voor delirium. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### 3.3.1.2.3. SGA's versus SGA's

De review van AHRQ 2019 door Neufeld 2019 zocht naar RCT's die SGA's met SGA's vergeleken bij patiënten met delirium. De auteurs vonden 3 RCT's (Grover 2011, Kim 2010, Lee 2005) die SGA's met SGA's vergeleken en die niet gepoold konden worden. Een studie (Kim 2010) vergeleek amisulpride met quetiapine. Amisulpride is door het BCFI als FGA ingedeeld. Geen van deze 3 studies voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor studietype of steekproefgrootte.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*



## 3.3.2. Wat zegt de deskundige?

Enkel de acute ongewenste effecten worden hier besproken.

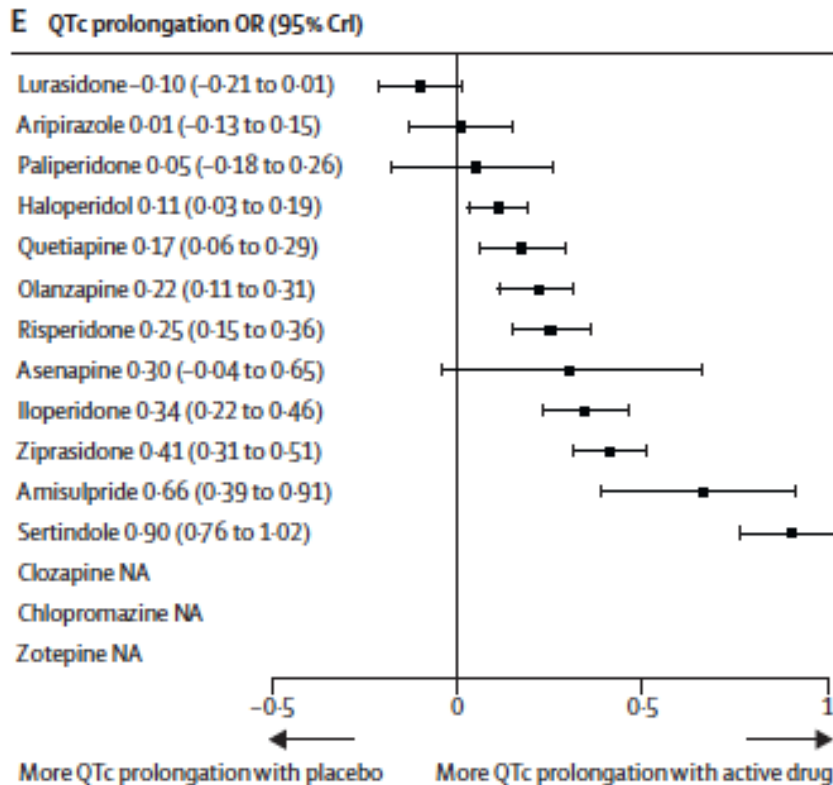
### 3.3.2.1. Constant (Constant 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Acute dystonie met spasmen van de dwarsgestreepte spieren, die soms pijnlijk zijn, is meestal een spoedgeval. Met name spasmen van de strottenhoofdspieren kunnen leiden tot ademnood. Behandeling bestaat uit het verlagen van de dosering van het antipsychoticum of het toevoegen van een anticholinerge corrector.

Acathisie is lichamelijke rusteloosheid, een onvermogen om stil te blijven of stil te zitten. Acathisie wordt gekenmerkt door rusteloze benen, het voortdurend bewegen van de voeten, schommelen, trappelen of het herhaaldelijk veranderen van positie. Het is een pijnlijke ervaring en gaat meestal gepaard met een gevoel van angst. Lichte vormen worden vaak verward met angst, en zware vormen met agitatie gelinkt aan de psychose zelf. Het is belangrijk om het verschil te kennen tussen agitatie en acathisie, want terwijl de dosering van het antipsychoticum bij echte agitatie verhoogd zou moeten worden, zou die bij acathisie net verlaagd moeten worden. Een andere differentiële diagnose is het syndroom van rusteloze benen. Dat doet zich het vaakst voor bij het slapengaan, met slapeloosheid tot gevolg. Antidopaminerge medicatie kan de kans op het syndroom van slapeloze benen of het syndroom van periodiek bewegende ledematen vergroten. Acathisie wordt behandeld door de dosis van het antipsychoticum te verlagen en eventueel een benzodiazepine of bètablokker toe te voegen.

Het maligne neurolepticasyndroom is een zeldzaam en potentieel dodelijk ongewenst effect. Het uit zich door algemene spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel (bleekheid, labiele polsslag en bloeddruk, onregelmatige ademhaling, hyperthermie), leukocytose en een soms massale stijging van creatinekinase (CK). De differentiële diagnose (katatonie, encefalitis, enz.) kan moeilijk zijn. Een maligne neurolepticasyndroom is bij alle antipsychotica beschreven. Dat de mortaliteit van het maligne neurolepticasyndroom in de loop der tijd is gedaald, is het resultaat van een snellere herkenning van het syndroom en een snellere behandeling op intensive care (Pileggi 2016). Bij 16% van de gevallen ontwikkelt het zich binnen 24 uur; bij 66% in de eerste week, en bij alle gevallen doet het zich voor binnen 30 dagen na het starten van het antipsychoticum (Caroff 1988). Gemiddeld verdwijnt het syndroom na stopzetting van het antipsychoticum in 63% van de gevallen na een week en voor bijna alle gevallen maximaal na een maand.

Gewichtstoename bij antipsychotica gebeurt niet alleen door 5-HT<sub>2C</sub>- en H<sub>1</sub>-antagonisme, maar heeft ook betrekking op de perifere systemen. De metabole gevolgen kunnen ernstige ongewenste effecten hebben. Dit komt vooral voor bij clozapine, olanzapine en levomepromazine. Haloperidol, lurasidon (volgens enkele studies) en aripiprazol veroorzaken weinig gewichtstoename. Alle antipsychotica kunnen het QTc-interval verlengen. Tot de groep moleculen die dat het vaakst doen, behoren levomepromazine, sertindol en haloperidol. Aripiprazol kan het QTc-interval verkorten. Leukopenie en agranulocytose kunnen voorkomen bij clozapine, minder vaak bij andere typische en atypische antipsychotica.

**Figuur 8.** Vergelijking van verlenging van het QTc interval door antipsychotica (naar Leucht 2013)

### 3.3.2.2. De Fruyt (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Ongewenste effecten vallen te voorspellen vanuit het farmacodynamisch profiel van de verschillende antipsychotica: bijv. hypotensie, ECG afwijkingen, ritmestoornissen, extrapiramidale symptomen, sedatie.

Algemeen dienen antipsychotica voorzichtig of helemaal niet te worden voorgeschreven bij patiënten met ziekte van Parkinson, Lewy Body dementie en/of verlengd QTc-interval.

Wanneer gebruikt in lage dosis en gedurende korte tijd worden weinig ongewenste effecten gerapporteerd.

### 3.3.3. Wat besluit de jury?

De studies - weliswaar van lage kwaliteit - suggereren dat de ongewenste effecten van antipsychotica toenemen naargelang de gebruiksduur en een hogere dosis. Op korte termijn is er vooral risico op extrapiramidale symptomen en dystonie (bij haloperidol) en QT-verlenging (bij atypische antipsychotica (SGA)). Gezien antipsychotica bij delirium kortdurend moeten worden gebruikt, moet vooral met deze effecten rekening gehouden worden.

Voorzichtigheid met antipsychotica is verder geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie. Haloperidol en risperidon worden dan ontraden, gezien het hoge risico op extrapiramidale effecten. Bij een geschikt bloedbeeld (leukocyten) kan dan eventueel clozapine worden overwogen. De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige die ook het gebruik van antipsychotica in deze gevallen ontraadt. Haloperidol is verder contra-geïndiceerd in combinatie met QT-verlengende geneesmiddelen, en antipsychotica moeten met voorzichtigheid worden aangewend bij mensen met een voorgeschiedenis met een verlengd QT-interval. De jury is akkoord



met de deskundige die ook het gebruik van antipsychotica in deze gevallen ontraadt. Voor kwetsbare ouderen zijn haloperidol of risperidon aangewezen, en clozapine, olanzapine en quetiapine afgeraden.

Deze aanbevelingen worden echter niet ondersteund in de geselecteerde literatuur, al moet opgemerkt worden dat de kwaliteit van deze studies laag tot zeer laag was. Data over de duur van het delirium, de duur van het ziekenhuisverblijf en de kwaliteit van leven ontbreken vandaag, en de gehanteerde eindpunten met betrekking tot ernst en het verdwijnen van een delirium zijn verschillend over studies heen, alsook de definitie van delirium. De studies (nogmaals, van (zeer) lage kwaliteit, en dus mogelijk onbetrouwbaar) kunnen geen verschil aantonen tussen het gebruik van antipsychotica / atypische antipsychotica (SGA) enerzijds en placebo anderzijds in de mortaliteit van behandelde personen met delirium en het voorkomen van extrapiramidale symptomen bij behandelde personen met delirium. Voor de onderlinge vergelijking van verschillende atypische antipsychotica (SGA) werden geen studies van afdoende kwaliteit geselecteerd.

De jury wijst erop dat er noch door de richtlijnen, noch door de deskundige informatie bezorgd is over de combinatie van benzodiazepines en antipsychotica.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 3.4. Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.

### 3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Gezien de vraag niet gesteld werd aan de literatuuronderzoekers bevat de literatuurstudie geen nuttige gegevens.

### 3.4.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Ongewenste effecten vallen te voorspellen vanuit het farmacodynamisch profiel van de verschillende antipsychotica: bijv. hypotensie, ECG afwijkingen, ritmestoornissen, extrapiramidale symptomen, sedatie.



De prevalentie van ongewenste effecten in klinische studies is zeer uiteenlopend en wordt o.a. bepaald door de gebruikte dosissen, de combinatie met andere sederende medicatie en de methodes van inschatting.

Extrapiramidale symptomen worden vooral gerapporteerd bij haloperidol in monotherapie.

### 3.4.3. Wat besluit de jury?

Cf. supra ([3.3.3.](#)), ongewenste effecten van antipsychotica bij delirium. Zoals vermeld bij doeltreffendheid, zijn benzodiazepines meer aangewezen bij agitatie (los van psychiatrische stoornissen). De veiligheid van antipsychotica in de context van agitatie moet in het licht van deze aanbeveling worden bekeken.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 3.5. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van delirium?

### 3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Preferentiële antipsychotische medicatie**

Uit APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019, en NHG 2014 blijkt dat haloperidol de eerstekeuze-antipsychotische medicatie voor delirium is.

Volgens de ervaring van expert opinion vermeldt SIGN 2019 ook het gebruik van risperidon.

NHG 2014 bespreekt verder het mogelijke gebruik van verschillende antipsychotica. Het voorschrift van andere producten dan haloperidol (of eventueel risperidon) voor de behandeling van delirium wordt echter niet aangeraden. Indien nodig blijkt risperidon een veiliger geneesmiddel voor de symptoomcontrole over lange termijn.

Er is geen significant verschil in effect op deliriumscores en extrapiramidale ongewenste effecten tussen haloperidol en olanzapine of risperidon in lage doses haloperidol (< 3 mg/dag). Met hogere doses haloperidol (> 4,5 mg/dag) traden echter frequenter extrapiramidale ongewenste effecten op dan met olanzapine (NHG 2014).

NHG 2014 vermeldt ook dat het Expertise Center for Pharmacotherapy in the Elderly (Ephor) de voorkeur geeft aan haloperidol of risperidon steunend op een literatuurstudie van de therapeutische



waarde (doeltreffendheid, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak) van verschillende antipsychotica bij delirium bij kwetsbare ouderen. Ephor concludeert dat andere antipsychotica, zoals clozapine, olanzapine en quetiapine, uiterst negatief beschouwd werden ten opzichte van het referentiegeneesmiddel haloperidol; deze producten worden daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kwetsbare oudere patiënten.

Voor de behandeling van delirium bij patiënten met Lewy body-dementie of de ziekte van Parkinson zijn haloperidol en risperidon gecontra-indiceerd door het hoge risico op extrapiramidale effecten. NHG 2014 overweegt daarom het gebruik van clozapine (laag risico op extrapiramidale ongewenste effecten) bij patiënten met een geschikte leukocytencontrole gezien het risico op agranulocytose.

### 3.5.1.2. Wat zeggen de studies?

De jury verwijst hiervoor naar punt [3.1.1.2.](#)

### 3.5.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Haloperidol (in een lage dosis en gedurende korte tijd) is hierbij eerste keuze. Mogelijk alternatief is risperidon.

Perorale (druppels of tablet) toediening geniet de voorkeur. Intramusculaire toediening is een alternatief bij zeer ernstig delirium (nood aan snel effect, weigering van perorale inname).

Bij kortdurend gebruik dient de keuze tussen verschillende antipsychotica niet te worden bepaald door het QTc-verlengend potentieel (FMS 2019).

### 3.5.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt de deskundige; haloperidol (in een lage dosis en gedurende korte tijd) is hierbij eerste keuze. Mogelijk alternatief is risperidon.

Perorale (druppels of tablet) toediening geniet de voorkeur. Intramusculaire toediening is een alternatief bij zeer ernstig delirium (nood aan snel effect, weigering van perorale inname).

Bij kortdurend gebruik dient de keuze tussen verschillende antipsychotica niet te worden bepaald door het QTc-verlengend potentieel (FMS 2019).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## 3.6. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van agitatie?

### 3.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Gezien de vraag niet gesteld werd aan de bibliografiegroep bevat de literatuurstudie geen nuttige gegevens.

### 3.6.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Olanzapine, haloperidol plus promethazine of droperidol zijn het meest doeltreffend en veilig.

Gezien het hogere risico op extrapiramidale symptomen is haloperidol in monotherapie tegenaangewezen.

Intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij ernstige agitatie omwille van snellere werking en grotere wetenschappelijke evidentie. Bij minder ernstige agitatie kan perorale toediening worden overwogen. Wetenschappelijke evidentie met betrekking tot doeltreffendheid en keuze van het antipsychoticum is hierbij kleiner.

### 3.6.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de visie van de deskundige; in geval van een farmacotherapeutische behandeling gaat de voorkeur voor agitatie van niet-psychotische / niet-manische aard naar benzodiazepines. Bij overweging van antipsychotica zijn olanzapine, haloperidol in combinatie met promethazine, of droperidol het meest doeltreffend.

Gezien het hogere risico op extrapiramidale symptomen is haloperidol tegenaangewezen.

Intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij ernstige agitatie omwille van snellere werking en grotere wetenschappelijke evidentie. Bij minder ernstige agitatie kan perorale toediening worden overwogen. Wetenschappelijke evidentie met betrekking tot doeltreffendheid en keuze van het antipsychoticum is hierbij kleiner.

De farmacodynamische kenmerken (receptorprofiel) kunnen mee de keuze van het product bepalen.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## Deel 4. Insomnia

### Juryvragen:

1. Doeltreffendheid :
  - a. Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?
  - b. Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?
  - c. Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?
  - d. Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?
2. Veiligheid:
  - a. Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?
  - b. Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?
3. Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?
4. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia?





## 4.1. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?

De richtlijnen en het besluit van de jury maken geen onderscheid tussen de typische en atypische antipsychotica. Vandaar dat de jury één antwoord (en één besluit) formuleert op deze beide vragen en alleen maar de 'studies' en de 'mening van de deskundige' opgesplitst weergeeft.

### 4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Antipsychotica voor insomnia**

Canada 2018: de evidentie ter ondersteuning van de doeltreffendheid van atypische antipsychotica voor insomnia is onvoldoende en van lage kwaliteit. In deze richtlijn worden geen aanbevelingen geformuleerd.

EUR 2017 beveelt antipsychotica niet aan voor de behandeling van insomnia omwille van onvoldoende evidentie van hun werkzaamheid en rekening houdend met hun ongewenste effecten.

WOREL 2018 vermeldt dat er geen plaats is voor antipsychotica, zoals quetiapine, in de indicatie insomnia omwille van hun potentieel ernstige ongewenste effecten.

USA 2016: er werd geen informatie gevonden over antipsychotica, ondanks het feit dat de auteurs vermeldden dat ze hun off-label gebruik in insomnia zouden onderzoeken.

#### 4.1.1.2. Wat zeggen de studies?

##### 4.1.1.2.1. Typische antipsychotica

###### 4.1.1.2.1.1. Haloperidol versus placebo/actieve comparator

De review door Schroeck 2016 die zich concentreert op een oudere populatie, besprak geen enkele studie die haloperidol of enig ander FGA met placebo/actieve comparator vergeleek voor insomnia. (Schroeck 2016)

De bibliografiegroep vond geen andere RCT's die haloperidol met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*



## 4.1.1.2.2. Atypische antipsychotica

### 4.1.1.2.2.1. SGA's versus placebo/actieve comparator voor insomnia

#### **Olanzapine versus placebo/actieve comparator**

De systematische review door Thompson 2016 vond geen studies die olanzapine met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia. (Thompson 2016)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### **Quetiapine versus placebo/actieve comparator**

De systematische review door Thompson 2016 vond een dubbelblinde RCT die quetiapine met placebo vergeleek gedurende 2 weken. Deze studie (n = 16) voldeed niet aan het inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor steekproefgrootte (n > 40 voor elke arm). (Tassniyom 2010)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### **Risperidon versus placebo/actieve comparator**

De systematische review door Thompson 2016 vond geen studies die risperidon met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia. (Thompson 2016)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 4.1.2.1. Typische antipsychotica

In de tekst van de deskundige vindt de jury onderstaande gegevens betreffende het gebruik van typische antipsychotica bij insomnia.

Soms wordt off-label medicatie, waaronder zowel sommige antidepressiva, antihistaminica, anti-convulsiva als antipsychotica voorgeschreven voor de behandeling van chronische insomnia. Redenen voor het gebruik van off-label medicatie eerder dan de geregistreerde slaapmiddelen kunnen onder andere zijn: het vermijden van het gebruik van 'klassieke' hypnotica omwille van bezorgdheid over gewenning/afhankelijkheid en ongewenste effecten; de afwezigheid van goedgekeurde farmaca voor de langdurige behandeling van chronische insomnia (de aanbevolen behandelingsduur met hypnotica bedraagt maximaal enkele weken waar chronische insomnia veeleer maanden/jaren duurt); het voordeel van het gebruik van slechts één medicament met sederende eigenschappen dat tegelijkertijd zorgt voor de behandeling van zowel de psychiatrische of medische ziekte als de comorbide insomnia. Verscheidene van deze off-label farmaca tonen ook een toename van de diepe slaap (slow wave sleep (SWS)), een kenmerk dat niet aanwezig is bij de klassieke hypnotica. Een toename van de SWS wordt geassocieerd met een waarschijnlijk verhoogd herstellend effect van de slaap.

Antipsychotica oefenen hun effecten uit via verschillende neurotransmittersystemen. Hun effecten op de slaap-waakfunctie worden o.a. gerelateerd aan binding aan histaminerge (H), acetylcholinerge (Ach), serotonerge (5-HT), noradrenerge (NA) en dopaminerge (DA) receptoren (Krystal 2010). Deze effecten kunnen het bevorderen van slaap zijn, het bevorderen van de waaktoestand of het wijzigen van de hoeveelheid of de timing van de slaapstadia tijdens de nacht. Eventueel kunnen ook ongewenste effecten, onder de vorm van bijvoorbeeld rusteloze benen (RLS), periodieke beenbewegingen (PLM) of parasomnieën die de slaap kunnen verstoren, optreden. Tabel 8 toont schematisch de receptor-effecten van antipsychotica die een rol spelen in de slaap-waakfunctie.

**Tabel 8.** Farmacologische mechanismen van antipsychotica: effecten op de slaap/waakfunctie (Krystal 2010)

Mechanisme	Slaap-bevorderend	Waak-bevorderend	REM-slaap suppressie	Toename SWS	Toename RLS/PLM
H1-antagonisme	√				
Ach-antagonisme	√		√		
5HT2-antagonisme	√			√	
NA- $\alpha_1$ -antagonisme	√				
NA- $\alpha_2$ -antagonisme		√			
D1/D2-antagonisme	√				√
5HT1A-agonisme		√	√		

Naast de werkingsmechanismen via de receptoren zijn de effecten van antipsychotica op slapen en waken mede afhankelijk van het tijdstip van toediening, de dosering, en farmacokinetische aspecten zoals Tmax, de halfwaardetijd van het farmacon en de gevormde metabolieten. De effecten van antipsychotica op de slaap kunnen in deze therapeutisch dan wel nadelig zijn bijvoorbeeld een sederend farmacon voor het slapengaan kan een positief effect hebben op slaapklachten; echter indien toegediend in de ochtend en/of door de dosering en/of metabolieten en/of de lange halfwaardetijd(en) kan het positieve slaapbevorderende effect geassocieerd met deze medicatie een probleem vormen overdag. Tmax, de gemiddelde tijd die het geneesmiddel nodig heeft om de maximale plasmaconcentratie te bereiken, bepaalt mede het effect op de duur tot het inslapen na de inname van het farmacon (Krystal 2010). Het verhogen van de dosis verhoogt in het algemeen de kans dat het klinisch effect van een farmacon en de duur hiervan zullen verhogen. De dosering kan echter ook mee de grootte van de relatieve receptoreffecten beïnvloeden bijvoorbeeld bij lage dosissen (25 mg) werkt quetiapine vooral als H1-receptor antagonist; bij matige dosissen (50-200 mg) is er een toenemend antagonisme van de serotoninereceptoren; bij hogere dosissen (300 mg en meer) is er een toenemend antagonistisch effect op de dopaminereceptoren. Norquetiapine, de belangrijkste metaboliet van quetiapine, is werkzaam als een partiële 5HT-1A agonist en een noradrenerge heropname inhibitor, wat wordt geassocieerd met een antidepressief en eerder waakbevorderend effect (Montebello 2017).

Sedatieve effecten zijn geassocieerd met zowel sommige typische antipsychotica (FGA) als atypische antipsychotica (SGA) doch de mate van sedatie geïnduceerd door deze farmaca varieert. Bij de FGA worden vooral de laag potente antipsychotica omwille van hun sterk sedatieve eigenschappen als mogelijk positief voor de slaap beschouwd. Bij de SGA worden vooral olanzapine, quetiapine, risperidon en clozapine omwille van hun receptoreffecten als mogelijk gunstig voor de slaap gepositioneerd (Krystal 2010).

Er zijn, voor zover geweten, geen studies die het effect van typische antipsychotica (FGA) bij chronische insomnia (zonder comorbiditeit) evalueren.

Van de richtlijnen vermeldt enkel EUR 2017 het gebruik van FGA: een overzichtstabel van de gebruikte farmaca in Europa voor de behandeling van chronische insomnia vermeldt de volgende antipsychotica: chlorprothixene, levomepromazine, melperone, olanzapine, pipamperon, prothipendyl en quetiapine. Er wordt in de tekst van de richtlijn niet ingegaan op deze specifieke farmaca. Het FGA clothiapine dat in België beschikbaar is en soms wordt gebruikt voor de off-label behandeling van slaapstoornissen wordt niet vermeld in deze overzichtstabel. EUR 2017 vermeldt de afwezigheid van meta-analyses met betrekking tot de efficaciteit van antipsychotica bij insomnia. Er wordt verwezen naar gerelateerde systematische reviews (Monti 2004, Cohrs 2008, Monti 2017, Thompson 2016, Anderson 2014). Monti & Monti (Monti 2004) besluiten in hun review van kleine polysomnografische studies bij gezonde personen en schizofrene patiënten dat haloperidol, thiothixene en flupentixol het in- en doorslapen bij schizofrene patiënten bevorderen. Een lage dosis van deze hoog potente FGA gaf bij gezonde personen geen waarneembare effecten op de slaap; bij de langdurige behandeling van schizofrene



patiënten met hogere dosissen werd wel een verbetering van de slaap vastgesteld met een toename van de totale slaaptijd (TST) en de slaapefficiëntie (SE), en variabel een afname van de inslaaplatentie (SL) en een toename van de REMslaaplatentietijd (Rapid Eye Movement - REM). Cohrs et al. (Cohrs 2008) besluiten in hun review, eveneens gebaseerd op kleine studies met polysomnografisch onderzoek, dat laag potente FGA positieve effecten hebben op de slaap met een toename van de TST en SE, en variabel een toename in de hoeveelheid diepe slaap, bij zowel gezonde personen als schizofrene patiënten. Hoog potente FGA leiden enkel bij langduriger gebruik in hogere dosis bij schizofrene patiënten tot verbetering van de slaap.

Een recente PubMed zoektocht door mezelf, met gebruik van de termen slaap/insomnia en de laag potente FGA die nog ter beschikking zijn in België: levomepromazine (Nozinan<sup>®</sup>), prothipendyl (Dominal<sup>®</sup>), clothiapine (Etumine<sup>®</sup>) en pipamperon (Dipiperon<sup>®</sup>) toonde weinig resultaten. In 1 RCT (Ansoms et al., 1977) werd bij patiënten (n = 40) met depressie meer verbetering van de slaapklachten bij adjuvante behandeling met pipamperon vastgesteld. Een prospectieve studie met levomepromazine (Aukst-Margetic et al., 2004) toonde een verbetering van de slaap en nachtmerries bij PTSD-patiënten (n = 21). In een kleine vergelijkende studie (n = 6) met nagaan van de effecten van het gebruik van zopiclon, flunitrazepam, triazolam en levomepromazine 5 mg op een verschuiving van de slaaperiode toonde ook levomepromazine 5 mg een gunstig effect te hebben op de slaap (Osamu Kanno et al., 1977). Te bemerken is dat de regulier verkrijgbare tabletten Nozinan<sup>®</sup> een veel hogere dosis, namelijk 25 of 100 mg levomepromazine bevatten. Een observationele studie (Grau-Lopez et al., 2017) met o.a. clothiapine dat werd gebruikt voor de behandeling van insomnia bij ontwenning van middelenmisbruik vond eveneens positieve effecten op de slaap.

Samengevat is de literatuur met betrekking tot de effecten op de slaap van FGA zeer beperkt en worden (positieve) effecten op de slaap veelal in de aanwezigheid van psychiatrische problematiek vermeldt.

### 4.1.2.2. Atypische antipsychotica

In de tekst van de deskundige vindt de jury onderstaande gegevens betreffende het gebruik van atypische antipsychotica bij insomnia.

In de eerder vermelde review besluiten Cohrs et al. (Cohrs 2008) verder dat de beschikbare data aangaande de atypische antipsychotica (SGA) clozapine, olanzapine, risperidon en paliperidon een relatief consistent effect op de slaapparameters tonen bij schizofrene patiënten en gezonde subjecten: een toename in TST en SE, en een afname van de wakkere tijd tijdens de nacht (wake after sleep onset (WASO)). Clozapine en olanzapine tonen tevens een positief effect op de SWS. Monti et al. (Monti 2017) besluiten dat polysomnografische studies tonen dat clozapine, olanzapine en quetiapine de TST en/of SE bij gezonde personen verhogen, olanzapine lijkt daarbij tevens de SWS te doen toenemen. Bij schizofrene patiënten bleek toediening van clozapine, olanzapine en paliperidon tot een verbetering van de SL te leiden en een toename van de TST en SE. Met olanzapine en paliperidon was er ook een toename van SWS en REMslaap. Daarentegen leek quetiapine bij de schizofrene patiënten voor verdere slaapverstoring te zorgen met toename van de SL, de WASO en de REMslaaplatentie en een afname van SWS en REMslaap. Er werden geen consistente effecten op de slaap variabelen waargenomen bij behandeling met risperidon. Monti et al. besluiten dat de evidentie de conclusie ondersteunt dat SGA waaronder clozapine, olanzapine en paliperidon klachten van insomnia bij patiënten met schizofrenie kunnen verbeteren.

De richtlijn EUR 2017 verwijst tevens naar de reviews van Thompson et al. (Thompson 2016) en Anderson en Vande Griend (Anderson 2014). Er wordt besloten dat de evidentie voor quetiapine onvoldoende is om het gebruik in de behandeling van insomnia aan te raden in de afwezigheid van



psychiatrische stoornissen, in het bijzonder in het licht van de mogelijke ongewenste effecten (Riemann 2017).

In de systematische review door Thompson et al. (Thompson 2016) werd nagegaan welke wetenschappelijke evidentie er is, op basis van RCT's, voor het toenemend gebruik van SGA voor de behandeling van primaire of comorbide insomnia bij volwassenen. Slechts één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) (n=13) (Tassniyom, 2010) kwam uiteindelijk in aanmerking voor deze evaluatie. In deze studie werd gedurende een periode van 2 weken de behandeling met quetiapine 25 mg versus placebo voor primaire insomnia vergeleken. Een stijging in de subjectieve totale geslapen tijd en een afname in de subjectieve inslaaplatentie werden gevonden tussen de behandelde en de controlegroep, doch deze verschillen waren niet statistisch significant, mogelijk door het kleine aantal patiënten. De studiekwaliteit werd ook als zeer laag beoordeeld omwille van onvolledigheid en risico van bias. Bij primaire insomnia patiënten is er nog één andere studie, niet geblindeerd (n=18) (Wiegand et al., 2008). Hierbij kregen de patiënten initieel 25 mg quetiapine voor het slapen, bij 7 patiënten werd de dosis verhoogd tot 50 mg, bij 1 patiënt tot 75 mg. Naast de subjectieve evaluaties vond ook PSG plaats na 2 en 6 weken. Er was verbetering van de slaapparameters, het meest subjectief, doch ook objectief, na 2 weken en met verdere verbetering na 6 weken. Een bondig overzicht van ook de overige studies die voor inclusie in de review werden overwogen, wordt getoond in tabel 9. Bij verscheidene studies was er de afwezigheid van een controlegroep; en in de placebogecontroleerde RCT's werd het antipsychoticum - steeds quetiapine - gebruikt voor behandeling van een psychiatrische ziekte, niet specifiek voor insomnia.

Anderson en Vande Griend (Anderson 2014) verrichtten literatuuronderzoek met de zoektermen "quetiapine" en "insomnia". Er is een overlap van de door hen beschreven studies met deze in tabel 9. Zij vermelden nog enkele grote RCT's met gunstige effecten op de subjectieve slaap bij patiënten die met quetiapine werden behandeld omwille van psychotische of stemmingsproblematiek. Er worden ook nog enkele kleinere, ongecontroleerde studies vermeld: er is verbetering van de insomniaklachten met quetiapine bij patiënten met borstkanker en insomnia bij gebruik van tamoxifen (n = 6); en bij insomnia bij ontwenning van middelenmisbruik (n = 52).

**Tabel 9.** Studies van atypische antipsychotica bij insomnia (naar Thompson 2016)

Studie auteur	Studie vorm	Aantal / ziekte	Medicatie /dosis	Duur	Resultaten
Tassniyom 2010	double blind RCT	n = 13 primaire insomnia	quetiapine 25mg	2 weken	VAS: slaap +, n.s. TST +, n.s.; SL: + effect, n.s.
Wiegand 2008	open label, single arm	n = 18 primaire insomnia	quetiapine 25 mg – 75 mg	6 weken	PSQI: + PSG: TST +, SL + effect, n.s.
David 2006	open label, flexible dose, single arm	n = 17 PTSD	risperidon gem. 2,3 mg	6 weken	PSQI globaal : +; PSQI ont- wakingen: n.s.
Juri 2005	open label, flexible dose, single arm	n = 14 PD	quetiapine 12,5 – 50 mg gem. 32 mg	12 weken	PSQI globaal: +
Nanda 2009	single blind, flexible dose, single arm	n = 12 AD of dementie	quetiapine 50 – 200 mg gem. 119 mg	8 weken	Actigrafie WASO: - 35min TST: + 81 min
Singer 2011	single blind, flexible dose, single arm	n = 14 AD	quetiapine 25 - 200 mg gem. 116 mg	6 weken	Actigrafie: TST +; WASO ↑, n.s.
Bauer 2013	post hoc, 2 pooled double blind RCT's	n = 919 MDD	quetiapine XR 150 – 300 mg adjuv. AD	6 weken	PSQI globaal: +
Locklear 2013	double blind RCT	n = 338 MDD	quetiapine XR 50 – 300 mg gem. 159 mg	11 weken	PSQI: + effect
Sheehan 2012	open label stabilis., double blind maintenance	n = 771 MDD	quetiapine XR 50 – 300 mg gem. 177mg	12-18 weken; tot 52 weken	Slaap: + effect
Datto 2013	double blind RCT	n = 448 GAD	quetiapine XR 50 – 300 mg gem.168mg	9 weken	PSQI: + effect
Endicott 2012	pooled: 3 RCT's and 1 open label= Sheehan, 2013	n = 2171 GAD	quetiapine XR 50 -150 – 300 mg	8 weken (3 RCT's)	PSQI: + effect
Sheehan 2013	open label stabilis., double blind main- tenance post hoc	n = 432 GAD	quetiapine XR 50 – 300 mg (gem. 163 mg)	12-18 weken; tot 52 weken	PSQI: + effect (n.s.?)

Gebruikte afkortingen: RCT= gerandomiseerde, gecontroleerde studie; stabilis. = stabilisation; PTSD = posttraumatisch traumatische stressstoornis; PD = ziekte van Parkinson; AD = ziekte van Alzheimer; MDD = majeur depressieve stoornis; GAD = gegeneraliseerde angststoornis;

XR = Extended Release;

VAS = Visual Analogue Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index;

PSG = polysomnografie;

SL = inslaaplatentie;

TST = totale geslapen tijd;

WASO = wakkere tijd tijdens de nacht;

+ = gunstig effect, statistisch significant; + n.s. = gunstig effect, niet statistisch significant





Er vonden ook twee, dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde cross-over studies bij gezonde volwassenen plaats waarbij er blootstelling was aan akoestische stimuli tijdens de nacht, wat als model voor insomnia en het aantonen van slaapverbeterende eigenschappen van een farmacon wordt aanvaard. Cohrs et al. (Cohrs 2004) vergeleken bij 14 gezonde mannen de effecten op de slaap met placebo, quetiapine 25 mg en quetiapine 100 mg. Een toename in objectieve polysomnografische parameters (TST, SE, stadium N2 slaap) en een verbetering van de subjectieve slaapkwaliteit werden vastgesteld. Tevens werd een afname in nachtelijke cortisol excretie vastgesteld, dewelke een verminderde activiteit van de HPA-as reflecteert (Cohrs 2004).

Karsten et al. (Karsten 2017) vergeleken in een gelijkaardig opgezette studie bij 19 gezonde personen de effecten van placebo, mirtazapine 7,5 mg (off-label, antidepressivum) en quetiapine 50 mg. Zowel mirtazapine 7,5 mg als quetiapine 50 mg verhoogden de TST met een ½ uur en verminderden het aantal ontwakingen met 35-40% in vergelijking met placebo. Met quetiapine was er een toename van stadium N2 slaap; met mirtazapine was er vooral een toename van stadium N3 slaap. Ook de subjectieve ervaringen waren gunstig: makkelijker inslapen en een betere slaapkwaliteit werden ervaren.

In een recent verschenen open label, follow-up studie (Khaledi-Paveh 2021) werden 40 patiënten met chronische insomnia gedurende een jaar behandeld met quetiapine 25 mg (n = 18) of olanzapine 5 mg (n = 22); er werd besloten tot lange termijn efficaciteit van de beide farmaca, zonder ontwikkeling van tolerantie.

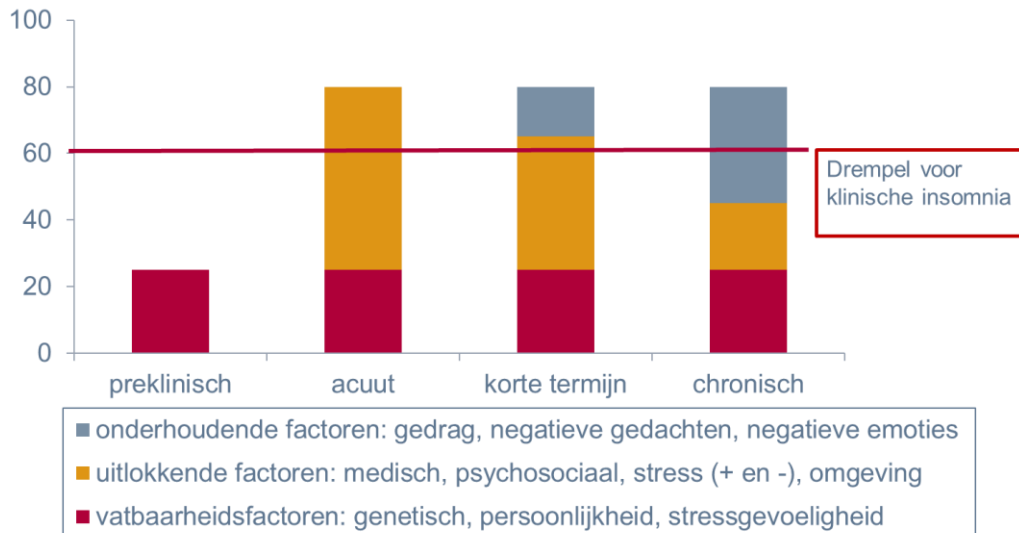
Samengevat zijn de meeste data aangaande de sederende effecten van SGA afkomstig van studies bij patiënten met psychiatrische problematiek. Het gebruik van quetiapine voor de behandeling van insomnia, in de afwezigheid van comorbiditeit, werd in slechts 2 klinische trials van in totaal 31 patiënten geëvalueerd (Tassniyom, RCT, n=13; Wiegand, open label studie, n=18). Hierbij was er zowel de subjectieve ervaring als polysomnografische objectivering van verbeterde slaap. Ook 2 RCT's bij gezonde volwassenen toonden zowel subjectieve als objectieve (PSG) verbetering van de slaap. De evidentie voor de positieve effecten op de slaap van SGA in casu quetiapine bij chronische insomnia blijft aldus zeer beperkt. Er vonden geen studies plaats die quetiapine vergeleken met een geregistreerd hypnoticum (bijvoorbeeld zolpidem).

### 4.1.3. Wat besluit de jury?

Zoals hogerop reeds aangegeven kan de jury uit de voorliggende gegevens (richtlijnen, studies en de mening van de deskundige) alleen maar een gemeenschappelijk antwoord formuleren op deze vragen.

De jury wijst erop, in navolging van de deskundige, dat de ongewenste effecten van onbehandelde chronische insomnia aanzienlijk zijn op verschillende vlakken: verhoogd cardiovasculair risico, kans op ongevallen door cognitieve problemen en vermoeidheid, verhoogd risico op diabetes type II en psychiatrische stoornissen, ...

Het is daarom een essentiële taak van de arts om een effectieve behandeling in te stellen. De meeste evidentie is er voor psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie. Bij chronische insomnia spelen immers onderhoudende factoren vaak een belangrijker rol dan uitlokkende en vatbaarheidsfactoren, cf. figuur 9.

**Figuur 9.** Pathofysiologie van insomnia: 3P- model van Spielman (Van Gastel 2022 (presentatie))

Desalniettemin kunnen bij chronische insomnia hypnotica overwogen worden, zij het voor maximaal 28 dagen, en eventueel ook het off-label gebruik van antidepressiva, antihistaminica en – in allerlaatste instantie, zie ook hieronder – antipsychotica. Een chronische medicamenteuze behandeling kan enkel na een objectivering van de slaapstoornis (waarbij men dus niet enkel afgaat op de klacht van de patiënt).

De richtlijnen bevelen het gebruik van antipsychotica niet aan voor de behandeling van insomnia, en de bibliografiegroep weerhield geen kwaliteitsvolle studies; er is onvoldoende evidentie. De deskundige moet na eigen literatuuronderzoek besluiten dat de literatuur met betrekking tot effecten van typische antipsychotica (FGA) op slaap zeer beperkt is, en dat de (positieve) effecten op slaap veelal in aanwezigheid van psychiatrische problematiek worden vastgesteld.

Desalniettemin kunnen vooral laag potente typische antipsychotica (FGA) en sommige atypische antipsychotica (SGA) een effect hebben op de slaap en slaapkwaliteit, ingevolge hun specifieke werkingsmechanismen (via receptoren). Echter, ook het tijdstip van toediening, de dosering, en farmacokinetische aspecten zoals Tmax, de halfwaardetijd van het farmacon en de gevormde metabolieten, zijn van belang.

De jury stelt vast dat de deskundige de inzet van hoog potente typische antipsychotica (FGA) ontraadt bij insomnia zonder ernstige comorbiditeit - maar uiteraard niet wanneer er ook sprake is van ernstige psychotische/psychiatrische problemen. De jury sluit zich hierbij aan.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

Laag potente typische antipsychotica (FGA) worden in de praktijk vaak gebruikt bij patiënten met ernstige op de voorgrond staande insomnia naast psychiatrische comorbiditeit en/of een (voorgeschiedenis van) middelenmisbruik. De jury volgt de deskundige toch wel als hij stelt dat, indien geen comorbiditeiten, deze middelen, gezien de mogelijke ongewenste effecten, enkel kunnen worden ingezet voor ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere meer conventionele wijze behandelbaar bleek. Er worden dan best zo laag mogelijke dosissen gehanteerd, en een trage optitrering is aangewezen om overmatige sedatie te voorkomen.

*(GRADE C, zwakke aanbeveling)*



## 4.2. Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?

### 4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

### 4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

#### Duur en stopzetting van de behandeling met antipsychotica in het kader van insomnia

Gezien de afwezigheid van aanbeveling voor het gebruik van antipsychotica bij chronische insomnia in de richtlijnen is er vanzelfsprekend geen advies over de duur van deze eventuele behandeling.

Cohrs et al. (Cohrs 2008) beschrijven een belangrijke invloed van stopzetting op de slaapkwaliteit en slaapstructuur. Het onttrekken van een FGA bij schizofrene patiënten, die hiermee een gunstig effect op de slaap ervoeren, wordt gevolgd door een verandering in de slaapstructuur in omgekeerde richting, m.a.w. een afname van de slaapkwaliteit. Abrupte onttrekking van lange termijn gebruik van bijvoorbeeld haloperidol leidde tot een duidelijke afname van de TST, de hoeveelheden SWS en REMslaap, in wisselende mate geassocieerd met een toename in stadium N2 slaap en een verminderde SE. Sommige auteurs vonden deze veranderingen van voorbijgaande aard en zagen dat de slaapmetingen stabiliseerden 2-4 weken na onttrekking, naar niveaus tussen voorafgaand aan de behandeling en de periode van behandeling. Andere auteurs zagen een verdere afname van de slaapkwaliteit tussen 2 à 6 weken na onttrekking en een verband met herval in de psychose werd gelegd (Cohrs 2008).

De duur van de eerder vermelde studies met SGA bij chronische/comorbide insomnia bedroeg veelal slechts enkele weken. In de recent verschenen open label, follow-up studie (Khaledi-Paveh 2021) werden patiënten met chronische insomnia gedurende een jaar behandeld.

In de richtlijn CANADA 2018 (Bjerre 2018) wordt aanbevolen om “antipsychotica te stoppen bij volwassenen met primaire insomnia met gelijk welke behandelingsduur, of met secundaire insomnia waarbij onderliggende comorbiditeiten aangepakt worden; afbouw is niet nodig.” De grootte van de voordelen van stopzetting in termen van cognitie, psychomotorische status, afname van ongewenste effecten van antipsychotica of mortaliteit zijn heden volgens deze richtlijn vooralsnog onduidelijk. Er wordt vermeld dat de meeste studies in dit verband ‘power’ misten om klinisch significante verschillen tussen groepen vast te kunnen stellen. Evidentie voor stopzetting in deze guideline is vooral gericht naar patiënten met gedragsproblemen bij dementie (BPSD) maar wordt geëxtrapoleerd naar patiënten met insomnia zonder belangrijke psychiatrische comorbiditeit. Een kleine studie vond verslechtering van de slaapefficiëntie bij patiënten bij wie de antipsychotica afgebouwd werden. Tevens geeft CANADA 2018 aan dat afbouw niet nodig is bij gebruik van een lage dosis van het antipsychoticum voor de behandeling van insomnia gedurende een korte periode ( $\leq 6$  weken); bij gebruik gedurende een langere periode of bij bezorgdheid over mogelijke ongewenste effecten van onmiddellijk stoppen kan dosisafbouw worden overwogen. Indien afbouw aangewezen is, wordt vermindering tot 75%, 50%, 25% van de originele dosis op wekelijkse of 2-wekelijkse basis geadviseerd waarna stopzetting (Bjerre 2018).



Te bemerken is dat in de CANADA 2018 richtlijn nog de term “secundaire” insomnia wordt gebruikt. Het gebruik van deze term werd in 2005 in een National Institutes of Health statement afgeraden, de term “comorbide” insomnia werd geadviseerd. Het geassocieerd voorkomen van insomnia met talrijke medische en psychiatrische aandoeningen is immers zeer duidelijk, maar er zijn meestal geen gegevens over een eventuele causaliteit. Soms kan insomnia bovendien als een onderhoudende factor voor een andere ziekte bestaan en/of interfereren met de behandeling. Wanneer insomnia prominent aanwezig is, betekent dit meestal ook dat specifieke behandeling aangewezen is. De term “secundaire” insomnia draagt het risico van onvoldoende behandeling. Eens chronische insomnia aanwezig is, is specifieke behandeling veelal aangewezen.

Het omschakelen van een medicamenteuze behandeling met een antipsychoticum voor insomnia naar het oplossen van de slaapproblemen met het toepassen van eenvoudige slaaphygiëne zoals in CANADA 2018 wordt aanbevolen is naar mijn mening te eenvoudig voorgesteld. Het toepassen van slaaphygiëne is bij de meeste patiënten met chronische insomnia reeds langdurig toegepast zonder gunstig effect, of dit zou reeds gebeurd zijn indien de richtlijnen voor behandeling voor chronische insomnia werden gevolgd. De kans op een geslaagde afbouw en stopzetting van een medicamenteuze behandeling voor insomnia lijkt ook groter indien eerst de nodige principes uit de cognitieve gedragstherapie voor insomnia worden toegepast alvorens een farmacon geleidelijk wordt afgebouwd.

Chronische insomnia is een ziekte die veelal persisteert gedurende maanden/jaren en het risico op herval of recidief is reëel. In de dagelijkse praktijk lijkt het mij dat, eens gekozen wordt voor off-label medicatie omwille van de ernstige, langdurige en anderszins onbehandelbare insomnia, men meestal dient uit te gaan van een duur van de behandeling van minstens enkele maanden om te trachten herstel van de slaap en het functioneren overdag te bekomen. Hierna kan, in de best mogelijke omstandigheden (bijvoorbeeld geen bijzondere stressfactoren) en bij blijvende aandacht voor optimale slaap-waak gewoonten getracht worden het farmacon geleidelijk af te bouwen.

Duur en stopzetting van antipsychotica bij insomniastoonis (uitwerking van de slide uit de presentatie van de deskundige)

- Verschillende richtlijnen (USA 2016, EUR 2017, WOREL 2018) geven aan dat er onvoldoende evidentie is voor gebruik van antipsychotica/quetiapine in afwezigheid van psychiatrische stoornissen dus ...
- Wat de atypische antipsychotica (SGA) betreft is er een open label follow-up studie gedurende 1 jaar (Khaledi-Paveh 2021) met 40 patiënten met chronische insomnia, waarvan 22 olanzapine 5 mg en 18 quetiapine 25 mg toegediend kregen: het effect werd behouden en er trad geen tolerantie op.
- Bij onttrekking van typische antipsychotica (FGA) die een positief effect op slaap hadden bij schizofrene patiënten was er een achteruitgang van de slaap: er werd een intermediaire gestabiliseerde status bereikt of er trad een verdere verslechtering/relaps op (Cohrs 2008)

### 4.2.3. Wat besluit de jury?

Gezien het gebruik van antipsychotica bij insomnia off label is en er slechts beperkte evidentie is voor de werkzaamheid (cf. supra), beveelt de jury aan om steeds het stopzetten te overwegen, na monitoring van de effecten en de nadelen van de medicatie. Enerzijds is het feit dat er waarschijnlijk geen tolerantie is voor antipsychotica, geen extra reden voor een versnelde afbouw. Anderzijds is het aannemelijk dat het effect van antipsychotica bij insomnia vaak wordt overschat. Immers, disfunctionele gedachten, gedrag en negatieve emoties hebben een belangrijk aandeel in het uitlokken en onderhouden van chronische insomnia, maar deze kunnen spontaan verbeteren tijdens een periode met betere slaap.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 4.3. Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?

### 4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

EUR 2017 en WOREL 2018: Er werden geen aanbevelingen geformuleerd in deze richtlijnen.

USA 2016: er werd geen informatie gevonden over het stoppen van antipsychotica.

Canada 2018 beveelt aan om antipsychotica te stoppen bij volwassenen met primaire insomnia met gelijk welke behandelingsduur, of met secundaire insomnia waarbij onderliggende comorbiditeiten aangepakt worden; afbouw is niet nodig. Deze aanbeveling steunt op het gebrek aan evidentie voor de werkzaamheid van antipsychotica en hecht grote waarde aan het minimaal klinisch risico van deprescribing en aan het beperken van onrechtmatig gebruik van antipsychotica en hun ongewenste effecten.

Voorgestelde afbouwstrategie:

- Als de patiënt een antipsychoticum gedurende een korte periode heeft genomen (bijv. < 6 weken), stop het gebruik van het antipsychoticum meteen.
- Als de patiënt het antipsychoticum gedurende een langere periode heeft ingenomen, overweeg eerst dosisafbouw vóór stoppen.
- Als ofwel de patiënt ofwel de voorschrijver zich zorgen maken over mogelijke ongewenste effecten van onmiddellijk stoppen, kan afbouw ook overwogen worden.
- Alle patiënten moeten advies krijgen over niet-farmacologische benaderingen van de slaap.

#### 4.3.1.2. Wat zeggen de studies?

##### Stoppen van antipsychotica bij patiënten met insomnia

De bibliografiegroep vond geen RCT's die het stoppen van antipsychotica beoordeelden bij patiënten met insomnia.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 4.3.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Zie [4.2.2.](#)



### 4.3.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt, op basis van de voorstellen van de deskundige, volgende afbouwstrategie voor:

- 1) Als de patiënt een antipsychoticum gedurende een korte periode heeft genomen (bijv. < 6 weken), stop het gebruik van het antipsychoticum meteen.
- 2) Als de patiënt het antipsychoticum gedurende een langere periode heeft ingenomen, overweeg, om rebound effect te vermijden, eerst dosisafbouw vóór stoppen. -25% per 1 of 2 weken.

Alle patiënten moeten ondertussen en blijvend advies krijgen over niet-farmacologische benaderingen van de slaap.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 4.4. Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?

De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.

### 4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Veiligheid van antipsychotica in geval van insomnia**

EUR 2017 en WOREL 2018 beschouwen het risico op potentieel ernstige ongewenste effecten in hun aanbeveling om geen antipsychotica voor insomnia voor te schrijven.

Canada 2018 beschouwt dat antipsychotica doorgaans in een lagere dosis worden genomen voor insomnia dan voor andere indicaties. Het ongewenste effectenprofiel is daarom misschien niet hetzelfde voor insomnia. Er werd echter weinig informatie gevonden over de nadelen van atypische antipsychotica voor insomnia.

#### 4.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.



## 4.4.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### Veiligheid van antipsychotica bij gebruik voor de behandeling van insomnia

CANADA 2018 beoordeelt het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie.

De ongewenste effecten van antipsychotica (metabool syndroom, extrapiramidale symptomen (EPS), QT-verlenging, orthostatische hypotensie, hyperprolactinemie, tardieve dyskinesieën,...) zijn bekend. Sommige ongewenste effecten zijn zeer infrequent doch zeer ernstig wanneer ze plaatsvinden bijv. maligne neuroleptisch syndroom.

De dosis van een antipsychoticum nodig voor de behandeling van chronische insomnia is veelal veel lager dan de dosis voor behandeling van psychosen of andere indicatiestellingen. Echter de literatuur met betrekking tot nadelige effecten van antipsychotica rapporteert in het algemeen over antipsychotica gebruikt bij de hogere dosissen. Een eventuele afname van het risico op ongewenste effecten gezien de veel lagere gehanteerde dosis voor een effect op slapeloosheid is onvoldoende onderzocht.

#### **Quetiapine**

Vooraf het gebruik van het SGA quetiapine als hypnoticum, off-label, lijkt wijd verspreid te zijn. Hierbij is de voorgeschreven dosis veelal veel lager dan de dosis in andere indicaties bijv. bij psychose 600 à 800 mg quetiapine per dag; bij insomnia veelal 25 à 100 mg per dag. Quetiapine en zijn talrijke metabolieten hebben farmacologisch zeer diverse receptoreffecten dewelke mede worden bepaald door de dosis (zie [4.1.2.1.](#)).

De belangrijkste gerapporteerde ongewenste effecten bij een dosis quetiapine van 25 à 100 mg, in de kleine studies van korte duur bij patiënten met insomnia (en comorbide ziekte) en gezonde volwassenen waren een droge mond en enige sufheid in de ochtend. Coe & Hong (2012) rapporteren in hun overzicht waarbij de veiligheid van een lage dosis quetiapine werd nagegaan ook over 2 retrospectieve studies. Een lage dosis quetiapine wordt door hen echter geformuleerd als  $\leq 200$ mg, een gewichtstoename (2 tot 5 kg) werd retrospectief vastgesteld bij inname gedurende +/- één jaar. Tevens verschenen er gevalsbeschrijvingen waarbij quetiapine werd geassocieerd aan rusteloze benen syndroom, akathisie, pneumonie, leverfalen, maligne neuroleptisch syndroom.

Een significante stijging in periodieke beenbewegingen tijdens de slaap werd geobserveerd bij een dosis van quetiapine 100 mg (Cohrs 2004).

Quetiapine heeft ook enige reputatie gekregen als een middel dat misbruikt kan worden. Oraal, intranasaal en intraveneus misbruik wordt vermeld, vooral in forensische populaties, bij chronisch psychiatrische patiënten of bij een voorgeschiedenis van middelenmisbruik (Montebello 2017). Dit risico op misbruik is aldus mogelijk niet te extrapoleren naar de algemene populatie van de patiënten met insomnia.

Als ontwenningssyndroom van antipsychotica/quetiapine worden in de literatuur symptomen beschreven van misselijkheid, slapeloosheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid.





### 4.4.3. Wat besluit de jury?

Indien antipsychotica worden ingesteld bij chronische insomnia, gebeurt dit aan lage dosering. Daardoor zijn de ernstige ongewenste effecten doorgaans afwezig en moeten vooral hang-over, droge mond, gewichtstoename en prolactinestijging worden gemonitord. Mogelijks is de gewichtstoename gedragsmatig geïndiceerd (een door de medicatie uitgelokt hongergevoel installeert nieuwe eetgewoonten) en niet steeds reversibel. De kans op gewenning en misbruik zijn klein.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 4.5. Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?

### 4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

**Therapeutische aanpak van insomnia: andere therapeutische klassen en eerstekeuze-geneesmiddelen**

Antihistaminica, antipsychotica, melatonine en fytotherapie zijn niet aanbevolen voor insomnia (EUR 2017, WOREL 2018). Barbituraten als slaappil worden als verouderd beschouwd in de eerstelijnszorg (WOREL 2018).

Indien nodig bevelen EUR 2017 en WOREL 2018 een farmacologische interventie voor insomnia aan uitsluitend voor kortetermijnbehandeling ( $\leq 4$  weken) en als cognitieve gedragstherapie niet doeltreffend of niet beschikbaar is.

- EUR 2017 en WOREL 2018 stellen benzodiazepines en benzodiazepine receptoragonisten voor als doeltreffende geneesmiddelen tegen insomnia. Geneesmiddelen met een kortere halfwaardetijd krijgen de voorkeur omdat ze minder ongewenste effecten hebben betreffende sedatie 's morgens.
- EUR 2017 stelt voor dat ook sommige sederende antidepressiva gebruikt kunnen worden voor de kortetermijnbehandeling van insomnia, maar de contra-indicaties moeten zorgvuldig beschouwd worden. WOREL 2018 beveelt niettemin aan om antidepressiva (trazodon inbegrepen) voor deze indicatie te vermijden omwille van ongewenste effecten en gebrek aan evidentie.

Er is geen medicatie geïndiceerd als eerstelijnsaanpak van insomnia bij ouderen (WOREL 2018).



## 4.5.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

## 4.5.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### **Gebruik van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia**

De geregistreerde hypnotica, benzodiazepines en BZRA (Benzodiazepine Receptor Agonists), zijn enkel geïndiceerd voor korte termijngebruik gedurende maximaal enkele weken (Riemann 2017, Cloetens 2018). Naast de risico's op ongewenste effecten is de werkzaamheid van benzodiazepines op langere termijn (meer dan enkele weken) niet bewezen. Langdurig gebruik van benzodiazepines kan ook leiden tot een afname van de diepe slaap. Ook voor de BZRA blijft de aanbeveling het gebruik te beperken tot enkele weken. Chronische insomnia is echter een vaak jarenlang aanhoudende ziekte. In de praktijk is er het gebruik van off-label medicatie, waaronder sommige antipsychotica (zie [4.1.2.1.](#)).

Hoog potente FGA worden, gezien hun ongewenste effecten (EPS, anticholinerg, cardiaal, ...) naar mijn mening uitsluitend verwacht ingezet te worden bij ernstige psychotische/psychiatrische problematiek, niet bij insomnia zonder ernstige comorbiditeit. Laag potente FGA worden, omwille van hun sederende eigenschappen, soms breder ingezet. In de klinische praktijk lijken deze vooral nog te worden gebruikt bij patiënten met ernstige op de voorgrond staande insomnia naast psychiatrische comorbiditeit en/of een (voorgeschiedenis van) middelenmisbruik.

Het gebruik van laag potente FGA bij chronische insomnia zonder comorbiditeit dient naar mijn mening, gezien de mogelijke ongewenste effecten, strikt te worden voorbehouden voor ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere meer conventionele wijze behandelbaar bleek. De gehanteerde dosissen zijn dan vanzelfsprekend best zo laag mogelijk en trage optitrering is aangewezen om overmatige sedatie te voorkomen.

De evidentie voor de positieve effecten op de slaap van SGA bij chronische insomnia blijft beperkt. Vooral het gebruik van quetiapine als off-label hypnoticum, in lage dosering, lijkt wijd verspreid te zijn. Een hogere dosis van quetiapine lijkt een verstrend effect op de slaap te kunnen hebben, met toename van de SL en WASO, en afname van de hoeveelheid SWS bij gezonde personen en patiënten met schizofrenie (Monti 2017). Bij een lagere dosis quetiapine toonde de literatuur (Thompson 2016, Anderson 2014, Cohrs 2004, Karsten 2017, Khaledi-Paveh 2021) eerder aanwijzingen voor een positief effect op de slaap, met toename van de TST, in het bijzonder stadium N2 slaap, verbetering van de SE en de subjectief ervaren slaapkwaliteit.

Er is onvoldoende evidentie om te besluiten wat de risico/baten verhouding is bij het gebruik van SGA/quetiapine in lage dosis en op langere termijn, vergeleken met andere slaapmiddelen bij patiënten met chronische insomnia zonder psychiatrische comorbiditeit. Er is meer informatie nodig om de relatieve risico's en voordelen te beoordelen, voorafgaand aan het gebruik van deze farmaca als eerstelijns therapie voor de behandeling van insomnia. Gezien de gekende negatieve effecten van SGA bij de hogere dosissen dient hun eventueel gebruik als onderdeel van de behandeling van insomnia erg te worden beperkt.



### 4.5.3. Wat besluit de jury?

Na psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie, is er een plaats voor hypnotica, zij het voor maximaal 28 dagen.

Off-label gebruik van antidepressiva, antihistaminica, en - in laatste instantie - antipsychotica kunnen overwogen worden, zij het enkel na een objectivering van de slaapstoornis (en niet afgaande op de klacht van de patiënt).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 4.6. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia?

### 4.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

### 4.6.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundige bezorgt hierover geen informatie.

### 4.6.3. Wat besluit de jury?

De jury ontving hierover geen informatie uit de literatuurstudie of van de deskundige, maar de logische toedieningswijze is per os.

*(Geen evidentie, sterke aanbeveling)*



# Deel 5. Veiligheid kinderen en jongeren

## Juryvragen:

1. Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?
2. Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?
3. Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren?





De jury geeft in 5.3. (5.3.1., 5.3.2. en 5.3.3.) een antwoord op de 3 juryvragen. De gegevens uit de literatuurstudie (5.1.) en van de deskundige (5.2.) werden niet opgesplitst volgens de gestelde vragen.

## 5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury stelt vast dat er in de hele literatuurstudie enkel een richtlijn te vinden is rond monitoring bij kinderen.

CAMASA 2011 geeft specifieke informatie over de fysiologische en klinische parameters die gemonitord moeten worden, alsook het tijdschema voor monitoring bij kinderen. Zie monitoring samenvattende tabellen en praktische tool voor metabole monitoring (figuren 6, 7 en 8 (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#))).

- Na het eerste jaar monitoring stelt CAMESA 2011 voor om de laboratoriumtests jaarlijks te herhalen bij stabiele patiënten met een normaal lichamelijk onderzoek, en eerdere normale laboratoriumtests. Lichamelijke onderzoekshandelingen worden tijdens alle opvolgingsraadplegingen uitgevoerd, als onderdeel van routinezorg.
- Gezien de evidentie voor metabole ongewenste effecten bij kinderen behandeld met SGA's, en de langetermijneffecten van deze problemen, vermeldt CAMESA 2011 dat monitoring aangewezen is bij alle kinderen aan wie SGA's voorgeschreven worden.

### 5.1.2. Wat zeggen de studies?

#### 5.1.2.1. Antipsychotica versus controle

<b>AP versus control</b>
--------------------------

Bibliography: Ray 2019; Jeon 2021
-----------------------------------

Een retrospectieve cohortstudie vergeleek het risico op mortaliteit bij kinderen en jongvolwassenen (5-24 jaar) tussen huidig, nieuw gebruik van antipsychotica en het gebruik van controlemedicatie (ADHD medicatie, antidepressiva en stemmingsstabilisatoren).

Aangezien de bibliografiegroep enkel informatie van observationele studies heeft, werd de kwaliteit van evidentie als laag beoordeeld.

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde huidig, nieuw gebruik van antipsychotica tot **meer overlijdens** vergeleken met het gebruik van controlemedicatie. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde huidig, nieuw gebruik van antipsychotica tot **meer onverwachte overlijdens** vergeleken met het gebruik van controlemedicatie. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal overlijdens door letsel of zelfdoding** met nieuw gebruik van antipsychotica vergeleken met het gebruik van controlemedicatie. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



Met de tweede search-update vond de bibliografiegroep 1 retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021). Deze vergeleek periodes met blootstelling aan antipsychotica, waaronder haloperidol, risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, met periodes zonder blootstelling aan antipsychotica, bij kinderen die gediagnosticeerd waren met een psychiatrische aandoening en die nieuwe gebruikers waren van antipsychotica.

Enkele methodologische problemen beperkten het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten: er waren enkel observationele data, en er waren verschillen tussen de resultaten in de tekst van de publicatie in vergelijking met de resultaten die in de figuren werden getoond.

Bij kinderen waren er **meer bewegingsstoornissen** tijdens periodes van blootstelling vergeleken met periodes zonder blootstelling aan antipsychotica. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 5.1.2.2. FGA's versus SGA's

#### FGA versus SGA

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die eerste generatie antipsychotica (FGA's) met tweede generatie antipsychotica (SGA's) vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens, een grote studie zonder blinding, en een eindpunt waarvoor enkel observationele gegevens werden gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden eerste generatie antipsychotica tot **minder gewichtstoename** vergeleken met tweede generatie antipsychotica. *(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** met **kortetermijngebruik** van eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica. *(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** met **langetermijngebruik** van eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in slaperigheid** met eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

#### FGA versus SGA

Bibliography: Chung 2019

De bijgewerkte zoekopdracht (update 1) van de bibliografiegroep resulteerde tot één retrospectieve cohortstudie (Chung 2019) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidon werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.



Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: enkel observationele gegevens werden gevonden en de zeldzaamheid van sommige eindpunten resulteerde in onnauwkeurige resultaten.

Bij kinderen was er **geen verschil** in het **optreden van cardiometabole voorvallen** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA). (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **type 2 diabetes mellitus** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA). (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **hypertensie** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA). (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **dyslipidemie** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA). (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **MACE** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA). (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

<b>Haloperidol versus risperidone</b>
---------------------------------------

Bibliography: Jeon 2021
-------------------------

Met de tweede search-update vond de bibliografiegroep 1 retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021). Deze vergeleek blootstelling aan antipsychotica, waaronder haloperidol, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, met blootstelling aan risperidon, bij kinderen die gediagnosticeerd waren met een psychiatrische aandoening en die nieuwe gebruikers waren van antipsychotica.

Enkele methodologische problemen beperkten het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten: er waren enkel observationele data, en er waren verschillen tussen de resultaten in de tekst van de publicatie in vergelijking met de resultaten die in de figuren werden getoond.

Bij kinderen waren er **meer bewegingsstoornissen** met haloperidol vergeleken met risperidon. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

### 5.1.2.3. FGA's versus placebo

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

### 5.1.2.4. SGA's versus placebo

<b>All SGA versus placebo</b>
-------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Chen 2016, Xing 2017, Chen 2018, Patel 2017
--

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die tweede generatie antipsychotica met placebo vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).





Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de belangrijkste zijn een aantal grotere studies met een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens, en sommige uitkomstgegevens waarvoor alleen (of hoofdzakelijk) observationele gegevens werden gevonden.

Gedetailleerde tabellen met eindpunten van individuele antipsychotica versus placebo zijn terug te vinden in de appendix (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#)).

*De bibliografiegroep heeft onvoldoende gegevens om het risico op mortaliteit te vergelijken met SGA's versus placebo.*

*De bibliografiegroep heeft onvoldoende gegevens om het risico op hartritmestoornissen te vergelijken met SGA's versus placebo.*

*De bibliografiegroep heeft onvoldoende gegevens om het risico op tardieve dyskinesie te vergelijken met SGA's versus placebo.*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer cardiovasculaire voorvallen** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde het langetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer ontwikkeling van diabetes** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verhoogde nuchtere glucose** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer gewichtstoename** vergeleken met placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer toename van de BMI** vergeleken met placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** vergeleken met placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in deelnemers met hyperprolactinemie** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met een verhoogde totaal cholesterol** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met verhoogde triglyceriden** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen leidde kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer extrapiramidale symptomen** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in acathisie** tussen kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6-12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer acathisie** vergeleken met placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in dystonie** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in dystonie** tussen 6 tot 12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer sedatie** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde het kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer slaperigheid** vergeleken met placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in slaperigheid** tussen 6 tot 12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

## 5.1.2.5. SGA's versus SGA's

### 5.1.2.5.1. Aripiprazol versus olanzapine

<b>Aripiprazole versus olanzapine</b>
---------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhaher 2016
--

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die aripiprazol met olanzapine vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor de meest eindpunten werden alleen observationele gegevens gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder gewichtstoename** vergeleken met olanzapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder deelnemers met  $\geq$  7% gewichtstoename** vergeleken met olanzapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI** vergeleken met olanzapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI-z score** vergeleken met olanzapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in acathisie** tussen aripiprazol en olanzapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** tussen aripiprazol en olanzapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.2. Aripiprazol versus paliperidon

<b>Aripiprazole versus paliperidone</b>
---

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)
---------------------------------------

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die aripiprazol met paliperidon vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq$  24 jaar).

*De bibliografiegroep heeft onvoldoende gegevens om het risico op mortaliteit te vergelijken met aripiprazol versus paliperidon.*

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door een onduidelijke allocation concealment in de enige studie die voor deze vergelijking werd gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder gewichtstoename** vergeleken met paliperidon. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI** vergeleken met paliperidon. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq$  7% gewichtstoename** tussen aripiprazol en paliperidon. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder deelnemers met hyperprolactinemie** vergeleken met paliperidon. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen aripiprazol en paliperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen aripiprazol en paliperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met slaperigheid** tussen aripiprazol en paliperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.3. Aripiprazol versus quetiapine

#### Aripiprazole versus quetiapine

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Jensen 2019, Yoon 2016, Pagsberg 2017, Al-Dhaher 2016, Jensen 2018

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die aripiprazol met quetiapine vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot een **korter QTc-interval** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder gewichtstoename** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol vergeleken met quetiapine tot **minder toename van de BMI** in een RCT, en tot **geen verschil in verandering van de BMI** in een observationele studie. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen aripiprazol en quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de systolische bloeddruk** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de diastolische bloeddruk** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van glucose** tussen aripiprazol en quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de totaal cholesterol** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de triglyceriden** vergeleken met quetiapine. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol vergeleken met quetiapine tot **minder acathisie** in een RCT, en tot **geen verschil in acathisie** in een observationele studie. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol vergeleken met quetiapine tot **meer sedatie** in een RCT, en tot **geen verschil in sedatie** in een observationele studie. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

#### 5.1.2.5.4. Aripiprazol versus risperidon

<b>Aripiprazole versus risperidone</b>
--

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Schoemakers 2019, Al-Dhaher 2016
--

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die aripiprazol met risperidon vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor deze vergelijking werden alleen observationele gegevens gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

<b>Aripiprazole versus risperidone</b>
--

Bibliography: Chung 2019
--------------------------

De bijgewerkte zoekopdracht (update 1) van de bibliografiegroep resulteerde tot 1 retrospectieve cohortstudie (Chung 2019) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidon werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.



Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: enkel observationele gegevens werden gevonden en de zeldzaamheid van sommige eindpunten resulteerde in onnauwkeurige resultaten.

Bij kinderen was er geen verschil in het optreden van **cardiometabole voorvallen** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen was er geen verschil voor **type 2 diabetes mellitus** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen was er geen verschil voor **hypertensie** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen was er geen verschil voor **dyslipidemie** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

<b>Aripiprazole versus risperidone</b>
--

Bibliography: Jeon 2021
-------------------------

Met de tweede search-update vond de bibliografiegroep 1 retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021). Deze vergeleek blootstelling aan antipsychotica, waaronder haloperidol, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, met blootstelling aan risperidon, bij kinderen die gediagnosticeerd waren met een psychiatrische aandoening en die nieuwe gebruikers waren van antipsychotica.

Enkele methodologische problemen beperkten het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten: er waren enkel observationele data, en er waren verschillen tussen de resultaten in de tekst van de publicatie in vergelijking met de resultaten die in de figuren werden getoond.

Bij kinderen was er geen verschil voor **bewegingsstoornissen** tussen aripiprazol en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.5. Clozapine versus olanzapine

<b>Clozapine versus olanzapine</b>
------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)
---------------------------------------

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die clozapine met olanzapine vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor deze vergelijking werden hoofdzakelijk observationele gegevens gevonden en een RCT met hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen clozapine en olanzapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)





Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen clozapine en olanzapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met slaperigheid** tussen clozapine en olanzapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.6. Olanzapine versus quetiapine

<b>Olanzapine versus quetiapine</b>
-------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhaher 2016, Alda 2016
---

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die olanzapine met quetiapine vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste eindpunten werden alleen of hoofdzakelijk observationele gegevens gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in QTc-interval** tussen olanzapine en quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen kortermijnbehandeling met olanzapine en quetiapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6-12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer gewichtstoename** vergeleken met quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen kortetermijngebruik van olanzapine en quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen 6-12 maanden behandeling met olanzapine en quetiapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen kortetermijnbehandeling met olanzapine en quetiapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6 tot 12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI** vergeleken met quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)





Bij kinderen en jongvolwassenen leidde >12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI z-score** vergeleken met quetiapine. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen olanzapine en quetiapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen olanzapine of quetiapine. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.7. Olanzapine versus risperidon

<b>Olanzapine versus risperidone</b>
--------------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhafer 2016
--

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die olanzapine met risperidon vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste eindpunten werden alleen of hoofdzakelijk observationele gegevens gevonden.

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in QTc-interval** tussen olanzapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde kortermijnbehandeling met olanzapine tot **meer gewichtstoename** vergeleken met risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen 6 tot 12 maanden behandeling met olanzapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen olanzapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI** vergeleken met risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI z-score** vergeleken met risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met hyperprolactinemie** tussen olanzapine en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met dystonie** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

<b>Olanzapine versus risperidone</b>
--------------------------------------

Bibliography: Chung 2019
--------------------------

De bijgewerkte zoekopdracht (update 1) van de bibliografiegroep resulteerde tot 1 retrospectieve cohortstudie (Chung 2019) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidon werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: enkel observationele gegevens werden gevonden en de zeldzaamheid van sommige eindpunten resulteerde in onnauwkeurige resultaten.

Bij kinderen was er **geen verschil** in het **optreden van cardiometabole voorvallen** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **type 2 diabetes mellitus** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **hypertensie** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **dyslipidemie** tussen olanzapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

<b>Olanzapine versus risperidone</b>
--------------------------------------

Bibliography: Jeon 2021
-------------------------

Met de tweede search-update vond de bibliografiegroep 1 retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021). Deze vergeleek blootstelling aan antipsychotica, waaronder haloperidol, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, met blootstelling aan risperidon, bij kinderen die gediagnosticeerd waren met een psychiatrische aandoening en die nieuwe gebruikers waren van antipsychotica.

Enkele methodologische problemen beperkten het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten: er was enkel observationele data, en er waren verschillen tussen de resultaten in de tekst van de publicatie in vergelijking met de resultaten die in de figuren werden getoond.



Bij kinderen was er geen verschil voor **bewegingsstoornissen** tussen olanzapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

### 5.1.2.5.8. Quetiapine versus risperidon

Quetiapine versus risperidone
-------------------------------

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Biscontri 2017, Al-Dhaher 2016; Jeon 2021
---

Deze AHRQ systematische review en meta-analyse door Pillay 2017 zocht naar alle RCT's en cohortstudies die quetiapine met risperidon vergeleken bij kinderen en adolescenten ( $\leq 24$  jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste eindpunten werden alleen of hoofdzakelijk observationele gegevens gevonden.

Met de tweede search-update vond de bibliografiegroep 1 retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021). Deze vergeleek blootstelling aan antipsychotica, waaronder haloperidol, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, met blootstelling aan risperidon, bij kinderen die gediagnosticeerd waren met een psychiatrische aandoening en die nieuwe gebruikers waren van antipsychotica.

Enkele methodologische problemen beperkten het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten: er was enkel observationele data, en er waren verschillen tussen de resultaten in de tekst van de publicatie in vergelijking met de resultaten die in de figuren werden getoond.

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in QTc-interval** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde quetiapine tot **minder extrapiramidale symptomen** vergeleken met risperidon. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen quetiapine en risperidon. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen quetiapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

<b>Quetiapine versus risperidone</b>
--------------------------------------

Bibliography: Chung 2019
--------------------------

De bijgewerkte zoekopdracht (update 1) van de bibliografiegroep resulteerde tot 1 retrospectieve cohortstudie (Chung 2019) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidon werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: enkel observationele gegevens werden gevonden en de zeldzaamheid van sommige eindpunten resulteerde in onnauwkeurige resultaten.

Bij kinderen was er **geen verschil in het optreden van cardiometabole voorvallen** tussen quetiapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil voor type 2 diabetes mellitus** tussen quetiapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil voor hypertensie** tussen quetiapine en risperidon (SGA). *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil voor dyslipidemie** tussen quetiapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij kinderen was er **geen verschil voor MACE** tussen quetiapine en risperidon. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 5.1.3. Veiligheidsinformatie (bij kinderen) uit andere bronnen (BCFI, Martindale The complete drug reference, 39th edition)

#### Algemene opmerkingen

Dystonie treedt gewoonlijk op binnen de eerste dagen van de behandeling of na dosisverhoging, maar kan ook ontstaan bij het stoppen. Zij is tijdelijk en treedt meestal op bij kinderen en jongvolwassenen. Dystonische reacties kunnen onder controle worden gebracht met anticholinergica zoals biperideen of procyclidine. (Brayfield 2017)



### Antipsychotica van de eerste generatie

- Er zijn weinig fenothiazinen (bijv. prothipendyl) aanbevolen voor gebruik bij kinderen; er was in het bijzonder bezorgdheid over het gebruik van fenothiazinederivaten bij zuigelingen (wiegendood). (Brayfield 2017)
- Haloperidol moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij kinderen en adolescenten aangezien ze een verhoogd risico kunnen hebben op ernstige dystonische reacties. (Brayfield 2017)
- Symptomen van overdosering van haloperidol bij kinderen variëren van de verwachte, zoals slaperigheid, rusteloosheid, confusie, uitgesproken extrapiramidale symptomen en hypothermie, tot onverwachte reacties, zoals bradycardie (mogelijk als gevolg van hypothermie) en een episode van ernstige, uitgestelde hypertensie. (Brayfield 2017)

### Antipsychotica van de tweede generatie

- Gebruik van de atypische antipsychotica aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon werd in verband gebracht met meldingen van casussen van maligne neurolepticasyndroom bij kinderen en adolescenten tussen 11 en 18 jaar; de symptomen waren consistent met die vastgesteld bij volwassenen. (Brayfield 2017)
- Ongewenste effecten zoals verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhoging van prolactineconcentraties kunnen frequenter optreden bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen. (Brayfield 2017)
- Verhoging van de bloeddruk werd gerapporteerd bij kinderen en adolescenten; de bloeddruk moet gemeten worden bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling met quetiapine. (Brayfield 2017)

## 5.2. Wat zegt de deskundige? (Steyaert 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 5.2.1. Commentaren op (de resultaten van) het literatuuronderzoek

**Gedragstoornissen bij verstandelijke beperking ontbreken** (*challenging behaviour or irritability in persons with intellectual disability (US & Continental Europe) / learning disorders (UK)*). Dit is nochtans een frequent off-label gebruik, en in de USA voor sommigen antipsychotica een FDA-indicatie voor de indicatie "irritability in autism spectrum disorder". In Nederland wordt geschat dat 32% van de personen met een matige of ernstige verstandelijke beperking (circa 100.000 Belgen) antipsychotica kregen in 2008 (de Kuijper 2010). Gelijkaardige cijfers komen ook uit de UK, en cijfers tot het dubbele bij minderjarigen met verstandelijke beperking in de USA. De klinische ervaring met deze doelgroep leert dat het in België waarschijnlijk niet heel anders is dan in Nederland of UK. In België wordt de indicatie regelmatig gesteld door de huisarts, al dan niet van een verblijfsvoorziening, en het is bijna altijd de huisarts die de medicatie opvolgt en de vervolgvorschriften maakt. Anderzijds worden RCT's zelden verricht in deze populatie, en een vraag is of de cohortstudies die opgenomen zijn in het verslag deze populatie jongeren en volwassen includeren of niet.

**Convulsies, epilepsie:** bij antipsychotica, in bijzonder clozapine en fenothiazines en eraan verwante antipsychotica als clotiapine, werd in het verleden gewaarschuwd voor een verlaging van de epilepsiedrempel. In de literatuurstudie komt dit onderwerp slechts heel beperkt aan bod. De kwestie is vooral belangrijk bij (minderjarige) personen met een verstandelijke beperking, bij wie epilepsie en gedragstoornissen vaak comorbide zijn, en bij wie off-label behandeling met antipsychotica frequent



is. Het is merkwaardig dat de literatuurreview aan dit punt geen aandacht besteedt. Mogelijks is dat het gevolg van het feit dat er ook heel weinig observatiestudies zijn.

## 5.2.2. Eventueel bijkomende geargumenteerde informatie

**Het literatuuronderzoek heeft de NICE 2013 Upd. 2021 niet meegenomen** over “*Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management*”, dat adviezen over het gebruik van antipsychotica bij jongeren bevat (NICE adviezen 1.3.16 – 1.3.19).

Met betrekking tot gedragsstoornissen bij personen met een verstandelijke beperking bestaat er een NICE Key Therapeutic Topic (KTT) *Psychotropic medicines in people with learning disabilities whose behaviour challenges* NICE/KTT 2017 Upd 2019. Het gebruik van antipsychotica bij deze doelgroep komt herhaaldelijk aan bod in deze KTT. De KTT is wellicht niet meegenomen omdat verstandelijke beperking als thema niet is meegenomen in de literatuurstudie. Jammer, aangezien de doelgroep vaak antipsychotica krijgt. Een andere richtlijn specifiek bedoeld voor instellingsartsen, en waarin het gebruik van antipsychotica bij verstandelijke beperking een topic is: <https://nvavg.nl/voorschrijven-van-psychofarmaca/>.

## 5.2.3. Adviezen over eventuele tegenstrijdigheden tussen de gegevens en de praktijk

Met betrekking tot minderjarigen komt de praktijk qua keuze van middel in grote lijnen overeen met de conclusies van het literatuuronderzoek. De frequentie en duur waarmee in België antipsychotica off-label voorgeschreven worden aan jongeren met en zonder verstandelijke beperkingen aan volwassenen met verstandelijke beperking baart echter zorgen, zeker in het kader van de bevindingen van het literatuuronderzoek t.a.v. ongewenste effecten. Regelmatig worden antipsychotica voorgeschreven alvorens alle therapeutische middelen zijn uitgeput, zoals beschreven in verschillende NICE-richtlijnen (zie hoger).

Regelmatig zien we ook dat antipsychotica worden voorgeschreven aan kinderen van < 6 jaar, voor indicaties zoals insomnia en gedragsstoornissen. Aangezien de research dienaangaande minimaal is, lijkt het ons wenselijk om te waarschuwen tegen deze evolutie.

Nog een signaal dat we in de kliniek menen op te merken is dat clozapine in voorzieningen steeds vaker off-label wordt voorgeschreven aan jongeren en volwassenen met een verstandelijke beperking voor de indicatie “gedragsstoornissen”. In absolute cijfers is dit wellicht niet spectaculair. De evolutie baart echter zorgen als men rekening houdt met het gebrek aan evidentie, de ongewenste effecten van clozapine, en het feit dat de huisartsen van voorzieningen niet altijd over de nodige scholing beschikken om dit op te volgen.

Hopelijk leidt een goede verspreiding van de bevindingen van het Literatuuronderzoek en Consensusvergadering tot de nodige bewustzijnsvorming bij collega’s die off-label antipsychotica voorschrijven.





## 5.2.4. Antwoord op vragen die nog hangende zijn

De vraag “Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren tot 16 jaar?” is niet beantwoord, wellicht om de opstellers van de literatuurstudie deze indicatiestellingen niet zien als de bevoegdheid van eerstelijns artsen. Terecht. Desalniettemin zou het toevoegen van een synopsis van indicaties bij jongeren (en bij personen met een verstandelijke beperking) een meerwaarde kunnen betekenen door een voorzichtiger gebruik en snellere afbouw te stimuleren.

## 5.2.5. Uittreksels uit de door de deskundige aangehaalde literatuur

De jury is van mening dat het interessant is om uittreksels uit de door de deskundige aangehaalde literatuur te vermelden.

### **Revisie NVAVG standaard: voorschrijven van psychofarmaca**

<https://nvavg.nl/wp-content/uploads/2016/12/2016-Voorschrijven-van-psychofarmaca-webversie.pdf> (uittreksels)

*Aanbeveling:* Het gebruik van psychofarmaca bij kinderen en jeugdigen dient uitsluitend op strikte indicatie te gebeuren en chronisch gebruik dient te worden vermeden.

### *Samenwerking met psychiater*

In de regel zal de psychiater de rol vervullen van consulent (adviserend aan de arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) en gedragswetenschapper). Wanneer en of deze consultatie plaatsvindt is afhankelijk van de ervaring van de AVG en de complexiteit van de casus.

Te denken valt aan de volgende, in een niet limitatieve opsomming genoemde, complexe psychiatrische beelden: suïcidaal gedrag, bipolaire stoornissen, ernstige depressie en psychose, niet op standaard behandeling reagerende psychiatrische ziektebeelden, voor start behandeling met clozapine, lithium, etc. Wanneer de keuze valt op medicamenteuze behandeling van psychiatrische problematiek bij kinderen en jeugdigen, wordt consultatie van een kinder- en jeugd psychiater aanbevolen. In het geval van zeer complexe problematiek kan gezamenlijk worden besloten de psychiater een behandelrol te laten vervullen.

### *Psychofarmacagebruik bij kinderen en jeugdigen met een verstandelijke beperking*

Het chronische psychofarmacagebruik door kinderen en jeugdigen, zowel met als zonder een verstandelijke beperking, lijkt eerder toe dan af te nemen. Het gebruik van psychofarmaca is hierbij geassocieerd met diverse factoren, o.a. met het mannelijke geslacht en de aanwezigheid van gedragsproblemen zoals agressie en impulsief gedrag (Doan 2014, Scheifes 2013). Dit is een zorgelijke ontwikkeling gezien het gebrek aan studies wat betreft de effectiviteit en de langetermijngevolgen op gezondheid en ontwikkeling.

Het antipsychoticum risperidon is in enkele studies bij gebruik voor korte termijn effectief gebleken. Het is in Nederland geregistreerd voor kortdurende behandeling (<6 weken) van gedragsproblemen. Bij langdurig gebruik is het risico op bijwerkingen als gewichtstoename groot. Ook de prolactinstijging en daling van geslachtshormonen zijn bijwerkingen met potentieel schadelijke gevolgen op de langere termijn (Roke 2012, Van der Nagel 2011).

Psychofarmaca worden vaak voorgeschreven bij kinderen en jeugdigen met autisme om symptomen als angst en overprikkeling te bestrijden, maar ook hier is geen bewijs voor de effectiviteit op lange





termijn. Op [www.kenniscentrum-kjp.nl](http://www.kenniscentrum-kjp.nl) is informatie te vinden over het gebruik van psychofarmaca bij kinderen en over behandelprotocollen voor diverse aandoeningen. Het gebruik van psychofarmaca bij kinderen en jeugdigen dient gereserveerd te worden tot strikte indicaties.

**Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance (extracts)**

Kendall, T., Hollis, C., Stafford, M., Taylor, C., & Guideline Development Group (2013). Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f150. <https://doi.org/10.1136/bmj.f150>

(vertaling uit het Engels)

*Doorverwijzing door de eerstelijnszorg wegens mogelijke psychose*

Indien een kind of adolescent voorbijgaande of milde psychotische symptomen heeft (zoals mogelijke of kortstondige hallucinaties of waanvoorstellingen) of andere ervaringen die op een mogelijke psychose wijzen, verwijs dan onverwijld door naar een gespecialiseerde geestelijke gezondheidsdienst voor kinderen en adolescenten of naar een vroege interventie dienst voor psychoses (vanaf de leeftijd van 14 jaar). [Gebaseerd op de ervaring en mening van de GDG]

*Behandelingsopties voor symptomen die onvoldoende zijn voor de diagnose van een psychose of schizofrenie*

Indien voorbijgaande of afgezwakte psychosesymptomen of andere veranderingen van de psychische toestand die gepaard gaan met onrust, een blijvende verslechtering van het functioneren of hulpzoekgedrag van het kind of de jongere (of van een van zijn ouders of een mantelzorger) onvoldoende zijn voor een diagnose van psychose of schizofrenie

- overweeg individuele cognitieve gedragstherapie met of zonder gezinstherapie, en
- bied behandelingen aan die worden aanbevolen in de NICE-richtlijn voor personen met een angststoornis, een persoonlijkheidsstoornis, depressie of drugsmisbruik.

Bied geen antipsychotische medicatie aan:

- voor symptomen van psychose of veranderingen van de psychische toestand die onvoldoende zijn voor de diagnose van psychose of schizofrenie, of
- die gericht zijn op het verminderen van het risico op psychose.

*Keuze van antipsychotische medicatie*

Deze keuze moet worden gemaakt door de ouders of mantelzorgers van jonge kinderen, of samen met de jongere en zijn ouders of mantelzorgers, en gezondheidszorgbeoefenaars. Geef informatie die aan de leeftijd is aangepast en bespreek de vermoedelijke positieve effecten en mogelijke bijwerkingen van elk geneesmiddel, op volgende vlakken:

- metabolisch (inclusief gewichtstoename en diabetes)
- extrapiramidaal (inclusief acathisie, dyskinesie en dystonie)
- cardiovasculair (inclusief verlenging van het QT-interval)
- hormonaal (inclusief toename van plasmatische prolactine)
- andere (inclusief onprettige subjectieve gewaarwordingen).

*Hoe moeten orale antipsychotica worden gebruikt*

Alvorens met antipsychotica te starten, dienen de volgende basisonderzoeken te worden uitgevoerd en geregistreerd:

- gewicht en grootte (allebei uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek
- pols- en bloeddruk



- nuchtere bloedglucose, geglyceerd hemoglobinegehalte (HbA1c ), bloedlipidenprofiel en prolactinegehalte
- evaluatie van bewegingsstoornissen
- evaluatie van de nutritionele status, het dieet en het niveau van lichamelijke activiteit.

Controleer en noteer regelmatig en systematisch de volgende elementen tijdens de behandeling, en in het bijzonder tijdens de titratie:

- werkzaamheid, inclusief veranderingen in de symptomen en in gedrag
- ongewenste effecten van de behandeling, rekening houdende met het gedeeltelijk samenvallen van bepaalde bijwerkingen en klinische kenmerken van schizofrenie (bijvoorbeeld tussen acathisie en agitatie of angst)
- het opduiken van bewegingsstoornissen
- gewicht, de eerste zes weken wekelijks, dan na 12 weken, en daarna om de zes maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- grootte, om de zes maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek, om de zes maanden (uitgezet op een centielgrafiek)
- pols- en bloeddruk (uitgezet op een centielgrafiek) na 12 weken en dan om de zes maanden
- nuchtere bloedglucose, HbA1c
- therapietrouw
- lichamelijke gezondheid.

Het team van zorgverleners uit de tweede lijn moet verantwoordelijk blijven voor het toezicht op de lichamelijke gezondheid en de effecten van antipsychotica gedurende minstens de eerste 12 maanden of totdat de toestand is gestabiliseerd. Daarna kan de verantwoordelijkheid voor dit toezicht worden overgedragen aan de eerstelijnszorg in het kader van afspraken omtrent gedeelde zorg.

#### *Lichamelijke gezondheidszorg*

Huisartsen en andere eerstelijns gezondheidszorgwerkers moeten de lichamelijke gezondheid van kinderen en adolescenten met psychose of schizofrenie minstens een keer per jaar controleren, rekening houdende met het feit dat mensen met schizofrenie een hoger risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen dan de algemene bevolking.

## 5.3. Wat besluit de jury?

### 5.3.1. Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?

In het literatuuronderzoek wordt niet ingegaan op de indicaties voor antipsychotica bij kinderen en jongeren. Er moet worden opgemerkt dat er zeer weinig studies over het gebruik van antipsychotica door kinderen en adolescenten zijn die als wetenschappelijk sluitend kunnen worden beschouwd (de evidentie van de meeste studies in het literatuuronderzoek bleek van lage of zeer lage kwaliteit).

Antipsychotica zijn in de adolescentie, met name tijdens en na de puberteit alleen geïndiceerd voor psychose (*expert opinion*), en voor bepaalde gedragsstoornissen bij kinderen met mentale retardatie of autisme (alleen risperidon, *expert opinion*).

De deskundige geeft mee dat volgende indicaties goedgekeurd zijn door de FDA (USA) maar niet door EMA:

- persisterende agressie (zeer storend gedrag naar zichzelf en omgeving)



- prikkelbaarheid bij Autisme Spectrum Stoornis (overprikkeling)
- Gilles de la Tourette syndroom

Het voorschrift moet gebaseerd zijn op een juiste diagnose. Polymedicatie moet ook vermeden worden.

Overdreven en vroegtijdig voorschrijven in de eerste lijn mag niet het gevolg zijn van een gebrek aan toegang tot gespecialiseerde diagnostische en therapeutische zorg (*expert opinion*) en multidisciplinaire samenwerking. Volgens de jury moeten huisartsen en kinderartsen beter worden voorgelicht over de risico's van dit soort medicatie en de mogelijkheden van stopzetting/deprescribing.

Antipsychotica mogen pas worden voorgeschreven nadat andere mogelijke oplossingen zijn toegepast, waaronder psychotherapie (op basis van *expert opinion*).

**Bijzondere aandacht moet worden besteed aan kinderen jonger dan 6 jaar en aan kinderen met een verstandelijke handicap**, die binnen de groep "kinderen en adolescenten" het grootste risico lopen om ernstige reacties te ontwikkelen (*expert opinion*). Vanuit de praktijk wordt vastgesteld dat antipsychotica ook voorgeschreven worden aan kinderen jongeren dan 6 jaar voor insomnia en gedragsstoornissen, in het bijzonder voor kinderen met een verstandelijke beperking. Antipsychotica kunnen hier geen alternatief zijn voor andere therapieën/hulpverlening/ondersteuning/zorg. De jury beveelt eveneens aan toegankelijke en betaalbare / terugbetaalde gespecialiseerde zorg te organiseren om, binnen een aanvaardbare termijn, diagnostiek te kunnen realiseren, zodat de opstart van medicatie, zoals nu vaak gebeurt, niet in de eerste lijn moet plaatsvinden!

## 5.3.2. Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?

Het gebrek aan bewijsmateriaal over zowel sterfterisico's als ongewenste effecten van antipsychotica bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen wordt als zorgwekkend beschouwd en wijst op de noodzaak van grotere voorzichtigheid bij het voorschrijven van antipsychotica aan deze doelgroep.

Psychosen zijn zeer zeldzaam bij kinderen jonger dan 6 jaar. De adolescentie is een delicate periode vanuit het oogpunt van de puberteitsontwikkeling en daarom moet er een bijzonder belang gehecht worden aan seksuele ongewenste effecten.

In het algemeen komen ongewenste effecten zoals toegenomen eetlust, extrapiramidale symptomen en verhoogde prolactinespiegels vaker voor bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

Wat betreft de keuze van de voor te schrijven antipsychotica toont één studie aan dat typische antipsychotica (FGA) minder gewichtstoename veroorzaken dan atypische antipsychotica (SGA) (*GRADE B*), terwijl er geen verschil in het sedatieve effect bij kortdurend gebruik werd waargenomen (*GRADE B*). Toch is grote voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van haloperidol (zie 5.3.3.)

Van de atypische antipsychotica (SGA) lijkt aripiprazol minder gewichtstoename, maar meer sedatie te veroorzaken in vergelijking met quetiapine (*GRADE B*) en paliperidon (*GRADE B*), en waarschijnlijk in vergelijking met olanzapine of risperidon (*GRADE C*).



### 5.3.3. Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren?

Zeer zorgvuldige controle is geboden bij het voorschrijven van antipsychotica aan kinderen en adolescenten, omdat zij de neiging hebben sterker op dit soort medicatie te reageren dan volwassenen (*expert opinion*). Binnen een zorgpad is het belangrijk dat het (idealiter) multidisciplinair team de risico's en monitoring die nodig is, de duurtijd van de behandeling, een voorstel tot correcte afbouw en uitkomstmaten in een concreet plan met tools vastlegt met inbegrip van de verantwoordelijkheden van elke teamlid (*expert opinion*).

Er moet in het bijzonder gekeken worden naar eventuele dystonische reacties in de eerste dagen na inname van het geneesmiddel. Deze reacties zijn meestal van voorbijgaande aard. Dit geldt in het bijzonder voor haloperidol, dat eerder ernstige dystonische reacties veroorzaakt. Bovendien omvatten de symptomen van overdosering met haloperidol bij kinderen en adolescenten ook ongewone reacties zoals bradycardie (mogelijk als gevolg van hypothermie) en episoden van ernstige hypertensie (literatuurstudie ([syntheserapport](#)): Veiligheidsinformatie uit andere bronnen).

Voor atypische antipsychotica (SGA), met name quetiapine, is bloeddrukcontrole vereist vanaf het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling (literatuurstudie ([syntheserapport](#)): Veiligheidsinformatie uit andere bronnen).

Bij het voorschrijven van atypische antipsychotica (SGA) moet ook het gewicht van de patiënt in de gaten gehouden worden. Antipsychotica veroorzaken een neiging tot gewichtstoename in vergelijking met placebo (*GRADE B*) en veroorzaken meer gewichtstoename in vergelijking met typische antipsychotica (FGA) (*GRADE B*). Dit betreft ook het optreden van het maligne neurolepticasyndroom.

Samengevat verwijst de jury naar de NICE-richtlijnen (geciteerd door de deskundige):

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence/full-guideline-pdf-6785647416>

Kendall, T., Hollis, C., Stafford, M., Taylor, C., & Guideline Development Group (2013). Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f150. <https://doi.org/10.1136/bmj.f150>

(vertaling uit het Engels)

*Alvorens met antipsychotica te starten, moeten de volgende basisonderzoeken worden uitgevoerd en geregistreerd:*

- gewicht en grootte (allebei uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek
- pols- en bloeddruk
- nuchtere bloedglucose, geglyceerd hemoglobinegehalte (HbA1c), bloedlipidenprofiel en prolactinegehalte
- evaluatie van bewegingsstoornissen
- evaluatie van de nutritionele status, het dieet en het niveau van lichamelijke activiteit.

*Controleer en noteer regelmatig en systematisch de volgende elementen tijdens de behandeling, en in het bijzonder tijdens de titratie:*

- werkzaamheid, inclusief veranderingen in de symptomen en in gedrag
- ongewenste effecten van de behandeling, rekening houdende met het gedeeltelijk samenvallen van bepaalde ongewenste effecten en klinische kenmerken van schizofrenie (bijvoorbeeld tussen acathisie en agitatie of angst)
- het opduiken van bewegingsstoornissen



- gewicht, de eerste 6 weken wekelijks, dan na 12 weken, en daarna om de 6 maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- grootte, om de zes maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek, om de 6 maanden (uitgezet op een centielgrafiek)
- pols- en bloeddruk (uitgezet op een centielgrafiek) na 12 weken en dan om de 6 maanden
- nuchtere bloedglucose, HbA1c
- therapietrouw
- lichamelijke gezondheid.

Het team van zorgverleners uit de tweede lijn moet verantwoordelijk blijven voor het toezicht op de lichamelijke gezondheid en de effecten van antipsychotica gedurende minstens de eerste 12 maanden of totdat de toestand is gestabiliseerd. Daarna kan de verantwoordelijkheid voor dit toezicht worden overgedragen aan de eerstelijnszorg in het kader van afspraken omtrent gedeelde zorg.

#### *Lichamelijke gezondheidszorg*

Huisartsen en andere eerstelijns gezondheidszorgwerkers moeten de lichamelijke gezondheid van kinderen en adolescenten met psychose of schizofrenie minstens een keer per jaar controleren, rekening houdende met het feit dat mensen met schizofrenie een hoger risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen dan de algemene bevolking.

De jury doet de aanbeveling om in de software automatische alarmen op te nemen die de registratie van relevante parameters bij het voorschrijven van antipsychotica vergemakkelijken.

#### *Opmerking van de jury bij de NICE-richtlijn:*

HbA1c is niet terugbetaald bij niet-diabetes patiënten.



## Deel 6. Monitoring

### Juryvragen:

1. Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische (labo) onderzoeken?
2. Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?
3. Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?





## 6.1. Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische (labo) onderzoeken?

### 6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

*Voor de aanbevelingen of de commentaar over specifieke monitoring of opvolging tijdens de afbouwfase van de antipsychotische behandeling, verwijst de bibliografiegroep naar het onderdeel “5.2 afbouw/stoppen van antipsychotica voor BPSD” of het onderdeel “5.5 Afbouw/stoppen van antipsychotische geneesmiddelen voor insomnia”. (Zie [2.3.1.1.](#) voor BPSD en [4.3.1.1.](#) voor insomnia)*

#### **Opvolging van antipsychotica in de behandeling van BPSD**

APA 2016, AUS 2016, NICE 2018 en IRE 2019 benadrukken het belang van of bevelen een regelmatige herbeoordeling aan van de antipsychotische titratie en/of voortzetting van de behandeling.

- AUS 2016 beveelt aan om de behandeling om de 4 tot 12 weken te herzien.
- NICE 2018 beveelt aan om de antipsychotische behandeling om de 6 weken te herzien.
- APA 2016 formuleerde alleen formele aanbevelingen om de behandeling te herzien wanneer patiënten een klinisch ongewenst effect ondervinden. APA 2016 vermeldt dat in geval van onvoldoende klinische respons de behandeling binnen de 4 weken stopgezet moet worden. Bij een gedeeltelijke respons op de antipsychotische behandeling kan verdere dosistitratie geïndiceerd zijn.
- IRE 2019 vermeldt voor psychotrope stoffen dat de behandeling regelmatig moet worden herzien zonder te vermelden wanneer een eerste evaluatie dient te gebeuren of een specifieke periodiciteit van evaluatie. IRE 2019 stelt desalniettemin om personen met dementie die 2 of meer mislukte pogingen om antipsychotica te stoppen hebben gehad en onderhoudstherapie nodig hebben, minstens om de 6 maand op te volgen.

Meting van BPSD moet worden uitgevoerd aan de hand van tools met sterke psychometrische eigenschappen (AUS 2016). Het gebruik van kwantitatieve maatstaven kan nuttig zijn in het opsporen van longitudinale respons (APA 2016).

De herziening zou de registratie van veranderingen in cognitie en targetsymptomen moeten omvatten, naast de monitoring van ongewenste effecten, waaronder het metabool syndroom (APA 2016, AUS 2016).

APA 2016 beveelt verder een uitgebreid gedocumenteerd behandelingsplan aan voor patiënten met dementie, dat bestaat uit geschikte persoonsgerichte niet-farmacologische en farmacologische interventies, monitoring van fysiologische parameters (bijv. gewicht, bloeddruk), 'point-of-care'testing (op de plaats van verzorging, bijv. glucose vingerprik), laboratoriumtests en andere individuele informatie over behoeften, wensen, voorkeur en waarden om uitgebreide persoonsgerichte zorg te kunnen verstrekken.





### Opvolging van antipsychotica in de behandeling van delirium

NICE 2010: Er werden geen aanbevelingen geformuleerd in deze richtlijn.

SIGN 2019: antipsychotica voorgeschreven voor delirium zouden dagelijks herzien moeten worden en gestopt zodra de klinische situatie dit mogelijk maakt, gewoonlijk binnen de 1 à 2 dagen.

NHG 2014: In crisissituaties haloperidol tot 10 mg/24 uur, beoordeel elk uur of de motorische onrust en/of angst voldoende onder controle zijn. Als het delirium niet verdwijnt, de farmacologische behandeling bijsturen of verder evalueren voor andere onderliggende oorzaken.

### Opvolging van antipsychotica in de behandeling van insomnia

EUR 2017, WOREL 2018, USA 2016, Canada 2018: Er werden in deze richtlijnen geen aanbevelingen geformuleerd.

## 6.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

## 6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Monitoring dient voldoende breed te worden toegepast en start bij een regelmatige en multidisciplinaire medicatie-review, waarbij de indicatiestelling voor het desbetreffende farmacon kritisch in vraag dient gesteld te worden, en een rationale voor het (nog verder) voorschrijven dient teruggevonden worden in het patiëntendossier.

Naast de indicatiestelling dient onze aandacht te gaan naar de monitoring van de duurtijd van voorschrijven, monitoring bij de afbouw/stopzetting, en monitoring van de werking en ongewenste effecten van het product. Naast deze klinische monitoring dienen ook technische parameters te worden opgevolgd.

### 6.1.2.1. Klinische parameters

#### 6.1.2.1.1. Indicatie

Bij voorschrijven van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen, gaat het voornamelijk over off-label indicaties, die vanuit de therapeutische vrijheid van de arts tot de voorschrijfmogelijkheden behoren. Echter, het helder noteren van de rationale van het voorschrijven dient in het medisch dossier te worden opgenomen. We verwijzen naar de volgende publicaties, die goede praktijkvoering bij het off-label voorschrijven in het algemeen proberen aan te moedigen:

- KCE Rapport 252 AS: pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen [Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen | KCE \(fgov.be\)](#)

Vertaling uit het Engels: De therapiekeuze is in de eerste plaats de verantwoordelijkheid van de arts. Het offlabel gebruik van geneesmiddelen valt onder het wettelijk erkende principe van de therapeutische vrijheid. Offlabel gebruik is geoorloofd indien de medicatie wordt voorgeschreven met de zorgvuldigheid, bekwaamheid en voorbedachtzaamheid van een arts in dezelfde



omstandigheden. Om dit te beoordelen speelt de wetenschappelijke basis een belangrijke rol. Voorts moeten de artsen de patiënt hierover vooraf expliciet informeren.

- Studie over het offlabel gebruik van medische producten in de EU [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use .pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf)
- Verklaring over goede praktijken voor offlabel gebruik [https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP\\_Declaration.pdf](https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP_Declaration.pdf)

### 6.1.2.1.2. Duurtijd van voorschrijven

De bibliografiegroep wijst terecht op het belang van het tijdelijk voorschrijven van antipsychotica bij de desbetreffende indicaties, zo ook het voorschrijven van haloperidol bij delier. Het risico op tardieve dyskinesie bij het niet stopzetten van een (eerste generatie) antipsychoticum zoals haloperidol is bij ouderen overigens 6x groter dan bij jongvolwassenen (Kane 1988).

### 6.1.2.1.3. Monitoring bij afbouw en stopzetten

- **Abrupt stopzetten** dient te worden vermeden, tenzij dit nodig is omwille van een medische urgentie. Zo kan het nodig zijn om abrupt clozapine stop te zetten (in kader van agranulocytose). Het gevaar werd reeds door de bibliografiegroep beschreven ('adverse reactions related to withdrawal of antipsychotics – remarks regarding clozapine', i.e. cholinergic rebound & rebound psychosis). Wat niet door de bibliografiegroep werd beschreven is de onttrekkingscatatonie (withdrawal catatonia), wat meestal ontstaat binnen de 2 weken door het abrupt stopzetten van benzodiazepines, maar ook in klinische praktijk wordt gezien en in de literatuur wordt beschreven bij abrupt stopzetten van antipsychotica, in het bijzonder clozapine (Lander 2018).
- **Monitoring bij afbouw:** voorzichtig afbouwen dient deel uit te maken van hoogkwalitatief voorschrijfgedrag. Horowitz et al. (2021) beschreven enkele principes die relevant zijn wanneer vermindering of stopzetting van antipsychotica aan de orde zijn (Horowitz 2021). Ze stellen een hyperbole in plaats van een lineaire vermindering van antipsychotica voor, waardoor de reductie in D2-blokkade minder abrupt is en er minder risico is op herval en/of ontwikkelen van psychotische symptomen (de novo bij off-label gebruik).

### 6.1.2.1.4. Werking (partiële respons/respons/remissie)

Afhankelijk van indicatiestelling dienen er specifieke uitkomstmaten te worden opgevolgd, teneinde te kunnen weten of het antipsychoticum leidt tot een (partiële) respons of remissie.

### 6.1.2.1.5. Ongewenste effecten

Via anamnese en klinisch onderzoek in kaart te brengen. De bibliografietekst vermeldt terecht dat clinici die niet bereid zijn om kinderen (die behandeld worden met antipsychotica) te monitoren voor ongewenste effecten deze producten beter niet voorschrijven. Dit geldt overigens niet enkel voor de doelgroep kinderen, maar voor alle leeftijdsgroepen, en los van de indicatie voor antipsychotica (on én off-label).

- Voor antipsychotica geïnduceerde bewegingsstoornissen (akathisie, dyskinesie, dystonie of parkinsonisme) zijn in functie van het type bewegingsstoornis verschillende schalen voorhanden.
- Voor antipsychotica geïnduceerde metabole ongewenste effecten worden veelal gewicht/BMI, buikomtrek, bloeddruk en gerichte bloednames (cholesterol/triglyceriden/nuchtere glycemie) opgevolgd.



## 6.1.2.2. Technische (labo) onderzoeken

Zie praktijkvoorbeeld tabel 10.

**Tabel 10.** Praktijkvoorbeeld (UPC KU Leuven 2020) van klinisch en technisch op te volgen parameters bij het voorschrijven van antipsychotica. Schema gebaseerd op literatuur en expert opinion (Cahn 2008, De Hert 2011b, De Hert 2011c, De Hert 2009, De Hert 2012, Hasan 2017, Martens 2018, Stroup 2018).

	Baseline	4-8 weken*	12-16 weken*	24-28 weken	jaarlijks	
	Baseline	1 maand	3 maand	6 maand	Jaarlijks	opmerkingen
<b>Anamnese</b>						
Somatische klachten	x	x	x	x	x	Zie Cahn et al. 2008
Sexuele/reproductieve functie + anticonceptie	x				x	
Familiale geschiedenis	x				(x)	Familiaal relevante events?
Rookhabitus	x				x	
<b>Klinisch Onderzoek</b>						
Sedatie	x	x	x	x	x	
Extrapiramidale tekens	x			x	x	
<b>Parameters</b>						
Gewicht/BMI	x	x	x	x	x	
Buikontrek	x	x	x	x	x	Bij ieder contact volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)
Bloeddruk & pols	x	x	x	x	x	
Nuchtere glucose	x		x		x	
Nuchter lipiden profiel (TG, HDL-C, LDL-C, tot Chol)	x		x		x	
Hematologie (RBC; WBC, thrombo)	x	(x)	(x)		(x)	In het bijzonder voor clozapine
Prolactine vooral bij risperidon en amisulpride	x					Op indicatie volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)
Clozapine spiegel						Op indicatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compliance?</li> <li>- Rookstop (spiegel kan verdubbelen)</li> <li>- Behoorlijke dosis met onvoldoende respons: titreren behandeling</li> </ul>
ECG	x				(x)	
EEG	(x)					- Bij eerste psychose als differentiële diagnose - op indicatie - EEG voor en na opstarten clozapine, eventueel bij dosisverhoging indien aanwijzingen voor mogelijke epileptische symptomen
HCG	x				(x)	Op indicatie

\*Bij opstart of titratie



## 6.1.3. Wat besluit de jury?

Vermits het gaat om off label gebruik moet de eerste vraag zijn of deze therapie met antipsychotica effectief moet opgestart worden. Indien, na een correcte klinische evaluatie, toch gestart wordt, wordt er duidelijk weergegeven in het patiëntendossier waarom de keuze tot deze medicamenteuze behandeling werd gemaakt. Men moet ook zeker zijn dat men geen onderliggende pathologie mist, die de klachten en/of de verergering van de symptomen kunnen verklaren.

In functie van de indicatie (dementie, agitatie, delirium, insomnie) wordt er ook al een voorlopige duurtijd bepaald.

Ook aan het afbouwen en finaal stoppen van de medicamenteuze behandeling moet de nodige aandacht besteed worden (bruusk versus geleidelijk aan).

Het effect van de medicamenteuze behandeling moet ook in eerste instantie klinisch opgevolgd worden: partiële dan wel volledige remissie van de symptomen.

Tijdens de medicamenteuze behandeling moet er voldoende aandacht besteed worden aan het optreden van ongewenste effecten, inclusief de verandering in lichaamssamenstelling als via het opvolgen van labowaarden (gedetailleerde oplijsting cf. [tabel 10](#)).

De jury meent ook dat het noodzakelijk is om ook na het stopzetten van de medicatie de patiënt verder op te volgen om te controleren op mogelijke vertraagde effecten.

*(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

## 6.2. Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?

### 6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Monitoring van antipsychotica**

APA 2016: Er werden geen specifieke aanbevelingen ontwikkeld over de timing van laboratoriummonitoring voor personen met dementie behandeld met antipsychotische medicatie.

Steunend op personen met schizofrenie wordt het volgende voorgesteld:

- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS): minstens om de 6 maanden bij geriatrische patiënten (American Psychiatric Association 2004).
- Monitoring van bloeddruk, gewicht, body mass index (BMI), taille-omtrek, nuchtere glucose, nuchter lipidenprofiel, en persoonlijke/familiale voorgeschiedenis: bij aanvang bij personen die antipsychotische medicatie krijgen.
- Persoonlijke/familiale voorgeschiedenis en taille-omtrek jaarlijks.
- Bloeddruk en nuchtere plasmagluucose na 12 weken en jaarlijks.
- Lipidenprofiel na 12 weken en om de 5 jaar.
- Gewicht met berekening van BMI maandelijks gedurende 3 maanden, dan driemaandelijks.
- Monitoring van hemoglobine A1C kan in de plaats van nuchtere glucosespiegel.



Er werd geen andere informatie gevonden van andere richtlijnen over monitoring van antipsychotica voor volwassenen.

CAMASA 2011 geeft specifieke informatie over de fysiologische en klinische parameters die gemonitord moeten worden, alsook het tijdschema voor monitoring bij kinderen. Zie monitoring samenvattende tabellen en praktische tool voor metabole monitoring (figuren 6, 7 en 8 (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#))).

- Na het eerste jaar monitoring stelt CAMESA 2011 voor om de laboratoriumtests jaarlijks te herhalen bij stabiele patiënten met een normaal lichamelijk onderzoek, en eerdere normale laboratoriumtests. Lichamelijke onderzoekshandelingen worden tijdens alle opvolgingsraadplegingen uitgevoerd, als onderdeel van routinezorg.
- Gezien de evidentie voor metabole ongewenste effecten bij kinderen behandeld met SGA's, en de langetermijneffecten van deze problemen, vermeldt CAMESA 2011 dat monitoring aangewezen is bij alle kinderen aan wie SGA's voorgeschreven worden.

### 6.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

### 6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Zie [tabel 10](#).

### 6.2.3. Wat besluit de jury?

De aanbevelingen voor opvolging bij dementie en insomnia zijn afgeleid van deze die gehanteerd worden bij patiënten met schizofrenie. Voor de indicatie dementie op zich bestaan er geen richtlijnen. Gezien het gaat om een zeer kwetsbare populatie, moet de frequentie en de uitgebreidheid van het klinisch onderzoek en technische onderzoeken ook kritisch geëvalueerd worden in functie van de context van de patiënt en zijn mantelzorg. De uitkomsten van deze testen kunnen richtinggevend zijn om de therapie vroegtijdig te stoppen dan wel tot een verdere verhoging van de dosis over te gaan.

Het voorstel van monitoring door de deskundige kan als leidraad dienen voor de reguliere praktijkvoering, maar moet individueel per patiënt, in samenspraak met de mantelzorg bekeken worden naar praktische haalbaarheid.

Zie [tabel 10](#).

Voor kinderen en jongeren raadt de jury aan om jaarlijks de laboratoriumonderzoeken te herhalen wanneer het gaat om stabiele patiënten met een normaal lichamelijk onderzoek en vroegere normale bloedwaarden. Klinisch onderzoek wordt uitgevoerd tijdens de verschillende vervolgonderzoeken, als onderdeel van standaardzorg. Voor meer details: zie punt [5.3.3](#).

De jury is tevens van mening dat bijkomend wetenschappelijk onderzoek nodig is om te bepalen wanneer en hoe frequent de opsporing van QTc-verlenging/elektrocardiogram moet gebeuren.

*(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



## 6.3. Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?

### 6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

AUS 2016 beveelt formeel aan om **zorgverleners op te leiden** omtrent het correct gebruik van medicatie voor gedragscontrole. Zorgverleners moeten de risico's van antipsychotica kunnen beoordelen, vooral bij mensen die uitgedroogd of fysiek ziek kunnen zijn.

Zij moeten op de hoogte zijn van de cardiorespiratoire effecten van antipsychotica, de noodzaak om de dosering naar effecten te titreren en om vitale tekenen te monitoren, het belang om personen die deze medicatie hebben gekregen in de veiligheidshouding te plaatsen, en vertrouwd zijn met en opgeleid voor het gebruik van reanimatie-uitrusting.

NICE 2018 en APA 2016 pleiten ook voor verhoogde psychosociale interventies **waaronder personeelstraining**, geïndividualiseerde interpersoonlijk gebaseerde educatie, ondersteuning voor zorgverleners, en geschikt gebruik van niet-farmacologische methoden die het gebruik van antipsychotische therapieën bij mensen met dementiegerelateerde agitatie blijken te verminderen.

### 6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Bouckaert 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

#### 1) Arts

1. Off label: bespreken met patiënt (en/of wettelijke vertegenwoordiger)(cfr 6.1.2) en noteren in het dossier
2. Psycho-educatie: werking en ongewenste effecten van de antipsychotica bespreken + wijzen op het belang van levensstijl-aspecten zoals voldoende bewegen, niet roken, gezond eten en nastreven van een goed slaappatroon
3. Opvolging van werking en ongewenste effecten
4. Nemen van de parameters
5. Het interpreteren en opvolgen van de resultaten
6. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

#### 2) Verpleegkundige

1. Psycho-educatie (cfr supra)
2. Opvolging van werking en ongewenste effecten
3. Nemen van de parameters
4. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

#### 3) De klinisch farmacoloog

(<https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/organisatie-van-de-gezondheidszorg/kwaliteit-van-zorg/farmaceutische-zorg/klinische#wat>) kan klinici-voorschrijvers bijstaan in het medicatie-review proces om werking en ongewenste effecten beter te kunnen begrijpen. De klinische farmacie beoogt immers “een farmaceutische zorg waarbij de staat en efficiëntie, effectiviteit en veiligheid van de



farmacotherapie naadloos worden verzekerd door een multidisciplinair zorgteam binnen een globaal zorgbeleid". Het is van belang dat de overheid/overheden verder (blijven) investeren in het opleiden en beschikbaar stellen van deze specifieke beroepsgroep.

### 6.3.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij het voorstel van de deskundige over de taken voor verschillende gezondheidszorgberoepen:

#### 1) Arts

1. Off label: bespreken met patiënt (en/of wettelijke vertegenwoordiger) en noteren in het dossier
2. Psycho-educatie: werking en ongewenste effecten van de antipsychotica bespreken + wijzen op het belang van levensstijl-aspecten zoals voldoende bewegen, niet roken, gezond eten en nastreven van een goed slaappatroon
3. Opvolging van werking en ongewenste effecten
4. Nemen van de parameters
5. Het interpreteren en opvolgen van de resultaten
6. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

#### 2) Verpleegkundige

1. Psycho-educatie (cfr supra)
2. Opvolging van werking en ongewenste effecten
3. Nemen van de parameters
4. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

#### 3) De klinisch farmacoloog / apotheker

(<https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/organisatie-van-de-gezondheidszorg/kwaliteit-van-zorg/farmaceutische-zorg/klinische#wat>) kan klinici-voorschrijvers bijstaan in het medicatie-review proces om werking en ongewenste effecten beter te kunnen begrijpen. De klinische farmacie beoogt immers "een farmaceutische zorg waarbij de staat en efficiëntie, effectiviteit en veiligheid van de farmacotherapie naadloos worden verzekerd door een multidisciplinair zorgteam binnen een globaal zorgbeleid". Het is van belang dat de overheid/overheden verder (blijven) investeren in het opleiden en beschikbaar stellen van deze specifieke beroepsgroep

De opvolging van dergelijke behandeling gebeurt best door een arts in multidisciplinaire samenwerking (specialisten, huisartsen, kinderartsen). De arts (of het team) dat de patiënten onder antipsychotica opvolgt, moet over voldoende expertise beschikken (en deze ook onderhouden) om dit in deze patiëntenpopulaties te doen.

Gezien er bij veel van deze patiënten comorbiditeiten en bijhorende polyfarmacie aanwezig zijn, kan de inbreng van een klinisch farmacoloog/apotheker een absolute meerwaarde betekenen.

Zowel in het kader van preventie als van behandeling moet de nodige aandacht besteed worden aan leefstijl: rookstop, gezonde voeding (correcte, niet overdreven, hoeveelheden), voldoende beweging en slaap. Eventueel kan dit digitaal ondersteund worden (*expert opinion*).

De jury meent eveneens dat er voldoende ondersteuning moet zijn voor de niet-professionele zorgverleners/mantelzorgers. Hun inbreng bij de continue monitoring van deze 'patiënten onder antipsychotica' is zeker noodzakelijk.





Tevens moeten er op verpleegafdelingen waar dergelijke patiënten verblijven een voldoende goed opgeleide bestaffing voorzien worden.

En is er nood aan verdere uitbouw van de klinische farmacologie ook buiten de ziekenhuizen.

En moet er verder blijvend ingezet worden op informatisering om zowel de klinische als de biologische opvolging transmuraal te vergemakkelijken.



## Deel 7. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum?

### Juryvragen:

1. Bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)?
2. Bij delirium?
3. Bij agitatie?
4. Bij insomnia?





## 7.1. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum: bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)?

### 7.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Aanpak van patiënten in een thuissituatie en in een woonzorgcentrum voor de behandeling van BPSD**

Er werd geen informatie gevonden over specifieke benaderingen in de APA 2016-richtlijn. De richtlijn van IRE 2019 is van toepassing op alle instellingen die zorg verlenen aan volwassenen met dementie.

AUS 2016 beveelt aan om te verwijzen naar een specialistische dienst voor de aanpak van BPSD wanneer mensen matige tot ernstige symptomen hebben die zichzelf of anderen in gevaar brengen. AUS 2016 stelt een model van aanpak voor, gebaseerd op de ernst van de symptomen. Dit model adviseert de aanpak in woonzorgcentra als dementie gepaard gaat met ernstige BPSD zoals ernstige depressie, ernstige agitatie, psychose of schreeuwen.

NICE 2018 waarschuwt voor het verhoogde risico op delirium bij mensen met dementie die in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Het comité van NICE 2018 heeft specifieke interventies onderzocht om de ziekenhuiszorg voor mensen met dementie te verbeteren. Er werden geen aanbevelingen geformuleerd aangezien geen van de geteste interventies consistente evidentie toonde van voordelen voor de patiënten of de mantelzorgers. Het comité voelt aan dat een geriatrie afdeling doorgaans meer geschikt is dan algemene ziekenhuisafdelingen. Zij zijn het erover eens dat de correcte aanpak erin bestaat om elementen van de beste zorg in de specialistische eenheden te selecteren en die op alle geriatrie eenheden toe te passen.

NICE 2018 benadrukt de noodzaak om:

- Informatie door te geven (zorg en ondersteuningsplannen) tussen de verschillende zorgsettings (thuis, patiënt in ziekenhuis, gemeenschap en woonzorgcentrum);
- Om de noden en wensen van de persoon te herzien (ook alle zorg en ondersteuningsplannen) na elke overgang.

#### 7.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar omtrent dit item.



## 7.1.2. Wat zegt de deskundige?

### 7.1.2.1. Peeters (Peeters 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

#### **Aanpak thuis en in woonzorgcentra** (Girard 2014, CBIP 2015e, Thomas 2005)

De meeste ouderen blijven het liefst zo lang mogelijk thuis wonen. Het lijkt dan ook onontbeerlijk om te onderzoeken of het mogelijk is de zorg thuis te organiseren of te handhaven in aanvaardbare omstandigheden, zowel voor de patiënt als voor zijn/haar mantelzorger(s).

De situaties waarin mantelzorgers van mensen met dementie zich bevinden zijn bijzonder heterogeen, afhankelijk van de aard van de moeilijkheden waarmee zij worden geconfronteerd en de last die zij ervaren. Over het geheel genomen zijn de moeilijkheden van de mantelzorgers niet rechtstreeks gelinkt aan de cognitieve stoornissen van de patiënten, maar aan hun gedragsstoornissen en afhankelijkheid, en de stress veroorzaakt door de gevaren en risico's die men loopt. De kwetsbaarheid van de belangrijkste mantelzorger van een patiënt met dementie die thuis woont is een erkende kwestie. Twee soorten factoren spelen daarin een rol: enerzijds de gevolgen van de ziekte dementie voor de mantelzorger en anderzijds de moeilijkheden die de mantelzorger zelf ondervindt, omdat die soms bejaard is of ziek, met name depressief, en omdat meerdere psychologische factoren zoals angst en schuldgevoelens in de weg staan, of omdat men zijn sociale kring kwijt is.

Ondersteuning van en informatie voor de mantelzorgers is essentieel.

Inzicht in hoe dementie leidt tot de psychomotorische symptomen en hoe er op dit afwijkende gedrag kan worden gereageerd, kan nuttig zijn voor familieleden. Deze psycho-educatie helpt naasten om hun dierbaren de best mogelijke zorg te bieden en om zich beter aan moeilijke situaties aan te passen.

Leren omgaan met stress, die aanzienlijk kan zijn, is essentieel. Psychologische ondersteuning voor mantelzorgers kan op individuele basis gebeuren, of kan in een opleiding of lotgenotengroepen geïntegreerd worden, zoals in sommige geheugenklinieken of specifieke ontmoetingsplaatsen voor mantelzorgers van mensen met dementie wordt aangeboden. Deze externe hulpmiddelen blijken doeltreffender te zijn wanneer zij in een vroeg stadium worden ingevoerd.

Het onderhouden van een goede interpersoonlijke relatie tussen de mantelzorger en diens naaste lijkt daarom de garantie te zijn voor een goede langdurige ondersteuningsrelatie.

Er kunnen ook omgevingsmaatregelen genomen worden. De beste omgeving voor iemand met dementie is een omgeving die hij of zij in een bepaald stadium van de ziekte als veilig en geruststellend ervaart, waar hij of zij de steun en zorg vindt die zijn of haar toestand vereist, waar stressfactoren beperkt zijn en waar hij of zij emotionele steun kan krijgen.

Als de eigen woning niet langer een voldoende veilige omgeving biedt voor de patiënt of zijn/haar mantelzorger, is het vaak beter om de patiënt te verhuizen naar een geschikte instelling dan te behandelen met medicatie.

Als de vastgestelde problemen niet snel op een veilige manier kunnen worden aangepakt, wordt aanbevolen de patiënt op te nemen in een gespecialiseerde afdeling. Het is beter om er niet te lang mee te wachten, om te vermijden dat er overhaast een beroep moet worden gedaan op de eerstehulpdienst, wat voor bijkomende stress zou zorgen.

In een ziekenhuis is een (psycho)geriatrie eenheid meestal geschikter dan algemene ziekenhuisafdelingen. Psychiatrische instellingen zijn soms onvoldoende uitgerust voor een meer specifieke somatische diagnose en behandeling.



In eerste instantie moeten de symptomen zo objectief mogelijk worden beoordeeld met behulp van de geschikte instrumenten. Het meest gebruikte instrument in de klinische praktijk is de Neuropsychiatrische vragenlijst' (Neuropsychiatric Inventory (NPI)). Dat is een inventaris van 12 van de meest voorkomende symptomen bij de ziekte van Alzheimer, maar ook bij andere vormen van dementie, waarin de frequentie en de ernst ervan worden beoordeeld, evenals de last die de mantelzorger of professional ervan ondervindt. Er zijn aangepaste versies voor mantelzorgers (NPI of gereduceerde NPI (NPI-R)) en het zorgteam (NPI-ES), waardoor het geschikt is voor gebruik in de meeste omgevingen. De mantelzorger kan deze beoordeling alleen uitvoeren, en die nadien met een gezondheidswerker bespreken als onderdeel van een zorgrelatie.

De algemene beoordeling moet gestructureerd en gepersonaliseerd zijn. Dat zorgt voor snelle en doeltreffende oplossingen, afhankelijk van de mate van urgentie. In volgorde van prioriteit moeten worden vastgesteld welke urgenties er zijn en welke gevaren er dreigen, gevolgd door somatische en psychiatrische comorbiditeiten en vervolgens predisponerende factoren. Vervolgens wordt de situatie in haar geheel onderzocht.

De noodzaak om anamnestiche en actuele informatie over de patiënt te verzamelen is een integrerend deel van het diagnostische proces en de pretherapeutische beoordeling. Om de overdracht van informatie te bevorderen en zo te voorkomen dat mantelzorgers en gezondheidswerkers er alleen voor staan in geval van problemen, worden 3 beginselen aanbevolen:

- een schriftelijk overzicht van de informatie die in een dossier moet worden verzameld om de traceerbaarheid en de overdracht ervan te vergemakkelijken;
- het is nuttig om iemand aan te wijzen, eventueel een referent, die deze informatie verzamelt en zo de overdracht ervan vergemakkelijkt;
- de verschillende gezondheidswerkers die voor de patiënt verantwoordelijk zijn, moeten informatie uitwisselen en/of bijeenkomen om die te bespreken, en samen een aanpassing van de behandeling bespreken.

Pas na een heldere en geduldige analyse van al deze behoeften kunnen mantelzorgers en gezondheidswerkers, rekening houdend met de wensen van de patiënt, samen met hem of haar bepalen wat de beste plaats is om te wonen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen is elke verandering van omgeving stresserend voor de patiënt en is er gewoonlijk een aanpassingsperiode nodig, die individueel varieert.

BPSD zijn factoren die opname in een instelling versnellen, ongeacht het stadium van de ernst van de cognitieve deterioratie. Het is een stap die niet als mislukking mag worden beschouwd, omdat er geen betere oplossing is. Het doel is om de patiënt een leef- en verzorgingsomgeving te bieden die is aangepast aan zijn of haar verlies van autonomie en die geruststellend en veilig is voor de patiënt en zijn of haar omgeving.

Als dit niet wordt voorbereid en daarentegen overhaast gebeurt in een crisissituatie, kan dit de patiënt extra belasten en net nieuwe / bijkomende psychomotorische problemen uitlokken, waardoor het lijden nog toeneemt. De behandeling mag ook niet onnodig worden uitgesteld, omdat dit de patiënt de kans op revalidatie zou ontnemen. Het maakt integraal deel uit van het zorgplan.

In een woonzorgcentrum is het in de eerste plaats essentieel om te zorgen voor voldoende omkaderend personeel en een aangepaste infrastructuur. Ten tweede moeten gezondheidswerkers in hun opleiding leren hoe ze moeten omgaan met personen met dementie, en hoe ze praktisch en in relatie tot de patiënt moeten handelen in verschillende situaties. Beide elementen vormen de basis voor een respectvolle en menswaardige manier van behandelen. De professionele verzorger leert zich te concentreren op de persoon en niet op de handeling zelf. De opleiding van gezondheidswerkers en hun multidisciplinaire organisatie hebben een positieve invloed op de evolutie van gedragsstoornissen op korte termijn.



Verschillende vormen van ondersteuning kunnen individueel of collectief aangeboden worden. Onder andere cognitieve stimulatie, interventies door evocatie van het verleden, validatietherapieën, lichamelijke interventies en sensorische stimulatie kunnen agitatie verminderen, helaas soms met een duur van effectiviteit die beperkt is tot de tijd van de activiteit.

Farmacologische behandelingen kunnen ook worden toegepast wanneer niet-farmacologische verzorging onvoldoende doeltreffend is, met name wanneer de ernst van de BPSD de patiënt in gevaar brengt, zijn of haar functioneren belemmert of een bedreiging of een belangrijke bron van lijden vormt voor de mensen om hem of haar heen. Het lijkt van belang dat de gezondheidswerkers zowel de indicatie als de beperkingen van deze maatregelen kennen, zodat ze in synergie met niet-medicamenteuze maatregelen kunnen worden gebruikt.

Allesomvattende, persoonsgerichte en interdisciplinaire zorg is niet duurder dan een geïsoleerde behandeling van de verschillende pathologieën. (Thomas 2009)

## 7.1.2.2. De Cock (De Cock 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 7.1.2.2.1. Verschil in aanpak van patiënten met BPSD in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum

In het kader van het verschil in specifieke benadering van personen met BPSD in thuisituatie en in woonzorgcentra kan geen gegeven teruggevonden worden in de APA 2016 richtlijn.

#### 7.1.2.2.1.1. Aanpak in de thuisituatie

De zorg voor personen met een dementie in hun gekende thuisomgeving heeft een gunstig effect op de gedragsproblemen van de persoon met dementie maar heeft tegelijkertijd ook een belastend effect op de mantelzorg als niet professionele zorgverlener.

De APA 2016 expertconclusie geeft enkel aan dat in de thuisituatie vooral personen met dementie worden verzorgd met algemeen een lage NPI-score. We zien ook bij zeer ernstige dementie-stadia dat thuiszorg nog mogelijk blijft onder deze voorwaarde. Vaak zijn gedragsproblemen de aanleiding voor de familie, zorgverleners en huisartsen om patiënten met een lage dosis van een psychofarmaca symptomatisch te behandelen. Op het moment dat de gedragsproblemen ernstiger worden en medicatiecontrole faalt worden de personen met BPSD verwezen naar een gespecialiseerde zorg voor oppuntstelling en medicatie. Op basis van de Cochrane Database Systemic Review uit 2012 (Moniz 2012) kunnen we stellen dat een opvang van de mantelzorg door ondersteuning en opleiding een positieve invloed heeft op de zorgkwaliteit en de draagkracht. Daarnaast vinden zij ook dat de noden van de demente persoon goed gekend moeten zijn. Feast et al stelden echter enkele jaren later dat ook de noden van de mantelzorg op psychologisch vlak, negatieve gevoelens en schaamte moeten opgenomen worden. Indien de mantelzorg de gedragsveranderingen van de persoon met dementie beter kan plaatsen, is er ook ander houding merkbaar om de gedragsstoornissen als een pertinente last te benoemen. Hierbij moet de mantelzorg duidelijk de rol krijgen die zij aan kunnen, waar zij in de loop van het ziekteproces mee groeien en nieuwe wijzen van communicatie en daginvulling kunnen aan instellen. (Feast 2016)

#### 7.1.2.2.1.2. Aanpak in de woonzorgcentra

Het verschil met een woonzorgcentrum is dat er in de specialiseerde afdelingen een hoger aantal personen met een gedragsproblematiek verblijven. Hiervoor wordt vaak de huisarts ingeschakeld om ter plaatse of via een ambulante gespecialiseerd advies de gedragsproblematiek te gaan behandelen. Echter bij zware BPSD kenmerken is ook daar de zorg te zwaar. Hierdoor kan het gebruik van



antipsychotica stijgen. Nederlands onderzoek naar de georganiseerde aanpak van reductie van psychofarmaca-gebruik in de PROPER I en II studie kon recent (Smeets 2020) geen gunstig resultaat van hun aanpak rapporteren. Onderzoek in Australië (Roe 2020) in 2020 naar de bewustwording en educatie van zorgpersoneel waarbij ook hier de zorgnoden van de persoon met dementie centraal staan, wint meer en meer terrein. In de AUS 2016 (Laver 2016) Australische richtlijn wordt een advies geformuleerd om bij ernstige gedragsproblemen steeds een specialist te raadplegen. De woonzorgcentra worden geadviseerd om personen met ernstige BPSD symptomen te verwijzen voor specialistische therapie bij ernstige depressie, ernstige agitatie, psychose of roepen.

In de woonzorgcentra kan door het introduceren van opleiding en training van de zorgverleners meer overgeschakeld worden naar niet-farmacologische benaderingen al dan niet in combinatie met medicatie. Overplaatsing naar een specialistische dienst is enkel nodig indien er een tendens naar meervoudige medicamenteuze psychotrope therapie aanwezig is. Er wordt wel gesteld dat een opname in een geriatrische afdeling in een ziekenhuis de voorkeur verdient om dit probleem op te vangen.

Echter de overplaatsing naar een ziekenhuis kan extra risico op verwardheid en delier veroorzaken.

#### 7.1.2.2.1.3. Verslaglegging en communicatie als pijler in het welslagen van Co-management aanpak

Het slagen van een behandeling en opvolging van de persoon met BPSD wordt verbonden aan een goede communicatie tussen de chronische zorgsetting (thuiszorg of WZC) en de adviesdienst door middel van standaard briefing afspraken, documentatie en verslag en eventueel gekoppelde medische dossiervoering. Dit is zowel belangrijk in de thuisituatie als in de woonzorgcentrum-omgeving. In dit kader is ook het overleg rond vroegtijdige zorgplanning van het hoogste belang.

### 7.1.3. Wat besluit de jury?

Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten met dementie best zo lang mogelijk thuis opgevangen worden. Dit zou een gunstig effect hebben op het verloop van de ziekte maar vormt tegelijk een belasting voor de mantelzorger. Patiënten met minder storende BPSD en dus met een lage Neuropsychiatric Inventory (NPI) score – wat ook de ernst van de dementie is – zouden eerder geschikt zijn voor een verblijf in de thuisituatie. Opvang, ondersteuning en opleiding van de mantelzorger zou een positieve invloed hebben op draagkracht en kwaliteit van de zorg voor de patiënt.

Indien de opvang thuis te moeilijk wordt, verdient een opname in een gespecialiseerde instelling zoals Woonzorgcentra (WZC) de voorkeur boven een escalerende medicamenteuze behandeling. Adequate opleiding van personeel in WZC lijkt essentieel in de aanpak van patiënten met dementie en BPSD, dit met het oog op niet-farmacologische ondersteuning al dan niet in combinatie met medicatie.

Een externe liaison samenwerking met een gespecialiseerde geriatrische/psychiatrische dienst kan een meerwaarde zijn en kan belastende handelingen voor de patiënt vermijden; dit in de vorm van teleconsult, dagziekenhuis, specialistisch consult ter plaatse.

Bij communicatie tussen de verschillende zorgverleners is een gedocumenteerd patiëntendossier essentieel. Met betrekking tot het gebruik van antipsychotica is informatie over potentiële ongewenste effecten relevant. Scoring met gevalideerde schalen kan behulpzaam zijn. Bij interpretatie hiervan moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt. Vroegtijdige zorgplanning is hier een essentieel onderdeel.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## 7.2. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij delirium?

### 7.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NHG 2014 stelt voor om te verwijzen naar een (niet-psychiatrisch) ziekenhuis in geval van:

- onvoldoende onderzoek, behandelings- en zorgmogelijkheden of veiligheid in de thuissituatie;
- onvoldoende effect van de ingestelde behandeling of de nood om het medicatieplan langer dan een week voort te zetten;
- patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie.

NHG 2014 waarschuwt voor een belangrijke valkuil waarbij patiënten naar psychiatrische instellingen worden verwezen die dikwijls onvoldoende uitgerust zijn voor de geschikte somatische diagnosestelling en behandeling.

Een geriatrisch algemeen ziekenhuis is een veilige omgeving, met zowel goede somatische zorg als aandacht voor de behandeling van delirium.

Bij ziekenhuisopname adviseren SIGN 2019 en NHG 2014 om het dossier van de patiënt te coderen en duidelijk de nadruk te leggen op episodes van delirium (verhoogd risico op heropname).

Na ontslag uit het ziekenhuis adviseert SIGN 2019:

- dat delirium vermeld moet worden in de ontslagbrief voor het eerstelijnszorgteam.
- dat patiënten opnieuw onderzocht moeten worden door het eerstelijnszorgteam.

Zowel SIGN 2019 als NHG 2014 benadrukken het belang om correct contact te onderhouden met de patiënt, familie/mantelzorgers en zorgverleners over de ontslagregelingen.

NHG 2014 stelt duidelijk dat het na ontslag de bedoeling is om een voorgeschreven antipsychoticum zo snel mogelijk af te bouwen.

NHG 2014 maant ook aan tot voorzichtigheid bij gebruik van de intraveneuze toediening van haloperidol in de thuissituatie.

#### 7.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar omtrent dit item.



## 7.2.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

De aanpak van delirium in de thuisituatie of woonzorgcentrum lijkt vooral te worden bepaald door de ernst van het delirium (met bijhorende distress) en de onderliggende oorzaak. Ook de zorgomgeving en de mate waarin andere interventies kunnen aangeboden worden spelen een grote rol.

## 7.2.3. Wat besluit de jury?

De aanpak van delirium in de thuisituatie of woonzorgcentrum lijkt vooral te worden bepaald door de ernst van het delirium (met bijhorende distress) en de onderliggende oorzaak. Ook de zorgomgeving en de mate waarin andere interventies kunnen aangeboden worden spelen een grote rol. Gebruik van deze mogelijkheden zowel in de thuisituatie als in woonzorgcentra is afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

# 7.3. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij agitatie?

## 7.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens omtrent dit item.

## 7.3.2. Wat zegt de deskundige? (De Fruyt 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Het gebruik van antipsychotica bij ernstige agitatie heeft geen plaats in de thuisituatie. Gebruik hiervan in woonzorgcentra is afhankelijk van de beschikbaarheid van verpleegkundige en medische opvolging.

## 7.3.3. Wat besluit de jury?

Het gebruik van antipsychotica bij ernstige agitatie heeft geen plaats in de thuisituatie. Gebruik hiervan in woonzorgcentra is afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 7.4. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij insomnie?

### 7.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Er werd geen informatie gevonden over specifieke benaderingen van de patiënten in EUR 2017, WOREL 2018 of USA 2016.

#### 7.4.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar omtrent dit item.

### 7.4.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gastel 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Er werd geen informatie gevonden over specifieke benaderingen van deze patiënten in de richtlijnen EUR 2017, WOREL 2018 en USA 2016.

Er zijn geen aparte analyses van efficaciteit bij oudere volwassenen. Farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van talrijke farmaca verschillen tussen jongeren en ouderen, en lagere doseringen zijn vaak noodzakelijk.

CANADA 2018 beoordeelt het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie. De auteurs vermelden als potentiële risico's van het gebruik van antipsychotica bij de oudere populatie toegenomen risico van overlijden, cerebrovasculaire accidenten, extrapiramidale symptomen, gangstoornissen en valaccidenten, somnolentie, oedeem, urineweginfecties, gewichtstoename en diabetes.

### 7.4.3. Wat besluit de jury?

Zowel in een woonzorgcentrum als in de thuissituatie is het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie. Niet-gebruik hiervan in de thuissituatie en in de woonzorgcentra is spijtig genoeg afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

# Algemeen besluit



**In het algemeen** geldt dat:

- de evidentie voor het effect van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen klein is, en dat er mogelijk nadelen zijn verbonden aan het gebruik van deze middelen buiten indicatie.
- het off-label gebruik van antipsychotica pas kan na een grondige analyse van het toestandsbeeld van de patiënt. Naast het toestandsbeeld van de patiënt moet er ook rekening gehouden worden met de verwachtingen van de omgeving. Vaak is er van daaruit druk om snel tot een farmacologische interventie te komen. Welk diagnostisch concept is van toepassing, wat verstaat de behandelaar onder dit concept? En welke onderliggende oorzaken kunnen er worden geïdentificeerd? zijn eveneens belangrijke te stellen vragen.
- er bij de behandeling van de klachten bij voorkeur wordt gefocust op de behandeling van de onderliggende oorzaken, eerder dan dat er gewerkt wordt op het symptoom/syndroom. Waar mogelijk wordt gekozen voor niet-medicamenteuze interventies. Daarbij wordt steeds gestreefd naar de veiligheid van de patiënt, zijn omgeving, de mantelzorger en de behandelaar (in die volgorde).
- het gebruik van antipsychotica pas overwogen kan worden als er geen andere mogelijkheid is. Het ingestelde product wordt idealiter gekozen in functie van de vooropgestelde behandelingsdoelstelling, eventuele comorbiditeiten, veiligheidsaspecten en de farmacologische en farmacokinetische eigenschappen van de producten. Het is belangrijk dat een behandelaar goed op de hoogte is van deze eigenschappen.
- het gebruik van antipsychotica bij de in de consensusvergadering besproken klachten beperkt moet worden in de tijd – zo kort mogelijk – en de effecten moeten gemonitord worden bij de patiënt (subjectief en objectief) en de mantelzorger. Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de eventuele ongewenste effecten. Behandelaars moeten afbouw of stop overwegen bij onvoldoende doeltreffendheid van de ingestelde antipsychotica.
- De jury betreurt dat antipsychotica vaak gebruikt worden in situaties waar geen aangepaste hulpverlening (te weinig ‘handen aan het bed’) of infrastructuur aanwezig is. Spijtig genoeg zijn antipsychotica dan soms een laatste redmiddel om een toestand in een thuissituatie of een instelling haalbaar te maken. De maatschappij schiet hierin tekort. De jury meent dat in deze discussie niet alleen naar de voorschrijver mag gekeken worden en dat het probleem zowel op het micro- als op het meso- en macroniveau multidisciplinair moet aangepakt worden.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **BPSD** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Bij ouderen is er weinig bewijs voor het gebruik van antipsychotica. Zij kunnen overwogen worden in de behandeling van matige of ernstige psychotische symptomen, ernstige agitatie en/of agressie. De baten/risicoverhouding van typische antipsychotica (FGA) is ongunstig. Atypische antipsychotica (SGA) hebben een vergelijkbare of grotere werkzaamheid dan typische antipsychotica (FGA) en hebben minder schadelijke neurologische en psychische effecten.

- *Qua veiligheid :*

Bij patiënten met dementie en BPSD zijn voornamelijk vallen, gangstoornissen en extrapiramidaal syndroom opvallend. Tevens zou er een hogere kans zijn op CVA en mortaliteit. Het gebruik van antipsychotica bij BPSD moet daarom beperkt blijven. De dosis moet zo laag als mogelijk gehouden



worden, en de therapieduur zo kort mogelijk. Een opvolging om de 1 à 2 weken moet worden ingebouwd. De werkzaamheid van een behandeling langer dan 3 tot 6 maand is niet aangetoond. Abrupt stoppen is niet aangewezen, door risico op reboundeffecten.

- *Qua voorkeursbehandeling :*

Bij de keuze van het antipsychoticum moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **delirium** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Er is geen evidentie om een onderscheid te maken tussen typische antipsychotica (FGA) en atypische antipsychotica (SGA) bij een kortdurend delirium. In geval van falende niet-medicamenteuze strategieën en een bedreigde veiligheid van de patiënt en anderen, hebben de richtlijnen een voorkeur voor kortdurend gebruik en snelle afbouw van haloperidol, eventueel in combinatie met benzodiazepines. Contextfactoren, waaronder de keuze van de patiënt en de nodige farmacologische kennis, zijn mede bepalend in het toepassen van deze aanbeveling.

- *Qua veiligheid:*

De ongewenste effecten van antipsychotica nemen toe bij hoge dosering en langere gebruiksduur. Gezien het gebruik van antipsychotica bij delirium in principe kortdurend is, zijn vooral de ongewenste effecten op korte termijn van belang. Dit betreft een risico op extrapiramidale symptomen en dystonie (bij haloperidol) en QTc-verlenging (bij atypische antipsychotica (SGA)). Comorbiditeit met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie, een verlengd QTc-interval in de voorgeschiedenis of het gelijktijdig gebruik met QTc-verlengende geneesmiddelen, of een delirium bij kwetsbare ouderen vraagt om een nauwkeurige keuze van het middel.

- *Qua voorkeursbehandeling:*

Haloperidol (in lage dosis en gedurende korte tijd) is de eerste keuze; risperidon is een alternatief. Een toediening per os (druppels of tablet) geniet de voorkeur; de intramusculaire optie kan overwogen worden bij een zeer ernstige delirium.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **agitatie** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Benzodiazepines hebben de voorkeur boven antipsychotica, gezien ze een betere subjectieve beleving geven bij de patiënt en ze minder ongewenste effecten hebben. Antipsychotica kunnen worden ingezet bij falen van benzodiazepines of ernstige agitatie.

- *Qua veiligheid:*

De veiligheid van antipsychotica valt af te leiden uit het farmacodynamisch profiel van de producten, maar zoals eerder gesteld zijn benzodiazepines te verkiezen boven antipsychotica in het geval van agitatie.

- *Qua voorkeursbehandeling:*

Bij overweging van antipsychotica in geval van agitatie zijn olanzapine, haloperidol, promethazine of droperidol het meest doeltreffend, waarbij haloperidol het grootste risico inhoudt op extrapiramidale symptomen, en het farmacodynamisch profiel doorslaggevend is. Een intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij ernstige agitatie, omwille van de snellere werking.



Voor het gebruik van antipsychotica bij **insomnia** concludeert de jury :

- *Qua doeltreffendheid:*

- De behandeling van chronische insomnia is belangrijk vanuit preventief oogpunt. De meeste evidentie is er voor psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie. Eventueel kunnen hypnotica worden overwogen, voor maximum 28 dagen. Een langere medicamenteuze behandeling kan, mits objectivering van de slaapstoornis, met antidepressiva, antihistaminica en – in allerlaatste instantie, bij ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere conventionele wijze behandelaar bleek – met antipsychotica, gezien de mogelijke ongewenste effecten. In dat geval zijn in afwezigheid van psychiatrische problemen vooral laag potente typische antipsychotica (FGA) en sommige atypische antipsychotica (SGA) aanbevolen. In geval van psychiatrische comorbiditeit kunnen hoog potente typische antipsychotica (FGA) worden overwogen.
- Antipsychotica voor insomnia worden best zo laag mogelijk gedoseerd. De evidentie is beperkt ; de jury beveelt dan ook aan om steeds het stopzetten te overwegen, na monitoring van de effecten en de ongewenste effecten.
- Er is waarschijnlijk geen tolerantie voor antipsychotica. Stopzetting van het middel kan meteen wanneer de patiënt het middel slechts kortdurend (bijv. < 6 weken) heeft genomen. Bij langere inname, wordt best dosisafbouw overwogen, -25% per 1 of 2 weken, om reboundeffecten te vermijden. Ondertussen moeten patiënten geadviseerd worden over niet-farmacologische benaderingen van slaapproblemen.

- *Qua veiligheid:*

Gezien bij insomnia, wanneer antipsychotica worden gebruikt, een lage dosering wordt vooropgesteld, zijn de ernstige ongewenste effecten doorgaans afwezig. Er moet vooral rekening gehouden worden met hang-over, droge mond, gewichtstoename en prolactinestijging. De kans op gewenning en misbruik is klein.

- *Qua voorkeursbehandeling:*

Antipsychotica worden bij voorkeur per os ingenomen wanneer gebruikt voor insomnia.

De jury vindt onderstaande tabel over de **belangrijkste indicaties** van de verschillende antipsychotica, aangebracht door de deskundige (Constant), zeer interessant:

### **Belangrijkste indicaties**

*Typische sedatieve antipsychotica (chloorprotixeen, clotiapine, levomepromazine, pipamperon, promazine, zuclopenthixol)*

Psychotische stoornissen

Psychotische agitatie: angst gekoppeld aan een psychose, zelfs een ernstige vorm van angst, slaapstoornissen gekoppeld aan psychotische stoornissen

*Incisieve typische antipsychotica (haloperidol)*

Acute psychotische stoornissen en onderhoudsbehandeling

Psychotische agitatie

Acute manische episode

Verwarde toestand, agitatie bij organische psychische stoornissen (of alcoholontwenning die niet reageert op benzodiazepines)

Hyperkinesieën (zenuwtics, chorea van Huntington of Sydenham, syndroom van Gilles de la Tourette)

*Atypische antipsychotica*

*Clozapine*

Behandelingsresistente schizofrenie





Neurologische en oncontroleerbare ongewenste effecten in de vorm van extrapiramidale reacties of tardieve dyskinesieën

*Risperidon*

Schizofreniën en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling  
Acute manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie of in combinatie met stemmingsstabilisatoren of benzodiazepinen  
Psychotische symptomen of agressie bij dementie  
Bepaalde gedragsstoornissen bij kinderen en volwassenen met een mentale achterstand of autisme

*Olanzapine*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling  
Agitatie en gedragsstoornissen bij patiënten met schizofrenie of een manische episode (voor de I.M.-vorm)  
Acute manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie of in combinatie met lithium of valproaat  
Profylaxie van recidiven bij patiënten met een bipolaire stoornis waarvan de acute manische episode heeft gereageerd op olanzapine (beperkt tot 12 maanden)

*Amisulpride*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling

*Quetiapine*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling  
Manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie (gedurende 12 weken) of in combinatie met lithium of valproaat (gedurende 3 tot 6 weken)  
Depressieve episoden bij bipolaire stoornis  
Preventie van recidive bij bipolaire stoornis  
Seroquel XR® wordt aangewezen als augmentatiebehandeling bij unipolaire depressieve stoornis indien antidepressiva als monotherapie niet is gelukt.

*Sertindol*

Schizofrenie, in geval van onvoldoende therapeutische respons en/of intolerantie voor ten minste één ander antipsychoticum

*Aripiprazol*

Stabilisatie en preventie van acute manische episoden bij bipolaire stoornis  
Schizofrenie

*Paliperidon*

Schizofrenie

*Asenapine*

Acute manische episoden bij bipolaire stoornis type I

# Bibliografie



## Geselecteerde richtlijnen

### Antipsychotica voor BPSD

Abbreviation	Guideline
<b>APA 2016</b>	Reus VI, Fochtmann LJ, Eyster AE, et al.; The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. (Reus 2016)
<b>AUS 2016</b>	Guideline Adaptation Committee; Clinical; Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia. (Dyer 2016)
<b>NICE 2018</b>	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers; NICE guideline NG97. (NICE 2018)
<b>IRE 2019</b>	Department of Health; Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). (NCEC 2019)

### Antipsychotica voor de behandeling van delirium

Abbreviation	Guideline
<b>SIGN 2019</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk reduction and management of delirium; SIGN publication no. 157. (Soiza 2019)
<b>NICE 2010/upd 2019</b>	DELIRIUM: diagnosis, prevention and management; NICE guideline CG103. (NICE 2019b)
<b>NHG 2014</b>	Eizenga WH, Dautzenberg PLJ, Eekhof JAH et al.; NHG-Standaard Delier. (Eizenga 2014)

### Antipsychotica en insomnia

Abbreviation	Guideline
<b>EUR 2017</b>	Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al.; European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. (Riemann 2017)
<b>WOREL 2018</b>	Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J et Van Gaste A ; Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. (Cloetens 2018)
<b>USA 2016</b>	Qaseem A, Kansagara, Forcica MA, Cooke M, and Denberg TD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College

	of Physicians; Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. (Qaseem 2016)
--	--

### Deprescribing van antipsychotica

Abbreviation	Guideline
<b>Canada 2018</b>	Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al.; Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. (Bjerre 2018)

### Monitoring van antipsychotica

Abbreviation	Guideline
<b>CAMESA 2011</b>	Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J for the CAMESA guideline group. Evidence-Based Recommendations for Monitoring Safety of Second Generation Antipsychotics in Children and Youth. (Pringsheim 2011)

## Referenties

(Agar 2016) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2017;177: 34-42.

(Alda 2016) Alda JA, Munoz-Samons D, Tor J, Merchan-Naranjo J, Tapia-Casellas C, Baeza I, et al. Absence of Change in Corrected QT Interval in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Treatment: A 12 Month Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 449-57.

(Al-Dhaher 2016) Al-Dhaher Z, Kapoor S, Saito E, Krakower S, David L, Ake T, et al. Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 458-70.

(Anderson 2014) Anderson SL, Vande Griend JP: Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:394-402.

(Bak 2019) Bak M, Weltens I, Bervoets C, e.a. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry* 2019; 57: 78-100.

(Ballard 2004) Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *The Journal of clinical psychiatry* 2004;65: 114-9.



- (Ballard 2005) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330: 874.
- (Ballard 2008) Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS medicine* 2008;5: e76.
- (Belgium.be 2019) Belgium.be, informations et services officiels. Soins aux personnes âgées, selon le KCE Report 313 Performance of the Belgian health system-report 2019
- (Benoit 2005) Benoit M, Brocker P, Clement J-P et al. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : description et prise en charge, *Revue Neurologique (Paris)*, 2005; 161 : 3, 357-366
- (Bergh 2011) Bergh. Dementia antipsychotics and antidepressants discontinuation study (DESEP) [Discontinuation of antipsychotics and antidepressants among patients with dementia and BPSD living in nursing homes – a 24 weeks double blind RCT]. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269) 2011;(First received 15 January 2008).
- (Bervoets 2015) Bervoets C, Roelant E, De Fruyt J, e.a. Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians. *BMC Research Notes* 2015; 8: 218.
- (Biscontri 2017) Biscontri RG, Jha S, Collins DM, Bugden S, Katz LY, Alessi-Severini S. Movement Disorders in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Pharmacotherapy: A Population-Based Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 892-6.
- (Bjerre 2018) Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2018;64: 17-27.
- (Bouckaert 2022) Bouckaert F. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen. Juryvraag 6: Monitoring. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022
- (Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: the complete drug reference* (39th ed.). 2017.
- (Breder 2004) Breder CSR, Marcus R, al. e. Dose-ranging study of aripiprazole in patients with Alzheimer's dementia. 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, PA 2004.
- (Breitbart 1996) Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *The American journal of psychiatry* 1996;153: 231-7.
- (Bridges-Parlet 1997) Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 1997;10: 119-26.



(Brodaty 2003) Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *The Journal of clinical psychiatry* 2003;64: 134-43.

(Brodaty 2005) Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1153-7.

(Burry 2018) Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6: CD005594.

(Cahn 2008) Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr.* 2008. 50(9), 579-591.

(Calsolaro 2021) Calsolaro V, Femmilella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C et al, Behavioral and Psychological symptoms in Dementia( BPSD) and the use of Antipsychotics *Pharmaceuticals* 2021, 4, 246

(Caroff 1988) Caroff S.N. and Mann S.C. : Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol. Bull.* 1988 ; 24(1) ; 25-9.

(CBIP 2015a) CBIP B. Geneesmiddelen en risico van tandcariës; Médicaments et risque de caries dentaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;April.

(CBIP 2015b) CBIP B. Geneesmiddelen die urineincontinentie kunnen bevorderen; Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.

(CBIP 2015c) CBIP B. Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diënogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine; Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diënogest; méthyl-naltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;January.

(CBIP 2015d) CBIP B. De Transparantiefiches: een update; Fiches de transparence : une mise à jour. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.

(CBIP 2015e) CBIP. Démence, 15 septembre 2015

(CBIP 2017a) CBIP B. Aripiprazol en compulsief gedrag; Aripiprazole et comportement compulsif. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;May.

(CBIP 2017b) CBIP B. Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol; Interactions entre les médicaments et l'alcool. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;March.

(CBIP 2018a) CBIP B. Tremor van medicamenteuze oorsprong; Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;January.

(CBIP 2018b) CBIP B. Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom; Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;November.



(CBIP 2019) CBIP B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; Répertoire Commenté des Médicaments 2019.

(Chen 2016) Chen MH, Lan WH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes care* 2016;39: 788-93.

(Chen 2018) Chen MH, Pan TL, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *The Journal of clinical psychiatry* 2018;79.

(Chung 2019) Chung YS, Shao SC, Chi MH, Lin SJ, Su CC, Kao Yang YH, et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults. *European child & adolescent psychiatry* 2020.

(Cloetens 2018) Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J, Van Gastel A. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*. EBM PracticeNet Werkgroep 2018.

(Cohen-Mansfield 1999) Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley R. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 1999;159: 1733-40.

(Cohrs 2004) Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z et al.: Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul;174(3):421-429.

(Cohrs 2008) Cohrs S: Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939-962.

(Constant 2013) Constant E. : Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another. *Encephale*. 2013; Dec;39(6) ; 439-44.

(Constant 2022) Constant E. L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères. Introduction générale aux antipsychotiques. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Correll 2010) Correll C.U. : From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Euro. Psychiatry*. 2010; Jun;25 Suppl 2 ; S12-21.

(De Cock 2018) De Cock AM, Perkisas S, Verhoeven V, Vandewoude M, Fransen E, Remmen R. The impact of cognitive impairment on the physical ageing process. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Nov;30(11):1297-1306. doi: 10.1007/s40520-018-1016-8. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078097.

(De Cock 2022) De Cock AM. Veiligheid/ongewenste effecten van antipsychotica. Aanpak van afbouw van antipsychotica. Aanpak van patiënten in thuissituatie tov woonzorgcentrum bij gedrags- en psychologische symptomen in kader van dementie (BPSD). Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(De Deyn 1999) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53: 946-55.





(De Deyn 2004) De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2004;19: 115-26.

(De Deyn 2005) De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005;25: 463-7.

(De Fruyt 2004) De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *European Psychiatry* 2004; 19: 243-449.

(De Fruyt 2022) De Fruyt J. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen: delirium en agitatie. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(De Hert 2009) De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). 2009. *Eur Psychiatry*, 24(6), 412-424.

(De Hert 2011a) De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2011;199: 99-105.

(De Hert 2011b) De Hert M, Cohen D, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011. 10(2), 138-151.

(De Hert 2011c) De Hert M, Correll C, Bobes J, et al (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011; 10(1), 52-77.

(De Hert 2012) De Hert M, Detraux J, Van Winckel H, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrin*, 2012, 8, 114-126.

(Deberdt 2005) Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005;13: 722-30.

(Devanand 2011) Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2011;26: 937-43.

(Devanand 2012) Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2012;367: 1497-507.

(Doan 2014) Doan T(1), Ware R, McPherson L, van Dooren K, Bain C, Carrington S, Einfeld S, Tonge B, Lennox N. Psychotropic medication use in adolescents with intellectual disability living in the



community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):69-76. doi: 10.1002/pds.3484. Epub 2013 Aug 8.

(Dyer 2016) Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. *Australian family physician* 2016;45: 884-9.

(Eizenga 2014) Eizenga WH, Dautzenberg PL, Eekhof JAH, Scholtes ABJ, Van Venrooij MH, Verduin MM, et al. NHG-Standaard Delier. *Huisarts Wet* 2014;57: 184-93.

(Feast 2016) Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2016). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 208(5), 429-434. doi:10.1192/bjp.bp.114.153684

(Findlay 1989) Findlay DJ, Sharma J, McEwen J, al. e. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatments in elderly female inpatients with senile dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 1989;4: 115-20.

(Flockhart 2021) Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>

(FMS 2019) FMS. Kortdurend antipsychotica gebruik. Federatie Medisch Specialisten 2019.

(Girard 2014) Girard A. Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée : étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada, Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 2014

(Golder 2011) Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS medicine* 2011;8: e1001026.

(Grover 2011) Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research* 2011;71: 277-81.

(Grover 2016) Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World journal of psychiatry* 2016;6: 365-71.

(Han 2004) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45: 297-301.

(Hasan 2017) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017. 21(2), 82-90. doi:10.1080/13651501.2017.1291839

(Hill 2019) Hill J, Clerc D. Gestion des antipsychotiques dans le traitement des SCPD en UCDG, Annexe 4 du document « Gestion médicamenteuse, UCDG – 2ème édition », Montréal, 2019



(Horowitz 2021) Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, et al. A method for tapering antipsychotic treatment that may minimize the risk of relapse. *Schizophrenia Bulletin* 2021. 47(4),1116-1129.

(Hu 2004) Hu H DW, Yang H. A prospective random control study: comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Medical Journal* 2004 2004;8: 1234-7.

(Hulshof 2019) Hulshof TA, Zuidema SU, van Meer PJK, Gispen-de Wied CC, Luijendijk HJ. Baseline imbalances and clinical outcomes of atypical antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of randomized trials. *International journal of methods in psychiatric research* 2019;28: e1757.

(Hulshof 2020) Hulshof TA, Zuidema SU, Gispen-de Wied CC, Luijendijk HJ. Run-in periods and clinical outcomes of antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of placebo-controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2020;29: 125-33.

(Jensen 2018) Jensen KG, Gartner S, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology* 2018;235: 681-93.

(Jensen 2019) Jensen KG, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2019;58: 1062-78.

(Jeon 2021) Jeon SM, Park S, Kwon S, Kwon JW. Association Between Antipsychotic Treatment and Neurological Adverse Events in Pediatric Patients: A Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Psychiatry* 2021;12: 668704.

(Kane 1988) Kane JM, Woerner M & Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol.* 1988 Aug; 8(4 Suppl):52S-56S.

(Karsten 2017) Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J et al.: Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-337.

(Katz 1999) Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. The Journal of clinical psychiatry* 1999;60: 107-15.

(Kennedy 2005) Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, Micca J, Degenhardt E, Ahl J, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1020-7.

(Khaledi-Paveh 2021) Khaledi-Paveh B., Maazinezhad S., Rezaie L, et al.:Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. *Sleep Sci.* 2021;14(1):27-32.

(Kim 2010) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010;25: 298-302.



- (Kishi 2016) Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87: 767-74.
- (Krystal 2010) Krystal AD: Antidepressant and Antipsychotic Drugs. *Sleep Med Clin.* 2010;5(4):571-589.
- (Kurlan 2007) Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68: 1356-63.
- (Lander 2018) Lander M, Bastiampillai T & Sareen J. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Transl Psychiatry.* 2018 Jul 31;8(1):139.
- (Laver 2016) Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, Brodaty H, Broe T, Clemson L, Crotty M, Dietz M, Draper BM, Flicker L, Friel M, Heuzenroeder LM, Koch S, Kurrle S, Nay R, Pond CD, Thompson J, Santalucia Y, Whitehead C, Yates MW. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust.* 2016 Mar 21;204(5):191-3. doi: 10.5694/mja15.01339. PMID: 26985848.
- (Lee 2005) Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005;20: 311-4.
- (Leucht 2013) Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382; 951-62.
- (Lin 2008) Lin CJ SF, Fang CK, Chen HW, Lai YL. An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2008;19: 346-54.
- (Ma 2014) Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, et al. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;42: 915-37.
- (Maglione 2011) Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
- (Maneeton 2013) Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug design, development and therapy* 2013;7: 657-67.
- (Martens 2018) Martens N, Destoop M, Goossens B, et al. Somatic and pharmacological nurse care in 2b-teams in Flanders: a cross-sectional explorative study. *Tijdschr Psychiatr*, 2018. 60(6), 374-385.
- (Milano 2017) Milano W., Colletti C., Capasso A. Hyperprolactinemia induced by antipsychotics: from diagnosis to treatment approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017; 17(1) ; 38-55.
- (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014) Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, 2014



(Mintzer 2006) Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van Hove I, Kushner S, Weiner M, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2006;14: 280-91.

(Mintzer 2007) Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2007;15: 918-31.

(Moniz 2012) Moniz Cook ED, Swift K, James I, Malouf R, De Vugt M, Verhey F. Functional analysis-based interventions for challenging behaviour in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006929. doi: 10.1002/14651858.CD006929.pub2. PMID: 22336826.

(Montebello 2017) Montebello ME, Brett J: Misuse and Associated Harms of Quetiapine and Other Atypical Antipsychotics. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;34:125-139.

(Monti 2004) Monti JM, Monti D: Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev.* 2004;8(2):133-148.

(Monti 2017) Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR: The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev.* 2017;33:51-57.

(Moretti 2005) Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia: risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *Journal of neurology* 2005;252: 1186-93.

(NCEC 2019) Department of Health. Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). NCEC National Clinical Guideline 2019.

(Neufeld 2019) Neufeld KJ, Needham DM, Oh ES, Wilson LM, Nikooie R, Zhang A, et al. Antipsychotics for the Prevention and Treatment of Delirium. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2019.

(NICE 2010) NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence 2010.

(NICE 2018) NICE. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2018.; 2018.

(NICE 2019b) NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2010.

(Pagsberg 2017) Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Ruda D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The lancet Psychiatry* 2017;4: 605-18.



(Paleacu 2008) 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. *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 393-400.

(Patel 2017) Patel A, Chan W, Aparasu RR, Ochoa-Perez M, Sherer JT, Medhekar R, et al. Effect of Psychopharmacotherapy on Body Mass Index Among Children and Adolescents with Bipolar Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 349-58.

(Peeters 2022) Peeters A. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD). Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Pileggi 2016) Pileggi D.J., Cook A.M. : Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann. Pharmacother.* 2016; 50(11) ; 973-981.

(Pillay 2017) Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2017.

(Pringsheim 2011) Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 2011;20: 218-33.

(Qaseem 2016) Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2016;165: 125-33.

(Rainer 2007) Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007;22: 395-403.

(Rajesh 2020) Rajesh R Tampi , Deenna J, Tampi, Kathleen Rogers & Suganthi Alagarsamy; *Neurodegenerative disease management editoria* 2020

(Ray 2019) Ray WA, Stein CM, Murray KT, Fuchs DC, Patrick SW, Daugherty J, et al. Association of Antipsychotic Treatment With Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. *JAMA psychiatry* 2019;76: 162-71.

(Reus 2016) Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *The American journal of psychiatry* 2016;173: 543-6.

(Richelle) Richelle L, Dugas E. Pour un bon usage des neuroleptiques, Fedito Bxl

(Riemann 2017) Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research* 2017;26: 675-700.

(Roe 2020) Roe J, Coulson S, Ockerby C, Hutchinson AM. Staff perceptions of caring for people exhibiting behavioural and psychological symptoms of dementia in residential aged care: A cross-sectional survey. *Australas J Ageing.* 2020;39:237–243. <https://doi.org/10.1111/ajag.12734>





- (Roke 2012) Roke Y, van Harten, PN Buitelaar JK, Tenback D, de Rijke YB, Boot AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Horm Res Paediatric*. 2012; 235-240
- (Ruths 2008) Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 889-95.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Satterlee 1995) Satterlee W, Burns P, Hamilton S, Tran P, Tollefson GD. A clinical update on olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients. *Psychopharmacol Bull* 1995;31.
- (Savaskan 2006) Savaskan E, Schnitzler C, Schroder C, Cajochen C, Muller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2006;9: 507-16.
- (Scheifes 2013) Scheifes A(1), de Jong D, Stolker JJ, Nijman HL, Egberts TC, Heerdink ER. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 2013 Oct;34(10):3159-67. doi: 10.1016/j.ridd.2013.06.009. Epub 2013 Jul 23.
- (Schneider 2006) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2006;355: 1525-38.
- (Schoemakers 2019) Schoemakers RJ, van Kesteren C, van Rosmalen J, Eussen M, Dieleman HG, Beex-Oosterhuis MM. No Differences in Weight Gain Between Risperidone and Aripiprazole in Children and Adolescents After 12 Months. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2019;29: 192-6.
- (Schroeck 2016) Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical therapeutics* 2016;38: 2340-72.
- (Seigneurie 2016) Seigneurie A.S., Sauvanaud F., Limosin F. : Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *Encephale*. 2016 ; Jun; 42(3) ; 248-54
- (SIGN 2019) SIGN. Risk reduction and management of delirium. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2019.
- (Smeets 2020) Smeets CHW, Smalbrugge M, Koopmans RTCM, Nelissen-Vrancken MHJMG, van der Spek K, Teerenstra S, Gerritsen DL, Zuidema SU. Can the PROPER intervention reduce psychotropic drug prescription in nursing home residents with dementia? Results of a cluster-randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr*. 2021 Jun;33(6):577-586. doi: 10.1017/S1041610220000629. Epub 2020 May 20. PMID: 32431251.
- (Soiza 2019) Soiza RL, Myint PK. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: Guidelines on Risk Reduction and Management of Delirium. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2019;55.





(Steyaert 2022) Steyaert J. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Street 2000) Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Archives of general psychiatry 2000;57: 968-76.

(Streim 2004) Streim JE, Breder C, Swanink R, al. e. Flexible dose aripiprazole in psychosis of alzheimer's dementia. American Psychiatric Association Annual Meeting; New York, 2004.

(Streim 2008) Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2008;16: 537-50.

(Stroup 2018) Stroup TS, & Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry, 2018. 17(3), 341-356. doi:10.1002/wps.20567

(Sultzer 2008) Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. The American journal of psychiatry 2008;165: 844-54.

(Tahir 2010) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. Journal of psychosomatic research 2010;69: 485-90.

(Tampi 2016) Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Sep;7(5):229-45. doi: 10.1177/2040622316658463. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27583123; PMCID: PMC4994396.

(Tariot 2006) Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2006;14: 767-76.

(Tassniyom 2010) Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet 2010;93: 729-34.

(Thomas 2005) Thomas P, Hazif-Thomas C, Delagnes V et al. La vulnérabilité de l'aidant principal des malades déments à domicile. L'étude Pixel, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, septembre 2005, vol 3, n°3: 207-220

(Thomas 2009) Thomas P. Symptômes Psychologiques et Comportementaux de la Démence (SPCD): les comprendre, les évaluer, les prévenir..., La Revue francophone de gériatrie et de gérontologie, octobre 2009, Tome XVI, N°158, 430-431

(Thompson 2016) Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep medicine 2016;22: 13-7.



(Van de Castele 2022) Van de Castele M. Cijfers over de antipsychotica. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Van der Nagel 2011) Handleiding SumID-Q, Meetinstrument voor het in kaart brengen van Middelengebruik bij mensen met een lichte verstandelijke beperking. 2011. Van der Nagel J.E.L., Kiewik M., Didden R., de Jong, C.A.J. NISPA, Nijmegen. (ISBN Nummer 9789080687301)

(Van Gastel 2022) Van Gastel A. Het gebruik van antipsychotica bij insomnia. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Van Leeuwen 2018) Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. The Cochrane database of systematic reviews 2018;3: CD007726.

(van Reekum 2002) van Reekum R, Clarke D, Conn D, Herrmann N, Eryavec G, Cohen T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. International psychogeriatrics 2002;14: 197-210.

(Verhey 2006) Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. Dementia and geriatric cognitive disorders 2006;21: 1-8.

(Vredeveld 2019) Vredeveld EJ, Hulshof TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Subjective Versus Objective Outcomes of Antipsychotics for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Dementia. CNS drugs 2019;33: 933-42.

(Wolf 2016) Wolf A, Leucht S, Pajonk FG. Do antipsychotics lead to cognitive impairment in dementia? A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Apr;267(3):187-198. doi: 10.1007/s00406-016-0723-4. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530185..

(Xing 2017) Xing S, Lee TA. Increased Risk of Diabetes Among 6-24-Year-Olds Using Second Generation Antipsychotics. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2017;27: 782-91.

(Yeh 2019) Yeh TC, Tzeng NS, Li JC, Huang YC, Hsieh HT, Chu CS, et al. Mortality Risk of Atypical Antipsychotics for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of clinical psychopharmacology 2019;39: 472-8.

(Yoon 2016) Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2016;26: 822-7.

(Yunusa 2019) Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA network open 2019;2: e190828.

(Zhai 2016) Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2016 Mar 31;52(2):631-9. doi: 10.3233/JAD-151207. PMID: 27031490.



(Zhong 2004) Zhong XTP, Minkwitz MC, Devine NA, Mintzer J. Quetiapine for the treatment of agitation in elderly institutionalized patients with dementia: a randomized, double-blind trial. 56th Institute in Psychiatric Services (IPS); Atlanta GA 2004.

(Zhong 2007) Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Current Alzheimer research 2007;4: 81-93.