



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering – 12 mei 2022

**Het rationeel gebruik van antipsychotica  
buiten ernstige psychiatrische aandoeningen**



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK

.be



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

# Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen

Literatuuronderzoek:  
syntheserapport

**Consensus vergadering**

12 mei 2022

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door BCFI en werd opgevolgd door een leesgroep.

### **Onderzoekers**

Hoofdonderzoeker:

Abdelbari Baitar, MSc PhD (BCFI/CBIP)

Co-onderzoekers:

Griet Goesaert, MD (BCFI/CBIP)

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Barbara Bosier, Pharm PhD (BCFI/CBIP)

### **Leescomité**

Hilde Baeyens, MD (AZ Alma)

Gilles Gerard, MD PhD student (ULiège)

Beryl Koener, MD PhD (UCL)

Filip Van Den Eede, MD PhD (UA)

### **Vertaling**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

## Inhoudsopgave

### Inhoud

Inhoudsopgave .....	I
1 Afkortingen.....	1
2 Methodologie .....	3
2.1 Introductie .....	3
2.2 Jury vragen .....	3
2.3 Opdracht van de literatuurgroep .....	4
2.3.1 Richtlijnen.....	6
2.3.2 Studietypes.....	7
2.3.3 Specifieke zoekcriteria.....	8
2.4 Zoekstrategie.....	13
2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie.....	13
2.4.2 Brondocumenten.....	13
2.4.3 Details zoekstrategie .....	14
2.5 Selectieprocedure .....	14
2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie.....	15
2.7 Samenvattingen van de studieresultaten .....	18
3 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep.....	19
3.1 Review scope.....	19
3.2 Richtlijnen.....	20
3.3 Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD).....	20
3.3.1 Werkzaamheid.....	20
3.3.2 Veiligheid .....	22
3.3.3 “Deprescribing” van antipsychotica .....	23
3.3.4 Aanvullende opmerkingen van het leescomité.....	23
3.4 Insomnia .....	24
3.5 Delier .....	24
3.6 Veiligheid van antipsychotica bij kinderen en jongeren .....	26
4 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen.....	28
4.1 Geselecteerde richtlijnen .....	28
4.2 Graden van aanbeveling.....	29
4.3 Agree II score.....	29
4.4 Geïncludeerde populaties – interventies – belangrijkste eindpunten.....	31

4.5	Leden van de ontwikkelingsgroep – doelpubliek.....	32
5	Informatie/Aanbevelingen uit de richtlijnen.....	33
5.1	Antipsychotica en BPSD.....	33
5.1.1	Samenvatting.....	33
5.2	Afbouw/stoppen van antipsychotica voor BPSD.....	37
5.2.1	Samenvatting.....	37
5.3	Antipsychotica en delier.....	38
5.3.1	Samenvatting.....	38
5.4	Antipsychotica en insomnie .....	41
5.4.1	Samenvatting.....	41
5.5	Afbouw/stoppen van antipsychotica voor insomnie .....	42
5.5.1	Samenvatting.....	42
5.6	Opvolging en monitoring tijdens een antipsychotische behandeling.....	42
5.6.1	Samenvatting.....	42
5.7	Aanpak van patiënten in een thuisituatie versus in een woonzorgcentrum.....	45
5.7.1	Samenvatting.....	45
6	Antipsychotica voor BPSD: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.....	47
6.1	Werkzaamheid.....	47
6.1.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	47
6.1.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	52
6.1.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	54
6.2	Veiligheid: cerebrovasculaire accidenten.....	57
6.2.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	57
6.2.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	60
6.2.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	60
6.3	Veiligheid: mortaliteit.....	62
6.3.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	62
6.3.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	65
6.3.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	66
6.4	Veiligheid: extrapiramidale symptomen .....	67
6.4.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	67
6.4.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	71
6.4.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	71
6.5	Veiligheid: Valincidenten.....	72
6.5.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	72
6.5.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	75

6.5.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	76
6.6	Veiligheid: endocriene ongewenste effecten (diabetes, hyperprolactinemie).....	77
6.6.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	77
6.6.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	78
6.6.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	80
6.6.4	Observationele studies: antipsychoticum-geïnduceerde diabetes .....	80
6.7	Veiligheid: urineweginfecties .....	80
6.7.1	SGA's versus placebo voor BPSD .....	80
6.7.2	SGA's versus haloperidol voor BPSD .....	83
6.7.3	SGA's versus SGA's voor BPSD .....	84
6.8	Stoppen van antipsychotica bij patiënten met BPSD .....	84
7	Antipsychotica voor de behandeling van delier: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek .....	89
7.1	Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo.....	89
7.2	SGA's versus FGA's.....	91
7.3	SGA's versus SGA's.....	93
8	Antipsychotica voor insomnia: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek .....	94
8.1	Haloperidol versus placebo/actieve comparator .....	94
8.2	SGA's versus placebo/actieve comparator voor insomnia.....	94
8.2.1	Olanzapine versus placebo/actieve comparator.....	94
8.2.2	Quetiapine versus placebo/actieve comparator .....	94
8.2.3	Risperidon versus placebo/actieve comparator.....	95
8.3	Stoppen van antipsychotica bij patiënten met insomnia.....	95
9	Veiligheid van antipsychotica bij kinderen: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek .....	96
9.1	Antipsychotica versus controle .....	96
9.2	FGA's versus SGA's.....	97
9.3	FGA's versus placebo .....	100
9.4	SGA's versus placebo .....	100
9.5	SGA's versus SGA's.....	106
9.5.1	Aripiprazol versus olanzapine.....	106
9.5.2	Aripiprazol versus paliperidon.....	108
9.5.3	Aripiprazol versus quetiapine.....	110
9.5.4	Aripiprazol versus risperidon.....	114
9.5.5	Clozapine versus olanzapine .....	117
9.5.6	Olanzapine versus quetiapine .....	118

9.5.7	Olanzapine versus risperidon .....	121
9.5.8	Quetiapine versus risperidon .....	125
10	Veiligheidsinformatie uit andere bronnen .....	130
10.1	Contra-indicaties .....	130
10.1.1	Contra-indicaties van antipsychotica in het algemeen .....	130
10.1.2	Contra-indicaties van fenothiazinen en thioxanthenen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine).....	130
10.1.3	Contra-indicaties van antipsychotica van de tweede generatie .....	130
10.2	Ongewenste effecten .....	130
10.2.1	Ongewenste effecten van antipsychotica in het algemeen .....	130
10.2.2	Ongewenste effecten van fenothiazinen en thioxantheen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine).....	132
10.2.3	Ongewenste effecten van butyrofenonen (haloperidol) .....	132
10.2.4	Ongewenste effecten van antipsychotica van de tweede generatie .....	132
10.2.5	Ongewenste effecten gerelateerd aan het stoppen van antipsychotica .....	133
10.3	Interacties.....	133
10.3.1	Interacties met antipsychotica in het algemeen .....	133
10.3.2	Interacties met butyrofenonen (haloperidol) .....	134
10.3.3	Interacties met antipsychotica van de tweede generatie .....	134
10.4	Bijzondere voorzorgen en monitoring .....	135
10.4.1	Bijzondere voorzorgen bij antipsychotica in het algemeen .....	135
10.4.2	Specifieke voorzorgen met butyrofenonen (haloperidol).....	135
10.4.3	Specifieke voorzorgen bij antipsychotica van de tweede generatie.....	135
10.5	Opmerkingen over parenterale vormen .....	135
10.6	Kinderen .....	137
10.6.1	Algemene opmerkingen .....	137
10.6.2	Antipsychotica van de eerste generatie .....	137
10.6.3	Antipsychotica van de tweede generatie .....	137
10.7	Ouderen.....	138
10.8	Zwangerschap en borstvoeding .....	139
11	Referenties .....	140



# 1 Afkortingen

AD: Alzheimer's disease

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

AP: antipsychotic(s)

BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale;

BMI: body mass index

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia

BZ: benzodiazepine

BZRA: benzodiazepine receptor agonist

CBT-I: cognitive behavioral therapy for insomnia

CI: confidence interval

CGI: Clinical Global Impression Scale

CVA: cerebrovascular accident

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory

EPS: extrapyramidal symptoms

FAST: Functional Assessment Staging scale

FGA: first generation antipsychotic(s)

GDG: guideline development group

HRQoL: health-related quality of life

ICU: intensive care unit

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ITT: intention to treat analysis

LTC: long-term care

MA: meta-analysis

MD: mean difference

MMSE: Mini Mental Status Exam

n: number of patients

N: number of studies

NHS: National Health Service

NMS (SMN): neuroleptic malignant syndrome (syndrome malin des neuroleptiques)

NNH: number needed to harm

NNT: number needed to treat

NIL: neuropsychiatric inventory

NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory, Nursing Home

NPS: neuropsychiatric symptoms

NR: not reported

NS: not statistically significant

PSS: personal social service

RCT: randomized controlled trial

ROB: Risk Of Bias

SGA: second generation antipsychotic(s)

SMD: standard mean difference

SPC: summary of product characteristics

SS: statistically significant

## 2 Methodologie

### 2.1 Introductie

Dit systematische literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering “Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen”, die op 25 november 2021 zal plaatsvinden.

### 2.2 Jury vragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

#### 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:

- 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?
  - d. Aanbevelingen rond desprescribing 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?
  - a. 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?

## 2.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- De **geselecteerde richtlijnen** bespreken.
  - Zie 2.3.1 voor de inclusiecriteria van de richtlijnen.
- Een literatuuronderzoek uitvoeren:
  - Om relevante **RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's** op te zoeken en te rapporteren om een antwoord te geven op bepaalde onderzoeksvragen.
  - Zie 2.3.2 voor informatie over inclusiecriteria per studietype en 2.3.3 voor zoekdetails.
- Om **observationale studies** voor geselecteerde veiligheidsseindpunten op te zoeken en te rapporteren.
  - Zie 2.3.2 voor inclusiecriteria voor observationale studies en 2.3.3 voor zoekdetails.

- Om informatie te bespreken van **bijkomende bronnen** voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring.
- Zie 2.3.2 voor informatie over bijkomende bronnen.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de opdracht van de literatuurgroep per juryvraag. Wij hebben ook aangeduid in welk hoofdstuk de resultaten terug te vinden zijn.

Vraag 1 - Inleiding
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker.</li> </ul>
Vraag 2 - BPSD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. BPSD wordt besproken in hoofdstuk 5.1 en deprescribing van antipsychotica in hoofdstuk 5.2.</li> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 6.1 - 6.7. Deprescribing komt aan bod in hoofdstuk 6.8.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>observationale studies</b> voor het eindpunt diabetes (zie 2.3.3.1.4). Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 10.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 3 – Delirium en agitatie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De vragen over agitatie worden beantwoord door een expert-spreker. De opdracht van de literatuurgroep is beperkt tot delirium.</li> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.3.</li> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 7.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 10.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 4 - Insomnia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.4.</li> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 8.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 10.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 5 – Veiligheid kinderen en jongeren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's, systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's en <b>observationale studies</b>. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 9.</li> <li>• Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 10.6.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>

Vraag 6 - Monitoring
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.6.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 7 – Thuisituatie versus woonzorgcentrum
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.7.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>

### 2.3.1 Richtlijnen

Richtlijnen werden in samenspraak met het organiserend comité geselecteerd en goedgekeurd op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria:

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2014 komen in aanmerking.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die niveaus van evidentie en sterkte van aanbeveling geven (Levels of Evidence/Recommendation) worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of development". Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan worden gebruikt om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

### 2.3.2 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

#### **Meta-analyses en systematische reviews**

- Onderzoeksvraag stemt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies (of observationele studies voor sommige onderzoeksvragen)
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerkmeta-analyses)

Indien een meta-analyse niet overeenstemt met alle inclusiecriteria van het literatuuronderzoek voor onze Consensusvergadering (bijvoorbeeld: ze kan studies met een kleine sample size includeren, of studies met geneesmiddelen die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn), kan deze meta-analyse in ons onderzoek worden geïncludeerd indien ze voldoende relevant wordt beoordeeld. In dat geval zullen de tegenstrijdigheden met onze inclusiecriteria duidelijk besproken worden.

#### **RCT's**

- Onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Blindering: niet-geblindeerde (open-label) studies zullen niet worden geïncludeerd.
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studiegroep (arm). Voor studies met meerdere studiegroepen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Voor studies die de deprescribing van antipsychotica beoordelen, hebben wij studies met een steekproefgrootte kleiner dan 40 patiënten niet uitgesloten.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc (subgroep)analyses zijn geëxcludeerd

#### **Observationele (cohort)studies**

- Observationale studies werden alleen gezocht voor de uitkomstmaat diabetes bij patiënten met BPSD en voor ongewenste effecten bij kinderen
- Prospectieve of retrospectieve **cohort** studies met een controle arm
- Minimum aantal deelnemers: 100

**Andere bronnen voor veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring**

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium(1)*
- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 39th edition(2)

**Sommige publicaties worden om praktische redenen uitgesloten:**

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan het Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

**2.3.3 Specifieke zoekcriteria**

**2.3.3.1 Antipsychotica en BPSD**

2.3.3.1.1 Populaties

De volgende populaties worden onderzocht:

- Patiënten met BPSD

Exclusies:

- Patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornissen
- Patiënten met de ziekte van Parkinson

2.3.3.1.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden gerapporteerd vanuit RCT's (of systematische reviews/meta-analyses van RCT's):

FGA	haloperidol
SGA	aripiprazol
	asenapine
	clozapine
	olanzapine
	paliperidon
	quetiapine
	risperidon
	sertindol
	cariprazine



Exclusie criteria van het literatuuronderzoek:

- Farmaceutische vormen niet beschikbaar op de Belgische markt.

#### 2.3.3.1.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen worden onderzocht:

- SGA vs placebo
- SGA vs haloperidol
- SGA vs SGA

Stoppen met antipsychotica werd onderzocht voor volgende vergelijkingen:

- Stoppen vs verderzetten van antipsychotica

#### 2.3.3.1.4 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's:

Werkzaamheid
Respons Levenskwaliteit Succes van stoppen met antipsychotica
Veiligheid
Ongewenste effecten met speciale aandacht voor <ul style="list-style-type: none"><li>- Cerebrovasculaire accidenten</li><li>- Mortaliteit</li><li>- Extrapiramidale symptomen</li><li>- Valincidenten</li><li>- Endocriene ongewenste effecten (diabetes, hyperprolactinemie)</li><li>- Urineweginfecties</li></ul>

De volgende veiligheidseindpunten worden gerapporteerd uit systematische reviews van observationele studies en individuele cohortstudies:

- Diabetes

### 2.3.3.2 *Antipsychotica en behandeling van delier*

#### 2.3.3.2.1 Populaties

De volgende populaties worden onderzocht:

- Volwassenen met delier

Exclusies:

- Preventie van delier

- Kritisch zieke patiënten: e.g. ICU (intensieve zorgen) patiënten, patiënten op kunstmatige beademing
- Patiënten in postoperatieve zorg
- Patiënten met de ziekte van Parkinson
- Patiënten met schizofrenie, bipolaire stoornissen, agitatie of agressie
- Alcohol of middelen-gerelateerd delier

#### 2.3.3.2.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden gerapporteerd vanuit RCT's (of systematische reviews/meta-analyses van RCT's):

FGA	haloperidol
SGA	aripiprazol
	asenapine
	clozapine
	olanzapine
	paliperidon
	quetiapine
	risperidon
	sertindol
	cariprazine

Exclusies:

- Farmaceutische vormen niet beschikbaar op de Belgische markt.

#### 2.3.3.2.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen worden onderzocht:

- Antipsychotics vs nonantipsychotics/placebo
- SGA vs FGA
- SGA vs SGA

#### 2.3.3.2.4 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's:

<b>Werkzaamheid</b>
Respons op behandeling
Duur van het ziekenhuisverblijf
Levenskwaliteit
Gebruik van fysieke fixatie
<b>Veiligheid</b>
Klinisch belangrijke ongewenste effecten
Sedatie
Extrapiramidale symptomen
Mortaliteit

### 2.3.3.3 Antipsychotica en insomnia

#### 2.3.3.3.1 Populaties

De volgende populaties worden onderzocht:

- Volwassenen met insomnia

Exclusies:

- Patiënten met psychiatrische comorbiditeit
- Patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornissen
- Patiënten met middelenmisbruik
- Patiënten met een posttraumatische stressstoornis

#### 2.3.3.3.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden gerapporteerd vanuit RCT's (of systematische reviews/meta-analyses van RCT's):

FGA	Haloperidol
SGA	Quetiapine
	Olanzapine
	Risperidon
	Cariprazine

Exclusies van het literatuuronderzoek:

- Farmaceutische vormen niet beschikbaar op de Belgische markt.

#### 2.3.3.3.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen worden onderzocht:

- Haloperidol vs placebo/actieve comparator
- Quetiapine vs placebo/actieve comparator
- Olanzapine vs placebo/actieve comparator
- Risperidon vs placebo/actieve comparator

#### 2.3.3.3.4 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's:

Werkzaamheid
Slaapparameters Succes van stoppen met antipsychotica
Veiligheid

Ongewenste effecten
---------------------

#### 2.3.3.4 Veiligheid van antipsychotica bij kinderen en jongeren

De AHRQ 2017 review(3) werd gebruikt om de onderzoeksvragen te beantwoorden over ongewenste effecten van antipsychotica bij kinderen en jongeren. De AHRQ 2017 combineerde data van alle studiedesigns onafhankelijk van de indicatie. Kinderen en jongeren (<24 jaar) werden geïncludeerd. Onze eigen zoektocht naar nieuwe studies gepubliceerd na de zoekdatum van de AHRQ 2017 was echter beperkt tot RCT's en prospectieve cohortstudies bij kinderen <18 jaar. Studies in de ICU setting werden in deze aanvullende zoekopdracht voor kinderen <18 jaar uitgesloten. De inclusie criteria voor RCT's en observationele studies zijn terug te vinden in sectie "2.3.2 Studietypes".

##### 2.3.3.4.1 Populaties

De volgende populaties worden onderzocht:

- Kinderen en jongeren
- Patiënten met alle aandoeningen

Exclusies:

- Prenatale blootstelling van antipsychotica

##### 2.3.3.4.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden gerapporteerd vanuit RCT's (of systematische reviews/meta-analyses van RCT's):

FGA	haloperidol
SGA	aripirazol
	asenapine
	clozapine
	olanzapine
	paliperidon
	quetiapine
	risperidon
	sertindol
	cariprazine

Exclusies van het literatuuronderzoek:

- Farmaceutische vormen niet beschikbaar op de Belgische markt.

##### 2.3.3.4.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen worden onderzocht:

- FGA vs placebo/no treatment
- SGA vs placebo/no treatment
- SGA vs FGA
- SGA vs SGA

#### 2.3.3.4.4 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's:

<b>Werkzaamheid</b>
NA
<b>Veiligheid</b>
Ongewenste effecten met speciale aandacht voor <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortaliteit (plotse hartdood)</li><li>• Hartritmestoornissen</li><li>• Metabole stoornissen (gewichtstoename, diabetes, hyperprolactinemie, dyslipidemie, hypertensie)</li><li>• Extrapiramidale symptomen</li><li>• Sedatie, slaperigheid</li><li>• Intoxicaties (al dan niet intentioneel)</li></ul>

## 2.4 Zoekstrategie

### 2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, systematische reviews voor geïncorporeerde richtlijnen) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden alle referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is in de Medline (PubMed) elektronische database systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

Richtlijnen werden opgezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals G-I-N.

### 2.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en uitgangspunten om relevante publicaties voor onze literatuurstudie te vinden:

Topic	Source document
Antipsychotics and BPSD	Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, et al. 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 Netw Open. 2019 Mar 1;2(3):e190828.(4)

Antipsychotics and delirium	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. J Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry 2016;87:767–74.(5)
Antipsychotics and insomnia	no source document was selected
Safety of antipsychotics in children	Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. Comparative Effectiveness Review No. 184.(3)

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 20 december 2019 voor BPSD, insomnia en delier; en tot 24 januari 2020 voor veiligheid bij kinderen en jongeren. Indien geen brondocument werd gevonden, werd een search zonder startdatum uitgevoerd.

Als gevolg van de COVID-19 pandemie en het daaropvolgende uitstel van de consensusconferentie, werd op 15 januari 2021 een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Studies die na de zoekdatum van de oorspronkelijke zoekopdracht werden gepubliceerd, werden geïnccludeerd. Omdat cariprazine beschikbaar was op de Belgische markt, wat bij de eerste zoekopdracht niet het geval was, werd voor elk onderwerp apart gezocht met cariprazine. Geen van de studies met cariprazine voldeed aan onze inclusiecriteria. Bovendien resulteerde een nieuwe zoektocht tot de identificatie en toevoeging van een Ierse richtlijn voor patiënten met dementie.

Als gevolg van een tweede uitstel van de consensusconferentie werd op 15 juli 2021 een aanvullende literatuursearch uitgevoerd. Als gevolg van deze tweede update werd één observationele studie toegevoegd in hoofdstuk 9 “Veiligheid van antipsychotica bij kinderen”.

### 2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in hoofdstuk 21 van het volledige rapport beschreven.

## 2.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies zijn te vinden in “2.3.3. Specifieke zoekstrategie” met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteriën. 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.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst is in hoofdstuk 22 te vinden.

## 2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Het GRADE-systeem werd gebruikt om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen. In andere systemen die "levels of evidence" toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>	+ 4	RCT	
	+ 2	Observational	
	+ 1	Expert opinion	
<b>Study quality</b>	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
<b>Consistency</b>	- 1	Important inconsistency	
<b>Directness</b>	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
<b>Imprecision</b>	- 1	Imprecise or sparse data	
<b>Publication bias</b>	- 1	High probability of publication bias	
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>	4	HIGH quality of evidence	
	3	MODERATE quality of evidence	
	2	LOW quality of evidence	
	1	VERY LOW quality of evidence	

Table. Items assessed by the GRADE system

In dit literatuuronderzoek werd het item "publication bias" niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Studiedesign (Study design)**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als HOGE kwaliteit van evidentie (4 punten). Observationele studies starten als LAGE kwaliteit van evidentie (2

punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als "hoog risico op bias" worden beoordeeld.

### **Studiekwaliteit (Study quality)**

*Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:*

**Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?

**Afscherming van de toewijzing (allocation concealment):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?

**Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?

**Ontbrekende uitkomstgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.

### **Selectieve uitkomstrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die in de meta-analyse/systematische review werden opgenomen.

### **Toepassing in GRADE:**

Als geoordeeld werd dat één van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt "mortaliteit", maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt "pijn" een punt afgetrokken.

Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistentie (Consistency)**

Goede "consistentie" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistentie" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere



studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.

- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directheid (Directness)**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en de controlegroep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

### **Onnauwkeurigheid (Imprecision)**

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95% betrouwbaarheidsinterval ZOWEL het punt van merkbaar nadeel ALS het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI  $\leq 0,5$  tot  $\geq 1,5$ ).

### **Bijkomende overwegingen voor observationele studies**

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

### **Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 kleine studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website van de GRADE Working Group:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

## 2.7 Samenvattingen van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels).

Het syntheserapport bevat:

- Een (korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem.

De conclusies van dit rapport werden besproken en aangepast door overleg tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de literatuurgroep.

### 3 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

#### 3.1 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 (bv. 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 delier 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.<sup>(6)</sup> 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 delier.

## 3.2 Richtlijnen

We zochten richtlijnen die in de afgelopen 5 jaar gepubliceerd werden voor de behandeling van BPSD, insomnia en delier. 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 vier richtlijnen geselecteerd voor informatie over antipsychotica voor BPSD(7),(8),(9), (10) en drie andere richtlijnen voor insomnia(11),(12),(13). Er werd een bijkomende richtlijn geselecteerd die specifiek ontwikkeld was voor deprescribing van antipsychotica bij BPSD en insomnia. Ten slotte werden drie richtlijnen geselecteerd voor de behandeling van delier bij niet-kritisch zieke patiënten.(14),(15),(16).

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.(17) De auteurs concludeerden dat 4 richtlijnen van goede kwaliteit waren. Van deze 4 richtlijnen selecteerden wij 1 richtlijn van goede kwaliteit volgens onze criteria (bv. systematische search, GRADE evaluatie).(18) 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.

## 3.3 Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)

### 3.3.1 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 drie 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 drie 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 (6) 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(19) 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.(6)

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.(20) 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.(21) 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.(22) 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) (bv. haloperidol) gaan gepaard met significante ongewenste effecten (bv. 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. (4) 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.

### 3.3.2 Veiligheid

De systematische review door Ma 2014(23) 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 geïnccludeerd.

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 risico van mortaliteit. 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.

### 3.3.3 “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.(24)

### 3.3.4 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 langetermijntkomsten, 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.

### 3.4 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 insomnia. We includeerden echter een richtlijn in dit rapport uit Canada die advies geeft over deprescribing van antipsychotica bij patiënten met BPSD en insomnia.(24)

### 3.5 Delier

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 delier. Gezien onze focus op de eerstelijnszorg beperkten we ons literatuuronderzoek tot de behandeling van delier bij niet-kritisch zieke patiënten. Voor deze populatie vonden we enkel onvoldoende gegevens van lage kwaliteit.

De Cochrane Review door Burry 2018(25) vond in totaal negen 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 delier, duur van ziekenhuisverblijf of levenskwaliteit, waren niet beschikbaar in de huidige literatuur. Afgezien van één studie(26), 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 delier verandert.(25) 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 delier 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.

Delier 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(25) hun resultaten met een review door Kishi 2016(5) die ICU en non-ICU populaties insloten. In een subgroepanalyse vond Kishi 2016(5) 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 delier 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(25). Daarnaast includeerde Burry 2018(25) twee bijkomende studies voor de analyse van de ernst van delier.

De literatuur geeft geen evidentie om het gebruik van antipsychotica te ondersteunen voor de behandeling van delier bij non-ICU patiënten. Hoewel buiten het bestek van onze review stelden we ook vast dat een uitgebreide AHRQ review door Neufeld 2019(27) geen evidentie vond om het gebruik van antipsychotica te ondersteunen voor de behandeling van delier 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 disstress (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 extrapyramidale 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 bijwerkingen (zoals effect op QTc, sedatie, extrapyramidale symptomen) zijn belangrijker in delirium dan andere bijwerkingen die in dit rapport gemeld werden (zoals metabole bijwerkingen), omdat antipsychotica meestal kortdurend en in een lage dosis worden voorgeschreven.

### 3.6 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 upgradering of downgradering 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(3) 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(28)”*
2. *“een belangrijke bijdrage tot bias over nadelen uit observationele studies is confounding door indicatie (bv. 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, paliperidone en quetiapine. Olanzapine was geassocieerd met een verhoging van sommige gewichtsmetingen vergeleken met quetiapine en risperidone.

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

Quetiapine was geassocieerd met minder extrapiramidale symptomen vergeleken met risperidone.

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 (39<sup>th</sup> 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 bijwerkingen 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 (bv. risperidon, paliperidon) maar niet voor andere (aripiprazol, cariprazine).

## 4 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

### 4.1 Geselecteerde richtlijnen

Onderstaande tabellen tonen de geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

#### Antipsychotica voor BPSD

Abbreviation	Guideline
<b>APA 2016</b>	Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al.; The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia.(7)
<b>AUS 2016</b>	Guideline Adaptation Committee; Clinical; Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia.(8)
<b>NICE 2018</b>	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers; NICE guideline NG97.(9)
<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). (10)

Table 1a: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Antipsychotica voor de behandeling van delier

Abbreviation	Guideline
<b>SIGN 2019</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk reduction and management of delirium; SIGN publication no. 157.(14)
<b>NICE 2010/upd 2019</b>	DELIRIUM: diagnosis, prevention and management; NICE guideline CG103.(15)
<b>NHG 2014</b>	Eizenga WH, Dautzenberg PLJ, Eekhof JAH et al.; NHG-Standaard Delier.(16)

Table 2b: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### 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.(11)
<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.(12)

<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.(13)
-----------------	--

**Table 3c:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Deprescribing van antipsychotica

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>Canada 2018</b>	Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al.; Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia.(24)

**Table 4d:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Monitoring van antipsychotica

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<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.(18)

**Table 5e:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

## 4.2 Graden van aanbeveling

Graden van aanbeveling (grades of recommendation) en niveaus van evidentie (levels of evidence), zoals gedefinieerd in elke richtlijn, zijn terug te vinden in hoofdstuk 4.2 van het volledige (Engelse) document.

## 4.3 Agree II score

Informatie over de Agree II-score is terug te vinden in het onderdeel "Methodologie".

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn is terug te vinden in onderstaande tabel. De totale domeinscore wordt eveneens weergegeven in deze tabel.

<b>Rigour of development item</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Total</b>	<b>Domain score</b>
<b>APA 2016</b>	6	6	6	7	7	5	5	3	<b>45</b>	<b>80,4</b>
<b>AUS 2016</b>	6	7	7	5	5	6	5	5	<b>46</b>	<b>82,1</b>
<b>NICE 2018</b>	7	7	7	4	7	7	5	5	<b>49</b>	<b>87.5</b>
<b>IRE 2019</b>	7	7	4	6	6	7	6	6	<b>49</b>	<b>87.5</b>
<b>SIGN 2019</b>	7	6	6	6	5	6	7	6	<b>49</b>	<b>87.5</b>
<b>NICE 2010/upd 2019</b>	7	7	7	4	7	7	5	5	<b>49</b>	<b>87.5</b>
<b>NHG 2014</b>	7	4	4	5	6	7	6	3	<b>42</b>	<b>75.0</b>
<b>EUR 2019</b>	5	5	5	6	5	4	5	1	<b>36</b>	<b>64.3</b>
<b>WOREL 2018</b>	3	3	5	4	6	6	5	5	<b>37</b>	<b>66.1</b>
<b>USA 2016</b>	7	7	7	4	6	7	5	1	<b>44</b>	<b>78.6</b>
<b>Canada 2018</b>	2	2	5	4	7	6	6	2	<b>34</b>	<b>60.7</b>
<b>CAMESA 2011</b>	3	5	6	7	4	3	4	2	<b>34</b>	<b>60.7</b>

Table: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”, see methodology for a description of the items.

#### 4.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – belangrijkste eindpunten

De beschouwde populaties, interventies en belangrijkste eindpunten in de geselecteerde richtlijnen zijn te vinden in hoofdstuk 4.4 van het volledige (Engelse) document.

## 4.5 Leden van de ontwikkelingsgroep – doelpubliek

De leden van de ontwikkelingsgroep die de richtlijnen opstelden en het doelpubliek voor wie de richtlijnen bestemd zijn, zijn te vinden in hoofdstuk 4.5 van het volledige (Engelse) document.



## 5 Informatie/Aanbevelingen uit de richtlijnen

### 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 delier; 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.

### 5.1 Antipsychotica en BPSD

#### 5.1.1 Samenvatting

##### 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 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 één of twee 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.

### **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 bijwerkingen. 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.

### **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:
  - 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.
  - 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 delier. 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 extrapiramidale effecten hebben.
- Onder SGA's:
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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 bijwerkingen (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 (bv. 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.

## 5.2 Afbouw/stoppen van antipsychotica voor BPSD

### 5.2.1 Samenvatting

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 twee mislukte pogingen tot stopzetting voldoende zijn om de patiënt continu te behandelen. In dat geval stellen ze voor om de persoon om de zes 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 herhal vertonen bij stoppen. Er zijn evenmin gegevens of de respons op de symptomen dezelfde is als de antipsychotische medicatie hervat wordt na herhal 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 herhal 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 herhal 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 (bv. veel voorkomende virale aandoeningen, andere infecties), omgevingsgebonden oorzaken (bv. nieuwe gewoontes, verhuizing), fysieke problemen (bv. constipatie), andere medicatie en depressie, waarvan de behandeling de nood om antipsychotica te herstarten kan verminderen.
- Start eventueel opnieuw een antipsychoticum op (bv. risperidon, olanzapine, aripiprazol) in de laagste dosis met een nieuwe stopzetting na 3 maanden.

## 5.3 Antipsychotica en delier

### 5.3.1 Samenvatting

#### **Antipsychotica in de aanpak van delier**

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 delier, dementie of delier bovenop dementia heeft, behandel dan eerst voor delier.

Op dezelfde manier merkt APA 2016 op dat haloperidol geschikt kan zijn in dringende situaties of in geval van delier.

NICE 2010 en NHG 2014 bevelen aan om antipsychotica niet routinematig te gebruiken voor iedereen met delier. Zij bevelen aan om haloperidol op korte termijn enkel te geven als iemand met delier 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 delier 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 (max. 2 mg/24 uur).
- Haloperidol 0,5 mg I.M. (max. 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 twee 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 delier 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 delier 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.

### **Veiligheid en ongewenste effecten van antipsychotica tijdens delier:**

SIGN 2019, NICE 2010 en NHG 2014 merken alle op om antipsychotische geneesmiddelen voorzichtig te gebruiken of helemaal niet voor delier 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 delier krijgen, het geneesmiddel gedurende veel kortere periodes zullen nemen. Het risico op beroerte is onbekend.

### **Preferentiële antipsychotische medicatie**

Uit APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019, en NHG 2014 blijkt dat haloperidol de eerstekeuze-antipsychotische medicatie voor delier 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 delier 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 delierscores 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 delier 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 delier 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.



## 5.4 Antipsychotica en insomnie

### 5.4.1 Samenvatting

#### **Antipsychotica voor insomnie.**

Canada 2018: de evidentie ter ondersteuning van de doeltreffendheid van atypische antipsychotica voor insomnie is onvoldoende en van lage kwaliteit. In deze richtlijn worden geen aanbevelingen geformuleerd.

EUR 2017 beveelt antipsychotica niet aan voor de behandeling van insomnie 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 insomnie 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 insomnie zouden onderzoeken.

#### **Therapeutische aanpak van insomnie: andere therapeutische klassen en eerstekeuze-geneesmiddelen.**

Antihistaminica, antipsychotica, melatonine en fytotherapie zijn niet aanbevolen voor insomnie (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 insomnie 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 insomnie. 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 insomnie, 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 insomnie bij ouderen (WOREL 2018).

#### **Veiligheid van antipsychotica in geval van insomnie.**

EUR 2017 en WOREL 2018 beschouwen het risico op potentieel ernstige ongewenste effecten in hun aanbeveling om geen antipsychotica voor insomnie 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.

## 5.5 Afbouw/stoppen van antipsychotica voor insomnia

### 5.5.1 Samenvatting

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 (bv. < 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.

## 5.6 Opvolging en monitoring tijdens een antipsychotische behandeling

*Voor de aanbevelingen of de commentaar over specifieke monitoring of opvolging tijdens de afbouwfase van de antipsychotische behandeling, verwijzen we naar het onderdeel "5.2 afbouw/stoppen van antipsychotica voor BPSD" of het onderdeel "5.5 Afbouw/stoppen van antipsychotische geneesmiddelen voor insomnia".*

### 5.6.1 Samenvatting

#### **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 twee 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 (bv. gewicht, bloeddruk), 'point-of-care' testing (op de plaats van verzorging, bv., 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 delier**

NICE 2010: Er werden geen aanbevelingen geformuleerd in deze richtlijn.

SIGN 2019: antipsychotica voorgeschreven voor delier 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 delier 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.

### **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).

- Na het eerste jaar monitoring stelt CAMASA 2011 voor om de laboratoriumtests jaarlijks te herhalen bij stabiele patiënten met een normaal lichamenlijk onderzoek, en eerdere normale laboratoriumtests. Lichamenlijke 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 langetermijngevolgen van deze problemen, vermeldt CAMASA 2011 dat monitoring aangewezen is bij alle kinderen aan wie SGA's voorgeschreven worden.

### **De rol van verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van de antipsychotische behandeling**

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.

## 5.7 Aanpak van patiënten in een thuissituatie versus in een woonzorgcentrum

### 5.7.1 Samenvatting

#### **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 delier 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 geriatrische 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 geriatrische 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.

#### **Verschillen in aanpak voor de behandeling van delier tussen patiënten in een thuissituatie en patiënten in een woonzorgcentrum**

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 delier.

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 delier (verhoogd risico op heropname).

Na ontslag uit het ziekenhuis adviseert SIGN 2019:

- dat delier 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.

### **Verschillen in aanpak voor insomnia tussen patiënten in een thuissituatie en patiënten in een woonzorgcentrum**

Er werd geen informatie gevonden over specifieke benaderingen van de patiënten in EUR 2017, WOREL 2018 of USA 2016.

## 6 Antipsychotica voor BPSD: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 6.1 Werkzaamheid

#### 6.1.1 SGA's versus placebo voor BPSD

##### 6.1.1.1 Aripiprazol versus placebo

<b>Aripiprazole versus placebo for BPSD</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), De Deyn 2005(31), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	951 (3) 10 weeks	SMD 0.20 (95%CI: 0.04, 0.35) I <sup>2</sup> = 22.1%  <b>SS in favour of aripiprazole</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>	951 (3) 10 weeks	SMD 0.14 (95%CI: -0.02, 0.29) I <sup>2</sup> = 18.8% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for agitation</b>	743 (2) 10 weeks	SMD 0.31 (95%CI: 0.10, 0.52); <b>SS in favour of aripiprazole</b>  SMD 0.30 (95%CI: 0.05, 0.55); <b>SS in favour of aripiprazole</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De AHRQ 2011 review(6) vergeleek aripiprazol met placebo voor de behandeling van BPSD. Drie studies in een woonzorgcentrumsetting met elk een studieduur van 10 weken werden geïncludeerd (Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), De Deyn 2005(31), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)).

Twee studies hadden een onduidelijk risico van sequence generation.(29)/(30), (31) Het uitvalspercentage was hoog in 2 studies (> 20% in elke arm).(29)/(30),(32)/(33)

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

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er werden twee studies geïnccludeerd voor de vergelijking van aripiprazol versus placebo voor het eindpunt agitatie (Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)).

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

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.1.1.2 Asenapine versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019(4) vond geen studies die asenapine met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 6.1.1.3 Clozapine versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019(4) vond geen studies die clozapine met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 6.1.1.4 Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including De Deyn 2004(34), Deberdt 2005(35), Kennedy 2005(36), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Street 2000(39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	1773 (4) 6-12 weeks	SMD 0.12 (95%CI: 0.00, 0.25) I <sup>2</sup> = 0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok



	<b>SS in favour of olanzapine</b>		Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>	2041 (5) 6-26 weeks	SMD 0.05 (95%CI: -0.07, 0.17) I <sup>2</sup> = 14.7% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for agitation</b>	1773 (4) 6-12 weeks	SMD 0.19 (95%CI: 0.07, 0.31) I <sup>2</sup> = 0.0% <b>SS in favour of olanzapine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De AHRQ 2011 review(6) vergeleek olanzapine met placebo voor de behandeling van BPSD. In totaal werden vijf studies met een studieduur tussen 6 weken en 26 weken geïnccludeerd (De Deyn 2004(34), Deberdt 2005(35), Kennedy 2005(36), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Street 2000(39)). Eén studie werd niet ingesloten voor de eindpunten globale BPSD en agitatie (Kennedy 2005(36)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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(34) had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en het gebrek aan ITT-analyse. Deberdt 2005(35) 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.1.1.5 Paliperidon versus placebo

De systematische review door Yunusa 2019(4) vond geen studies die paliperidon met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

GRADE: Onvoldoende evidentie

### 6.1.1.6 Quetiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Ballard 2005(40), Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	1038 (3) 6-12 weeks	SMD 0.13 (95%CI: -0.03, 0.28) I <sup>2</sup> = 0.0% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>	1038 (3) 6-12 weeks	SMD 0.04 (95%CI: -0.11, 0.19) I <sup>2</sup> = 0.0% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for agitation</b>	1771 (5) 6-26 weeks	SMD 0.05 (95%CI: -0.14, 0.25) I <sup>2</sup> = 38.4% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

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(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)). Twee bijkomende studies met een studieduur van 6 weken en 26 weken werden ingesloten voor het eindpunt agitatie (Ballard 2005(40), Paleacu 2008(41)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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(41) 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.1.1.7 Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	2702 (6) 8-12 weeks	SMD 0.19 (95%CI: 0.00, 0.38) I <sup>2</sup> = 74.6% <b>SS in favour of risperidone</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>	2358 (5) 8-12 weeks	SMD 0.20 (95%CI: 0.05, 0.36) I <sup>2</sup> = 55.0% <b>SS in favour of risperidone</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for agitation</b>	2702 (6) 8-12 weeks	SMD 0.22 (95%CI: 0.09, 0.35) I <sup>2</sup> = 43.7%, <b>SS in favour of risperidone</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De AHRQ 2011 review vergeleek risperidon met placebo voor de behandeling van BPSD. In totaal werden zes studies met een studieduur tussen 8 weken en 12 weken geïnccludeerd (Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)). Een studie werd niet ingesloten voor het eindpunt psychose (De Deyn 1999(47)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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(47), Mintzer 2006(49) en Deberdt 2005(35) (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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.1.1.8 Sertindol versus placebo

We vonden geen studies die sertindol met placebo vergeleken bij patiënten met BPSD.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 6.1.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

<b>SGA versus haloperidol for BPSD</b>
--

Bibliography: AHRQ 2011,(6) including Moretti 2005(50), Verhey 2006(51), Savaskan 2006(52), Tariot 2006(42), De Deyn 1999(47).			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	972 (5) 5 weeks-12months	SMD 0.16 (95%CI: -0.16, 0.47) I <sup>2</sup> = 74.6% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>		No data	<b>Insufficient evidence</b>
<b>Efficacy for agitation</b>	716 (4) 5-12 weeks	SMD 0.03 (95%CI: -0.15, 0.21) I <sup>2</sup> = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De AHRQ 2011 review(6) 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 vijf studies met een studieduur tussen 5 weken en 12 weken en één studie met een studieduur van 12 maanden geïnccludeerd (Moretti 2005(50), Verhey 2006(51), Savaskan 2006(52), Tariot 2006(42), De Deyn 1999(47)). Eén studie werd niet ingesloten voor het eindpunt agitatie.(50)

Olanzapine(50),(51) en quetiapine(52),(42) werden elk in 2 RCT's bestudeerd en risperidon(47) in één studie.

Twee studies (Moretti 2005(50, Savaskan 2006{Savaskan, 2006 #39, Savaskan 2006{Savaskan, 2006 #39)), geïnccludeerd in de meta-analyse, voldeden niet aan onze inclusiecriteria door een open-label design. We beslisten om de resultaten van de meta-analyses te behouden. Eén studie had slechts een kleine steekproefgrootte (n = 30)(52), beide studies hadden echter een slechte waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van ≤2/5.

De drie andere studies hadden een goede waardering voor kwaliteit met een Jadad-score van ≥ 3/5. Het uitvalspercentage was hoog in de twee grootste studies.(42),(47)

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen SGA's en haloperidol voor **globale BPSD**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

#### 6.1.3.1 Risperidon versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	915 (2) 10-12 weeks	-SMD 0.10 (95%CI: -0.10, 0.30); NS -SMD -0.27 (95%CI: -0.56, 0.02); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	915 (2) 10-12 weeks	-SMD -0.03 (95%CI: -0.23, 0.17); NS -SMD -0.27 (95%CI: -0.56, 0.02); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	915 (2) 10-12 weeks	-SMD -0.04 (95%CI: -0.24, 0.16); NS -SMD 0.17 (95%CI: -0.12, 0.46); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door AHRQ 2011(6) vergeleek risperidon met olanzapine voor werkzaamheid bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) 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.(35) 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).(37).

Er was **geen verschil in werkzaamheid** tussen risperidon en olanzapine voor **globale BPSD**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.1.3.2 Risperidon versus quetiapine

<b>Risperidone versus quetiapine for BPSD</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Efficacy for overall BPSD</b>	493 (2) 8-12 weeks	-SMD -0.06 (95%CI: -0.55, 0.43); NS -SMD -0.24 (95%CI: -0.53, 0.06); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for psychosis</b>	421 (1) 12 weeks	SMD -0.24 (95%CI: -0.54, 0.05); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Efficacy for agitation</b>	493 (2) 8-12 weeks	-SMD -0.17 (95%CI: -0.66, 0.32); NS -SMD 0.10 (95%CI: -0.20, 0.39); NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door AHRQ 2011(6) vergeleek risperidon met quetiapine voor werkzaamheid bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) 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(53)).

De studie door Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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(53) 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



## 6.2 Veiligheid: cerebrovasculaire accidenten

### 6.2.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.2.1.1 Aripiprazol versus placebo

<b>Aripiprazole versus placebo for BPSD - CVA</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	951 (3) 10 weeks	8/603 vs 2/348 OR 1.58 (95%CI: 0.38, 6.55) I <sup>2</sup> = 0% <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek aripiprazol met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) met een studieduur van 10 weken werden geïncludeerd.

Twee van de drie geïncludeerde studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation.(31),(30) Het uitvalspercentage in de twee grootste studies was hoog (>20%).(30) (33)

Er was **geen verschil** tussen aripiprazol en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.2.1.2 Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD – CVA</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	540 (2) 10-12 weeks	7/304 vs 1/236 OR 3.93 (95%CI: 0.62, 25.10) I <sup>2</sup> = 0% <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek olanzapine met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) 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.(35) 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).(37).

Er was **geen verschil** tussen olanzapine en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD.  
**GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie**  
*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.2.1.3 Quetiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - CVA			
Bibliography: Ma 2014(23), including Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	759 (3) 10-12 weeks	4/426 vs 5/333 OR 0.65 (95%CI: 0.16, 2.58) I <sup>2</sup> = 0% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek quetiapine met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)) met een studieduur tussen 10 en 12 weken werden geïncludeerd.

De grootste van de drie 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).(37) Het uitvalspercentage was globaal hoog.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD.  
**GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie**  
*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.2.1.4 Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD - CVA</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	1327 (4) 8-12 weeks	24/683 vs 5/644 OR 4.53 (95%CI: 1.75, 11.72) p=0.002 I <sup>2</sup> =0% <b>SS in favour of risperidone</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek risperidon met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Vier RCT's (Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)) 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.(35) 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).(37). Het uitvalspercentage was globaal hoog in alle studies.

Er waren **significant meer CVA's** voor risperidon vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.2.1.5 SGA's als groep versus placebo

<b>SGA versus placebo for BPSD - CVA</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), Including Brodaty 2003(45), De Deyn 2005(31), Deberdt 2005(35), Mintzer 2007(30), Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Mintzer 2006(49), Zhong 2007(44), Streim 2008(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	3577 (9) 8-12 weeks	43/2016 vs 13/1561 OR 2.50 (95%CI: 1.36, 4.60) P=0.003 I <sup>2</sup> = 0% <b>SS in favour of SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek SGA's als groep (aripirazol, olanzapine, quetiapine, risperidon) met placebo voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. In totaal werden negen RCT's geïnccludeerd. 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.2.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

De AHRQ 2011 review (6) vond geen studies die SGA's met haloperidol vergeleken voor het risico op CVA's bij patiënten met dementie.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

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

### 6.2.3.1 Risperidon versus olanzapine

<b>Risperidone versus olanzapine for BPSD - CVA</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	224 (2) 10-12 weeks	2/104 vs 4/120 OR 1.75 (95%CI: 0.05, 10.48) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De systematische review door AHRQ 2011(6) vergeleek risperidon met olanzapine voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) 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.(35) 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).(37).

Er was **geen verschil** tussen risperidon en olanzapine voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.2.3.2 Risperidon versus quetiapine

<b>Risperidone versus quetiapine for BPSD - CVA</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CVA</b>	251 (2) 8-12 weeks	2/119 vs 2/132 OR 0.90 (95%CI: 0.06, 12.71) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De systematische review door AHRQ 2011(6) vergeleek risperidon met quetiapine voor het risico op CVA's bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)) met een studieduur van 10 tot 12 weken werden geïnccludeerd.

Een studie had een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van blinding.(53) 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).(37).

Er was **geen verschil** tussen risperidon en quetiapine voor **het risico op CVA's** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.3 Veiligheid: mortaliteit

### 6.3.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.3.1.1 Aripiprazol versus placebo

<b>Aripiprazole versus placebo for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	921 (3) 10 weeks	OR 1.649 (0.644, 4.225); p=0.297 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Yeh 2019(54) includeerde drie 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. (30),(31) Het uitvalspercentage in twee studies was hoog (>20%).(30), (33)

Er was **geen verschil** tussen aripiprazol en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.3.1.2 Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including Satterlee 1995(55), Street 2000(39), De Deyn 2004(34)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1096 (3) 6-10 weeks	OR 1.919 (0.660, 5.582); p=0.232 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok

De systematische review door Yeh 2019(54) includeerde drie RCT's die olanzapine met placebo vergeleken voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD. De studieduur varieerde tussen 6 en 10 weken.

Van twee 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.1.3 Quetiapine versus placebo

<b>Quetiapine versus placebo for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including Ballard 2005(40), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	710 (3) 10-26 weeks	OR 1.663 (0.674, 4.102); p=0.270 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Yeh 2019(54) includeerde drie 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(40) had een onduidelijk risico van blinding. Tariot 2006(42) had een onduidelijk risico van sequence generation en allocation concealment. Het uitvalspercentage was hoog (>20%) in de drie studies.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.3.1.4 Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 1999(47), Katz 1999, Brodaty 2003(45), Mintzer 2006(49), RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1721 (6) 4-12 weeks	OR 1.354 (0.757, 2.422); p=0.307 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Yeh 2019(54) includeerde zes 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 drie domeinen, Katz 1999 in twee domeinen, Mintzer 2006 in een domein. Alle geïncludeerde studies hadden minstens een onduidelijk risico op bias voor sequence generation. De twee 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.3.1.5 SGA's als groep versus placebo

<b>SGA versus placebo for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Satterlee 1995(55), Street 2000(39), De Deyn 2004(34), Ballard 2005(40), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44), De Deyn 1999(47), Katz 1999, Brodaty 2003(45), Mintzer 2006(49), RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>



Follow up			
<b>Mortality</b>	1721 (15) 4-26 weeks	OR 1.536 (1.028, 2.296); p=0.036 <b>SS in favour of SGA</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Yeh 2019(54) 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

SGA versus haloperidol for BPSD - mortality			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Moretti 2005(50)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	346 (1) 12 months	6/173 vs 4/173 OR 0.66 (95%CI: 0.13, 2.84) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (open label, Jadad score 0/5) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De AHRQ 2011 review (6) includeerde een studie die mortaliteit vergeleek tussen SGA's en FGA's bij patiënten met BPSD. Moretti 2005(50) 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(50) voldeed niet aan ons inclusiecriteria voor het studietype (open label). We beslisten 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

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

#### 6.3.3.1 Risperidon versus olanzapine

<b>Risperidone versus olanzapine for BPSD - Mortality</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Rainer 2007(53)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	185 (1) 12 weeks	1/85 vs 1/100 OR 0.85 (95%CI: 0.01, 67.39) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De AHRQ 2011 review (6) includeerde een studie die mortaliteit tussen risperidon en olanzapine vergeleek bij patiënten met BPSD.(37) De studieduur bedroeg 12 weken.

De studie door Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.3.3.2 Risperidon versus quetiapine

#### **Risperidone versus quetiapine for BPSD - Mortality**

Bibliography: AHRQ 2011(6) including Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Rainer 2007(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	251 (2) 8-12 weeks	1/119 vs 3/132 OR 2.75 (95%CI: 0.22, 147.08) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De AHRQ 2011 review (6) includeerde twee studies die de mortaliteit tussen risperidon en quetiapine vergeleken bij patiënten met BPSD.(37),(53) De studieduur bedroeg 8 tot 12 weken.

De studie door Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) 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(53) had een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van blinding.

Er was **geen verschil** tussen risperidon en quetiapine voor **mortaliteit** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.4 Veiligheid: extrapyramidale symptomen

### 6.4.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.4.1.1 Aripiprazol versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Extrapyramidal symptoms	951 (3) 10 weeks	39/603 vs 16/348 OR 1.29 (95%CI: 0.70, 2.40) I <sup>2</sup> =0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek aripiprazol met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) met een studieduur van 10 weken werden geïncludeerd.

Twee van de drie geïncludeerde studies hadden globaal een middelmatig risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation.(31),(30) Het uitvalspercentage was hoog (>20%) in de twee grootste studies. (30),(33))

Er was geen verschil tussen aripiprazol en placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

#### 6.4.1.2 Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Extrapyramidal symptoms</b>	540 (2) 10-12 weeks	85/304 vs 29/236 OR 1.83 (95%CI: 1.13, 2.97) $p = 0.01$ $I^2=85\%$ <b>SS in favour of olanzapine</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek olanzapine met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) 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.(35) 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).(37).

Er waren **significant meer extrapyramidale symptomen** voor olanzapine vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.4.1.3 Quetiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Extrapyramidal symptoms	799 (4) 6-12 weeks	26/446 vs 23/353 OR 0.82 (95%CI: 0.45, 1.51) I <sup>2</sup> =13% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok (~wide CI)

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek quetiapine met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Vier RCT's (Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)) met een studieduur tussen 6 en 12 weken werden geïnccludeerd.

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).(37) Twee andere studies hadden globaal een laag risico op bias.(42),(44). Een studie met een kleine steekproefgrootte (n = 40) had een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van sequence generation.(41) Het uitvalspercentage was globaal hoog in alle studies.

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **extrapyramidale symptomen** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.4.1.4 Risperidon versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Extrapyramidal symptoms</b>	2181 (5) 8-12 weeks	247/1260 vs 89/921 OR 2.10 (95%CI: 1.59, 2.76) $p < 0.00001$ $I^2=27\%$ <b>SS in favour of risperidone</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--------------------------------	---------------------------	--	---

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek risperidon met placebo voor het risico op extrapyramidale symptomen bij patiënten met BPSD. Vijf RCT's (Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Mintzer 2006(49)) werden geïnccludeerd. 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 (35), Mintzer, 2006 #192} Een studie had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation en allocation concealment.(47) 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.4.1.5 SGA's als groep versus placebo

<b>SGA versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44), Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Extrapyramidal symptoms</b>	4471 (12) 6-12 weeks	397/2613 vs 157/1858 OR 1.74 (95%CI: 1.41, 2.14) $p < 0.00001$ $I^2=40\%$ <b>SS in favour of SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok ( $I^2=40\%$ ) Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) 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 geïnccludeerd. 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.4.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

De AHRQ 2011 review (6) 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 we niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid konden controleren, zelfs na controle van elke geïncludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleek bij patiënten met BPSD. (50),(51),(52),(42),(47)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

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

De AHRQ 2011 review (6) 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 we niet altijd de gegevens voor **extrapiramidale symptomen** bij patiënten met BPSD met absolute zekerheid konden controleren, zelfs na controle van elke geïncludeerde studie die risperidon met olanzapine vergeleek (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) of elke studie die risperidon met quetiapine vergeleek (Rainer 2007(53)Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)). Onze controle van de resultaten 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 (bv. schaarse gegevens) beoordeelden we de kwaliteit van de resultaten als "onvoldoende evidentie".

De AHRQ 2011 review (6) includeerde drie studies voor hun vergelijking van extrapiramidale symptomen tussen **risperidon en olanzapine** bij patiënten met BPSD. Er waren echter slechts twee

mogelijke studies voor deze vergelijking. We konden 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 (6) includeerde twee studies voor hun vergelijking van extrapiramidale symptomen tussen **risperidon en quetiapine** bij patiënten met BPSD. Hun resultaten zijn waarschijnlijk gebaseerd op gegevens van Rainer2007(53) en Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38).

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

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 6.5 Veiligheid: Valincidenten

### 6.5.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.5.1.1 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*

#### 6.5.1.2 Olanzapine versus placebo

<b>Olanzapine versus placebo for BPSD - Falls</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Falls</b>	297 (1) 10 weeks	4/203 vs 2/94 OR 0.92 (95%CI: 0.17, 5.14) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)



De systematische review door Ma 2014(23) includeerde een RCT door Deberdt 2005(35) 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.5.1.3 Quetiapine versus placebo

<b>Quetiapine versus placebo for BPSD - Falls</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Falls</b>	563 (3) 6-10 weeks	89/352 vs 54/211 OR 0.96 (95%CI: 0.64, 1.45) I <sup>2</sup> =0% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) includeerde drie RCT's (Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007)(41),(42),(44) 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 twee grootste studies hadden globaal een laag risico op bias.(42),(44)

Er was **geen verschil** tussen quetiapine en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.5.1.4 Risperidon versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	1725 (4) 8-12 weeks	152/1060 vs 111/665 OR 0.86 (95%CI: 0.65, 1.14) I <sup>2</sup> =0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) includeerde vier RCT's (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006)(45),(35),(48),(49) 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%). (35), (49)

Er was **geen verschil** tussen risperidon en placebo voor **het risico op valincidenten** bij patiënten met BPSD.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

#### 6.5.1.5 SGA's als groep versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	2585 (7) 6-12 weeks	245/1615 vs 167/970 OR 0.89 (95%CI: 0.71, 1.12) I <sup>2</sup> =0% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) includeerde zeven RCT's(45), (35),(48),(49),(41),(42),(44) 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 zeven studies hadden globaal een intermediair risico op bias door een onduidelijk risico van sequence generation.(35),(49),(41) Een van de eerder vermelde studies had een kleine steekproefgrootte (n = 40).(41) 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.5.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

<b>SGA versus haloperidol for BPSD - Falls</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Tariot 2006(42)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Falls</b>	346 (1) 10 weeks	26/91 (28.6%) vs 27/94 (28.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

De AHRQ 2011 review (6) rapporteert geen resultaten voor valincidenten. We controleerden daarom alle geïncludeerde studies die SGA's met haloperidol in de AHRQ 2011 review vergeleken individueel voor het eindpunt valincidenten.(50),(51),(52),(42),(47)

De studie door Tariot 2006(42) 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

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

<b>SGA versus SGA for BPSD - Falls</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Deberdt 2005(35)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Falls</b>	494 (1) 10 weeks	11.3% vs 9.2% vs 6.4% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

De AHRQ 2011 review (6) rapporteert geen resultaten voor valincidenten. We controleerden daarom elke geïncludeerde studie die SGA's met SGA's vergeleek in de AHRQ 2011 review voor het eindpunt valincidenten.(35),(37),(38),(53)

De studie door Deberdt 2005(35) 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.6 Veiligheid: endocriene ongewenste effecten (diabetes, hyperprolactinemie)

### 6.6.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.6.1.1 Risperidon versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD – diabetes			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	473 (1) 8 weeks	1.7% (4/235) vs 2.1% (5/238 ) OR 0.81 (95%CI: 0.16, 3.80) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De AHRQ 2011 review (6) 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(49) 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Risperidone versus placebo for BPSD – Hyperprolactinemia			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Prolactin	473 (1) 8 weeks	0/235 vs 0/238  Not estimable	Insufficient evidence

De systematische review door AHRQ 2011(6) 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(49) had globaal een intermediair risico op bias, hoofdzakelijk door een onduidelijk risico van sequence generation.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 6.6.1.2 Andere SGA's versus placebo

De AHRQ 2011 review (6) 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*

## 6.6.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

### 6.6.2.1 Olanzapine versus haloperidol

<b>Olanzapine vs haloperidol for BPSD – endocrine adverse events</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Moretti 2005(50), ?Verhey 2006(51)?			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Diabetes</b>	386 (2) 5 weeks – 12 months	2/193 vs 3/193 OR 1.50 (95%CI: 0.17, 18.14) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

De AHRQ 2011 review (6) 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 we niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid konden controleren, zelfs na controle van elke geïnccludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleken bij patiënten met BPSD.(50),(51),(52),(42),(47)

De AHRQ 2011 review includeerde twee studies (Moretti 2005(50) en waarschijnlijk Verhey 2006(51)) die de ontwikkeling van diabetes vergeleken tussen olanzapine en haloperidol bij patiënten met BPSD. De studie door Moretti 2005(50) 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(50) en 5 weken in de andere studie(51).

De studie door Moretti 2005(50) voldeed niet aan ons inclusiecriteria voor studietype (open label). We beslisten 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(51) 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.2.2 Risperidon versus haloperidol

<b>Risperidone vs haloperidol for BPSD – endocrine adverse events</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including ?De Deyn 1999(47)?			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Diabetes</b>	344 (1) 12 weeks	0/20 vs 0/20 Not estimable	Insufficient data

De AHRQ 2011 review (6) 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 we niet altijd de gegevens voor dit eindpunt met absolute zekerheid konden controleren, zelfs na controle van elke geïncludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleken bij patiënten met BPSD.(50),(51),(52),(42),(47)

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(47) 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(47) 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*

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

De AHRQ 2011 review (6) 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 we de gegevens voor dit eindpunt niet konden controleren.

De AHRQ 2011 review includeerde twee studies (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) die risperidon met olanzapine vergeleken. Zelfs na controle van beide studies konden we niet achterhalen welke studie gebruikt werd door AHRQ 2011 voor hun resultaten voor diabetes. Hoewel de twee 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*

### 6.6.4 Observationale studies: antipsychoticum-geïnduceerde diabetes

We vonden geen observationale studies die de ontwikkeling van diabetes mellitus bestudeerde bij patiënten met BPSD en behandeld met antipsychotica.

## 6.7 Veiligheid: urineweginfecties

### 6.7.1 SGA's versus placebo voor BPSD

#### 6.7.1.1 Aripiprazol versus placebo



<b>Aripiprazole versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Urinary tract infection</b>	951 (3) 10 weeks	89/603 vs 39/348 OR 1.18 (95%CI: 0.77, 1.79) I <sup>2</sup> =18% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek urineweginfecties tussen aripiprazol en placebo bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) 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. (30),(31) Het uitvalpercentage was hoog (> 20%) in twee studies.(30),(33)

Er was **geen verschil** voor **urineweginfecties** tussen aripiprazol en placebo bij patiënten met BPSD.  
GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie  
*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.7.1.2 Quetiapine versus placebo

<b>Quetiapine versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Urinary tract infection</b>	523 (2) 10 weeks	40/332 vs 12/191 OR 1.96 (95%CI: 0.99, 3.87) I <sup>2</sup> =0% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek urineweginfecties tussen quetiapine en placebo bij patiënten met BPSD. Twee RCT's (Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)) met een studieduur van 10 weken werden geïncludeerd.

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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.7.1.3 Risperidon versus placebo

<b>Risperidone versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Urinary tract infection</b>	1435 (3) 8-12 weeks	139/864 vs 70/571 OR 1.34 (95%CI: 0.97, 1.84) I <sup>2</sup> = 17% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek urineweginfecties tussen risperidon en placebo bij patiënten met BPSD. Drie RCT's (Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)) werden geïncludeerd. 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.(49) Het uitvalspercentage was hoog (> 20%) in de drie geïncludeerde studies.

Er was **geen verschil** voor **urineweginfecties** tussen risperidon en placebo bij patiënten met BPSD.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.7.1.4 SGA's als groep versus placebo

<b>SGA versus placebo for BPSD - Urinary tract infections</b>			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44), Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Urinary tract infection</b>	2909 (8) 8-12 weeks	268/1799 vs 121/1110 OR 1.35 (95%CI: 1.07, 1.71) p = 0.01 I <sup>2</sup> =0% <b>SS in favour of SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review door Ma 2014(23) vergeleek urineweginfecties tussen de SGA's als groep (aripirazol, quetiapine, risperidon) en placebo bij patiënten met BPSD. In totaal werden acht RCT's geïnccludeerd.(31),(30),(33),(42),(44),(45),(48),(49) 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. (30),(49),(31) Het uitvalspercentage was globaal hoog (> 20%).

Er waren **significant meer urineweginfecties** voor SGA's als groep vergeleken met placebo bij patiënten met BPSD.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.7.2 SGA's versus haloperidol voor BPSD

<b>SGA versus haloperidol for BPSD – urinary tract infections</b>			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Tariot 2006(42)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Urinary tract infections</b>	n= 284 (Tariot 2006) 10 weeks	11/91 (12.1%) vs 10/94 (10.6%) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (high dropout) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

De AHRQ 2011 review (6) 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 we ons concentreerden op het eindpunt urineweginfectie en aangezien de AHRQ 2011 review urinaire symptomen samen lijkt te groeperen (urine-incontinentie en urineweginfectie) konden we deze gegevens niet gebruiken. Bovendien zijn er geen referenties toegevoegd in de analyse van de ongewenste effecten in AHRQ 2011. We controleerden daarom elke geïncludeerde studie die SGA's met FGA's vergeleek in de AHRQ 2011 review voor urineweginfecties.(50),(51),(52),(42),(47)

Tariot 2006(42) 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%).

We vonden 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

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

De AHRQ 2011 review (6) rapporteert resultaten voor urinaire symptomen voor de vergelijking risperidon versus olanzapine of quetiapine. De resultaten waren gebaseerd op 1 studie voor elke vergelijking.(35),(53) Aangezien we ons concentreerden op het eindpunt urineweginfectie en aangezien de AHRQ 2011 review urinaire symptomen samen lijkt te groeperen (urine-incontinentie en urineweginfectie), konden we deze gegevens niet gebruiken. We controleerden daarom beide studies individueel voor urineweginfecties. Beide studies rapporteerden echter alleen urine-incontinentie en niet urineweginfecties.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 6.8 Stoppen van antipsychotica bij patiënten met BPSD

<b>Withdrawal from antipsychotics vs continuation of antipsychotics</b>
---

Bibliography: Van Leeuwen 2018(56)
------------------------------------

including Ballard 2004(57), Ballard 2008(58), Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62), Findlay 1989(63), van Reekum 2002(64), Ruths 2008(65).			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Success of withdrawal defined as number of non-completers	575 (9) 1 to 12 months	In 7 studies: <b>no overall difference</b> in the different outcomes  In two study: <b>SS in favour of continuation</b> <u>Devanand 2011:</u> <b>Time to relapse:</b> 5.8 weeks (SD 6.7) vs 8.0 weeks (SD 6.7) Chi <sup>2</sup> = 4.1 p = 0.04 <u>Devanand 2012:</u> <b>Drop out due to symptomatic relapse:</b> 24/40 (60%) vs 23/70 (33%) HR 1.94 (95% CI 1.09 to 3.45) P = 0.02  13/27 (48%) vs 2/13 (15%) HR 4.88 (95%CI 1.08 to 21.98) p=0.02  In one small study: <u>Bergh 2011:</u> <b>Dropout rate:</b> 7/9 vs 0/10	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (reporting/attrition bias) Consistency: 0 Directness: -1 (outcome, population) Imprecision: 0
Behavioural and psychological Symptoms	519 (7) 1 to 12 months  265 (194 reported events) (2)	In five non-pooled studies: <b>no difference</b> in most of the outcomes .  <u>In van Reekum 2002:</u> <b>Apathy:</b> No supporting data, p = 0.04 <b>reported as SS in favour of discontinuation</b>  Two pooled studies (NPI to assess NPS): MD -1.49 (95% CI -5.39 to 2.40) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (data not reported) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (CI- population size)
Withdrawal symptoms/syndrome		No data	<b>Insufficient evidence</b>
Adverse events attributable to antipsychotics	381 (5) 1 to 12 months	<b>No evidence of a difference</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (drop out) Consistency: 0 Directness: -1 (diverse outcomes, population) Imprecision: -1 (population size)

Quality of life	119 (2) 3 months to 25 weeks	<b>No evidence of a difference</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (reporting and attrition bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Cognitive function	365 (5) 1 to 12 months	In 5 studies: <b>no evidence of a difference</b> in overall cognitive function using different scales.  <u>In Ballard 2008:</u> <b>FAS (verbal fluency):</b> 0.6 (SD 6.2) improvement vs 3.2 (SD 6.6) deterioration MD -4.5 (95% CI -7.3 to -1.7) p = 0.002 <b>SS favouring discontinuation</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Use of physical restraint	1 (36) 1 month	<b>No difference</b> No supporting data provided	<b>Insufficient evidence</b>
Mortality	275 (2) 4 to 36 months	Up to 12 months: <b>no evidence of a difference.</b>  <u>In Ballard 2008:</u> <b>Probability of survival (36 months):</b> 59% vs 30 % not details reported <b>reported as SS favouring discontinuation</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (important drop out) Consistency: 0 Directness: -1 population Imprecision: -1 (few events)
Time until prescription of any psychotropic agent except APs	30 (1) 1 month	<b>No difference</b> No supporting data provided.	<b>Insufficient evidence</b>
Global functioning	329 (4) 1 to 12 months	<b>No evidence of a difference.</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Sleep	66 (2) 1 month	<b>No evidence of a difference.</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Clinical global impression	311 (3) 1 to 12 months	<b>No difference</b> No supporting data provided	<b>Insufficient evidence</b>

De Cochrane Review door Van Leeuwen 2018(56) 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(57), Ballard 2008(58), Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62), Findlay 1989(63), van Reekum 2002(64), Ruths 2008(65), Cohen-Mansfield 1999(66). 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 to 36): Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Findlay 1989(63), en van Reekum 2002(64). Voor verschillende eindpunten werden geen ruwe gegevens gevonden in de originele RTC's, wat ons vertrouwen 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(58), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62) en van Reekum 2002(64) 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 zeven 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 drie studies was er **enige evidentie in het voordeel van de groep die de behandeling voortzette**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

In vijf 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

In twee 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

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

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.



## 7 Antipsychotica voor de behandeling van delier: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 7.1 Antipsychotica versus niet-antipsychotica/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients			
Bibliography: Burry 2018(25), including Agar 2016(26), Breitbart 1996(70), Hu 2004(71), Tahir 2010(72)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total duration of delirium (days)		No trial data	Insufficient data
Delirium severity	494 (4) 3-10 days	SMD -1.08 (95% CI -2.55 to 0.39) I <sup>2</sup> = 97% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1
Delirium resolution	247 (3) 6-10 days	66/191 vs 15/56 RR 0.95 (95% CI 0.30 to 2.98) I <sup>2</sup> = 83% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1
Mortality	319 (3) 3-10 days	36/208 vs 14/111 RR 1.29 (95% CI 0.73 to 2.27) I <sup>2</sup> = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
Hospital length of stay (days)		No trial data	Insufficient data
Hospital discharge disposition (e.g. rehabilitation, chronic care facility, home)		No trial data	Insufficient data
Health-related quality of life		No trial data	Insufficient data
Extrapyramidal symptoms	247 (3) 6-10 days	26/191 vs 3/56 RR 1.70 (95% CI 0.04 to 65.57) I <sup>2</sup> = 77% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde vier studies bij uiteenlopende populaties (bv. patiënten die palliatieve zorg kregen, patiënten met HIV) die antipsychotica met niet-antipsychotica/placebo vergeleken voor delier 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 delier, 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) (26) werd beoordeeld als laag risico op bias in alle domeinen. Twee studies werden beoordeeld als onduidelijk risico op bias in een (Tahir 2010) (72) of meerdere domeinen (Breitbart 1996) (70). De overige studie (Hu 2004) (71) had een hoog risico op bias in twee domeinen (blinding en onvolledige uitkomstgegevens) en een onduidelijk risico op bias in drie 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 ons vertrouwen in de resultaten.

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.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **ernst van delier** bij non-ICU patiënten.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We merken op dat de definitie van delier varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor de behandeling van **verdwijnen van delier** bij non-ICU patiënten.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

De mortaliteit werd gemeten op studiedag drie (Agar 2016) (26), binnen een week na het voltooiën van de studie Breitbart 1996(70), en op dag 30 (Tahir 2010) (72).

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delier.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen antipsychotica en niet-antipsychotica/placebo voor **extrapyramidale symptomen** bij non-ICU patiënten behandeld voor delier.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.2 SGA's versus FGA's

FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients			
Bibliography: Burry 2018(25), including Agar 2016(26), Grover 2011(73), Grover 2016(74), Han 2004(75), Hu 2004(71), Lin 2008(76), Maneeton 2013(77)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Total duration of delirium (days)</b>		No trial data	Insufficient data
<b>Delirium severity</b>	542 (7) 3-7 days	SMD -0.17 (95% CI -0.37 to 0.02) I <sup>2</sup> = 16% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Delirium resolution</b>	349 (5) 6-7 days	62/185 vs 50/164 RR 1.10 (95%CI 0.79 to 1.52) I <sup>2</sup> = 2% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mortality</b>	342 (4) 3-7 days	17/181 vs 10/161 RR 1.71 (95% CI 0.82 to 3.53) I <sup>2</sup> = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
<b>Hospital length of stay (days)</b>		No trial data	Insufficient data
<b>Hospital discharge disposition (e.g. rehabilitation,</b>		No trial data	Insufficient data

chronic care facility, home)			
Health-related quality of life		No trial data	Insufficient data
Extrapyramidal symptoms	198 (2) 7 days	24/100 vs 0/98 RR 12.16 (95% CI 0.55 to 269.52) I <sup>2</sup> = 54% NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1

De Cochrane Review door Burry 2018 includeerde in totaal zeven studies in uiteenlopende populaties (bv. patiënten die palliatieve zorg kregen, oudere patiënten) die FGA's met SGA's vergeleken voor delier 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 delier, 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)(71) had een bijkomend hoog risico op bias voor blinding. Met uitzondering van een studie (Agar 2016) (26) 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 ons vertrouwen in de resultaten.

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.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van **de ernst van delier** bij non-ICU patiënten.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We merken op dat de definitie van delier varieerde in de studies.

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor de behandeling van **verdwijnen van delier** bij non-ICU patiënten.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

De mortaliteit werd gemeten op studiedag drie (Agar 2016) (26) en binnen een week na opname in de studie (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).(73),(74),(77)

Er was **geen verschil** tussen SGA's en haloperidol voor **mortaliteit** bij non-ICU patiënten behandeld voor delier.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben 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 delier.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.3 SGA's versus SGA's

De review van AHRQ 2019 door Neufeld 2019(27) zocht naar RCT's die SGA's met SGA's vergeleken bij patiënten met delier. De auteurs vonden 3 RCT's (Grover D 2011(73), Kim SW 2010(78), Lee KU 2005(79)) die SGA's met SGA's vergeleken en die niet gepoold konden worden. Een studie(78) vergeleek amisulpride met quetiapine. Amisulpride is door het BCFI als FGA ingedeeld. Geen van deze drie studies voldeed aan onze inclusiecriteria voor studietype of steekproefgrootte.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 8 Antipsychotica voor insomnia: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 8.1 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.(67)

We vonden geen andere RCT's die haloperidol met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 8.2 SGA's versus placebo/actieve comparator voor insomnia

#### 8.2.1 Olanzapine versus placebo/actieve comparator

De systematische review door Thompson 2016 vond geen studies die olanzapine met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia.(68)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

#### 8.2.2 Quetiapine versus placebo/actieve comparator

De systematische review door Thompson 2016(68) vond een dubbelblinde RCT die quetiapine met placebo vergeleek gedurende 2 weken. Deze studie (n = 16) voldeed niet aan ons inclusiecriteria voor steekproefgrootte (n > 40 voor elke arm).(69)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 8.2.3 Risperidon versus placebo/actieve comparator

De systematische review door Thompson 2016 vond geen studies die risperidon met placebo/actieve comparator vergeleken voor insomnia. (68)

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

### 8.3 Stoppen van antipsychotica bij patiënten met insomnia

We vonden geen RCT's die het stoppen van antipsychotica beoordeelden bij patiënten met insomnia.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 9 Veiligheid van antipsychotica bij kinderen: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 9.1 Antipsychotica versus controle

<b>AP versus control</b>			
Bibliography: Ray 2019(80); Jeon 2021(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b> <i>(classified as deaths due to injury, suicide or unexpected deaths)</i>	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	<b>RR: 1.80 (95%CI 1.06 to 3.07)</b>  <b>SS more deaths with AP</b>  <b>NNH 2283 (888 to 30097)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Unexpected deaths</b>	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	<b>RR 3.51 (1.54 to 7.96)</b>  <b>SS more unexpected deaths with AP</b>  <b>NNH 2229 (802 to 10288)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Death due to injury or suicide</b>	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	RR 1.03 (0.53 to 2.01)  NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Movement disorders</b>	10969 (1 study) +/- 2yrs	<b>HR 8.17 (95%CI 7.16 to 9.33)</b>  SS more movement disorders during exposure vs non-exposure to AP	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

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 we enkel informatie van observationele studies hebben, 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: LAGE kwaliteit van evidentie*



Bij kinderen en jongvolwassenen leidde huidig, nieuw gebruik van antipsychotica tot **meer onverwachte overlijdens** vergeleken met het gebruik van controlemedicatie.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Met onze tweede search-update vonden we één retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021(81)). 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 ons vertrouwen 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 waren er **meer bewegingsstoornissen** tijdens periodes van blootstelling vergeleken met periodes zonder blootstelling aan antipsychotica.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 9.2 FGA's versus SGA's

FGA versus SGA			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight (kg)	506 (14 studies) <6 months	<b>MD -2.67 (95% CrI -4.61 to -0.70)</b>  <b>SS less weight gain with FGA</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 risk of incomplete outcome, no blinding in larger study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Sedation	345 (7 studies) <6 months	70/160 vs 79/185  RR 1.05 (95%CrI 0.75 to 1.89)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 risk of incomplete outcome, no blinding in larger study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

<b>Sedation (12+ months)</b>	160 (3 studies) >12 months	18/87 vs 5/73  RR 2.84 (95% CrI 0.34 to 92.81) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Somnolence</b>	83 (3 studies) <6 months	15/41 vs 26/42  RR 0.53 (95% CrI 0.14 to 1.75) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 risk of incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1

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 (≤ 24 jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens, een grote studie zonder blindering, 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** met **kortetermijngebruik** van eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** met **langetermijngebruik** van eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in slaperigheid** met eerste generatie antipsychotica of tweede generatie antipsychotica.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

<b>FGA versus SGA</b>			
Bibliography: Chung 2019(82)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Occurrence of cardiometabolic events</b> type 2 diabetes mellitus, hypertension,	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.98 (95% CI 0.56 to 1.70)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.			
<b>Type 2 diabetes mellitus</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.42 (95% CI 0.09–2.02)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Hypertension</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.39 (95% CI 0.66–2.91)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Dyslipidemia</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.74 (95% CI 0.25–2.20)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>MACE</b> AMI, ischemic heart disease, ischemic stroke, and cardiac death	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 2.64 (95% CI 0.16–42.62)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Onze bijgewerkte zoekopdracht (update 1) resulteerde tot één retrospectieve cohortstudie (Chung 2019(82)) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidone werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **type 2 diabetes mellitus** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA).

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **hypertensie** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **dyslipidemie** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA).

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **MACE** tussen haloperidol (FGA) en risperidon (SGA).  
*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

<b>haloperidol vs risperidone</b>			
Bibliography: Jeon 2021(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Movement disorders</b>	10969 (1 study) +/- 2yrs	<b>HR 2.14 (1.57 to 2.91)</b>  SS more movement disorders with haloperidol vs risperidone	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Met onze tweede search-update vonden we één retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021(81)). 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 ons vertrouwen 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 waren er **meer bewegingsstoornissen** met haloperidol vergeleken met risperidon.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

### 9.3 FGA's versus placebo

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

### 9.4 SGA's versus placebo

<b>All SGA versus placebo</b>
Bibliography: AHRQ 2017(3), Chen 2016 (83), Xing 2017(84), Chen 2018(85), Patel 2017(86)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2247 (13 studies) <6 months	0/1635 vs 0/812  <i>Insufficient data</i>	<i>Insufficient data</i>
Cardiac arrhythmia	2425 (14 studies) <6 months	19/1490 vs 9/935  <i>No statistical testing</i>	<i>Insufficient data</i>
Cardiovascular events	74700 (1 study) 2 yrs	<b>RR: 1.55 (95% CI 1.09 to 2.21)</b>  <b>SS more cardiovascular events with SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Development of type 2 diabetes	703 (3 studies) <6 months	21/436 vs 4/267  <i>No statistical testing</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 incomplete outcome, observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
	43287 (1 study) >12 months	<b>25.3 vs. 7.8 cases per 10,000 person-years follow-up</b>  <b>HR 2.89 (95% CI 1.64 to 5.10)</b>  <b>SS more diabetes cases with SGA</b>	
	30550 (1 study) 2-9 yrs	<b>Short-term user (&lt;1 yr) vs nonuser</b> HR 1.39 (0.94 to 3.02) NS  <b>Long-term user (&gt;1 yr) vs nonuser</b> <b>HR 2.35 (1.23 to 4.50)</b> <b>SS more DM II with long-term users</b>	

	982214 (1 study) 384 days	<b>SGA vs non-SGA :</b> <b>HR 1.71 (95%CI 1.33 to 2.20)</b> <b>SS more DM II with SGA use</b>	
	107847 (1 study) 2-9 yrs	<b>Short-term user vs nonuser</b> HR 1.51 (95% CI 0.76 to 2.99) NS	
		<b>Long-term user vs nonuser</b> <b>HR 2.73 (95%CI 1.50 to 4.99)</b> <b>SS more DM II with long-term use</b>	
<b>Increased fasting glucose</b>	1204 (7 studies) <6 months	10/797 vs 5/407  RR 0.85 (95%CrI 0.26-2.76)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Weight (kg)</b>	3919 (37 studies) <6 months	MD 1.53 (95% CI 1.11 to 1.98)  <b>SS more weight gain with SGA</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	2462 (16 studies) <6 months	MD 0.66 (95% CI 0.44 to 0.91)  <b>SS more weight gain with SGA</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
	5391 (1 study) 12 months	<b>0.09 (0.02 to 0.17)</b>  <b>SS more weight gain with atypical antipsychotic therapy</b>	
<b>≥7% increase in weight</b>	3057 (17 studies) <6 months	337/2023 vs 42/1034  <b>RR 3.53 (95%CrI 2.49 to 5.23)</b>  <b>SS more participants with ≥7% increase in weight with SGA</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Hyperprolactinemia</b>	2009 (12 studies) <6 months	231/1261 vs 98/748  RR 2.04 (95% CrI 0.82 to 5.44)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1
<b>Increased total cholesterol</b>	643 (6 studies) <6 months	92/410 vs 13/233  <b>RR 3.17 (95% CI 1.29 to 9.13)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess

		<b>SS more participants with increased total cholesterol with SGA</b>	Directness: ok Imprecision: ok
<b>Increased triglycerides</b>	1383 (10 studies) <6 months	130/897 vs 38/486  <b>RR 1.64 (95% CrI 1.09 to 2.63)</b>  <b>SS more participants with increased triglycerides with SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Tardive dyskinesia</b>	570 (5 studies) <6 months	0/336 vs 2/234  <i>No statistical testing</i>	<i>Insufficient data</i>
<b>Any EPS</b>	2730 (15 studies) <6 months	233/1757 vs 40/973  <b>RR 2.94 (95%CI 2.02 to 4.27)</b>  <b>SS more EPS with SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization, unclear blinding Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Any EPS (6-12 months)</b>	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 62/197 vs 7/97  <b>RR 4.36 (95%CI 2.08 to 9.17)</b> <b>SS more EPS with SGA</b>  Study 2:  3/172 vs 1/163  RR 2.84 (95%CI 0.30 to 27.06) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia</b>	3638 (21 studies) <6 months	151/2433 vs 56/1205  RR 1.29 (95%CrI 0.81 to 2.27)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia (6-12 months)</b>	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 20/197 vs 2/97 <b>RR 4.92 (95%CI 1.17 to 20.64)</b> <b>SS more akathisia with SGA</b>  Study 2: 0/172 vs 0/163  <i>Not estimable</i>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Dystonia</b>	1497 (6 studies) <6 months	21/1032 vs 4/465  RR 1.65 (95%CrI 0.44 to 6.07) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding, randomization Consistency: unable to assess Directness: ok

			Imprecision: -1
<b>Dystonia (6-12 months)</b>	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 7/197 vs 2/97 RR 1.72 (95%CI 0.36 to 8.14) NS  Study 2: 2/172 vs 1/163 RR 1.90 (95%CI 0.17 to 20.70) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sedation</b>	2710 (21 studies) <6 months	288/1696 vs 79/1014  <b>RR 2.19 (95%CrI 1.50 to 3.41)</b>  <b>SS more sedation with SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Somnolence</b>	3942 (26 studies) <6 months	560/2481 vs 119/1461  <b>RR 2.91 (95%CrI 2.27 to 3.86)</b>  <b>SS more somnolence with SGA</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear blinding Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Somnolence (6-12 months)</b>	545 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 3/172 vs 2/163 RR 1.42 (95%CI 0.24 to 8.40) NS  Study 2: 6/146 vs 0/64 RR 5.75 (95% CI 0.33 to 100.53) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1

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 (≤24 jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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.

*We hebben onvoldoende gegevens om het risico op mortaliteit te vergelijken met SGA's versus placebo.*



*We hebben onvoldoende gegevens om het risico op hartritmestoornissen te vergelijken met SGA's versus placebo.*

*We hebben 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde het langetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer ontwikkeling van diabetes** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verhoogde nuchtere glucose** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer gewichtstoename** vergeleken met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer toename van de BMI** vergeleken met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** vergeleken met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in deelnemers met hyperprolactinemie** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met een verhoogde totaal cholesterol** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer deelnemers met verhoogde triglyceriden** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer extrapiramidale symptomen** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in acathisie** tussen kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6-12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer acathisie** vergeleken met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in dystonie** tussen tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in dystonie** tussen 6 tot 12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidden tweede generatie antipsychotica tot **meer sedatie** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde het kortetermijngebruik van tweede generatie antipsychotica tot **meer slaperigheid** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in slaperigheid** tussen 6 tot 12 maanden gebruik van tweede generatie antipsychotica en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

## 9.5 SGA's versus SGA's

### 9.5.1 Aripiprazol versus olanzapine

Aripiprazole vs olanzapine			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhafer 2016(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight	99 (1 study) <6 months	MD -4.12 (95% CI -5.50 to -2.74)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study

		<b>SS less weight gain with aripiprazole</b>	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight</b>	86 (1 study) <6 months	<b>24/41 vs 38/45</b>  <b>RR 0.69 (95% CI 0.52 to 0.92)</b>  <b>SS fewer patients with ≥7% increase in weight with aripiprazole</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	99 (1 study) <6 months	<b>MD -1.34 (95% CI -1.85 to -0.83)</b>  <b>SS Less weight gain with aripiprazole</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI z-score change &gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	<b>0.39 (0.08 to 0.70)</b> <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia</b>	124 (1 study) <6 months	5/66 vs 3/58  RR 1.46 (95%CI 0.37 to 5.86)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sedation</b>	86 (1 study) 3 months	No between-group difference	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unclear

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 (≤ 24 jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder deelnemers met ≥ 7% gewichtstoename** vergeleken met olanzapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI** vergeleken met olanzapine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI-z score** vergeleken met olanzapine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in acathisie** tussen aripiprazol en olanzapine.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in sedatie** tussen aripiprazol en olanzapine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

### 9.5.2 Aripiprazol versus paliperidon

<b>Aripiprazole vs paliperidone</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	228 (1 study)	0/115 vs 0/113	<i>Insufficient data</i>
<b>Weight (kg)</b>	226 (1 study) <6 months	<b>MD -1.28 (95% CI -1.95 to -0.61)</b>  <b>SS less weight gain with aripiprazole</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	226 (1 study) <6 months	<b>MD -0.50 (95% CI -0.74 to -0.26)</b>  <b>SS less weight gain with aripiprazole</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Weight (6-12 months)</b>	226 (1 study) 6-12 months	<b>MD -1.90 (95% CI -2.96 to -0.84)</b>  <b>SS less weight gain with aripiprazole</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (6-12 months)</b>	226 (1 study) 6-12 months	<b>MD -0.70 (95% CI -1.07 to -0.33)</b>  <b>SS less weight gain with aripiprazole</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight</b>	226 (1 study) <6 months	20/114 vs 29/112  RR 0.68 (95% CI 0.41 to 1.12) NS	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok

			Imprecision: ok
<b>Hyperprolactinemia (6-12 months)</b>	227 (1 study) 6-12 months	5/114 vs 59/113  <b>RR 0.04 (95% CI 0.02 to 0.11)</b>  <b>SS less hyperprolactinemia with aripiprazole</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia (6-12 months)</b>	226 (1 study) 6-12 months	6/114 vs 7/112  RR 0.84 (95%CI 0.29 to 2.43)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1
<b>Sedation</b>	227 (1 study) <6 months	3/114 vs 6/113  RR 0.50 (95%CI 0.13 to 1.93)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1
<b>Somnolence</b>	227 (1 study) <6 months	12/114 vs 12/113  RR 0.99 (95%CI 0.47 to 2.11)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1

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).

*We hebben onvoldoende gegevens om het risico op mortaliteit te vergelijken met aripiprazol versus paliperidon.*

Ons vertrouwen 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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder toename van de BMI** vergeleken met paliperidon.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen aripiprazol en paliperidon.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder deelnemers met hyperprolactinemie** vergeleken met paliperidon.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen aripiprazol en paliperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen aripiprazol en paliperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met slaperigheid** tussen aripiprazol en paliperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

### 9.5.3 Aripiprazol versus quetiapine

<b>Aripiprazole vs quetiapine</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Jensen 2019(89), Yoon 2016(87), Pagsberg 2017(90), Al-Dhafer 2016(88), Jensen 2018(91)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>QTc change (ms)</b>	113 (1 study)  12 weeks	<b>Quetiapine 6.8 ±20.2</b> <b>Aripiprazole -3.4 ± 18.9</b>  <b>Between-group difference p =0.004</b> <b>SS shorter QTc with aripiprazole</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only 1 RCT 12-17 yr/psychosis Imprecision: ok
<b>Weight (kg)</b>	92 (1 study) <6 months  113 (1 study) 12 weeks	<b>MD -1.63 (95% CI -3.01 to -0.25)</b>  <b>SS less weight gain with aripiprazole</b>  ----  Quetiapine <b>4.88 (3.92 to 5.83)</b> Aripiprazole <b>1.97 (0.97 to 2.97)</b>  <b>Between-group difference 2.91 (1.54 to 4.29)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 RCT + observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

	<b>SS more weight gain with quetiapine</b>		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	92 (1 study) <6 months	MD -0.45 (95% CI -0.96 to 0.06)  NS  ----	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 RCT + observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine <b>1.48 (1.16 to 1.81)</b> Aripiprazole <b>0.45 (0.11 to 0.80)</b>  <b>Between-group difference 1.03 (0.56 to 1.50)</b> <b>SS more weight gain with quetiapine</b>	
<b>BMI z-score change &gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	0.22 (-0.01 to 0.46)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Change in systolic BP (mmHg)</b>	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 2.15 (-0.85 to 5.15) Aripiprazole -2.91 (-5.86 to 0.03)  <b>Between-group difference 5.06 (1.13 to 8.99)</b> <b>SS more rise in systolic BP with quetiapine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 single study/psychosis Imprecision: ok
<b>Change in diastolic BP (mmHg)</b>	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine <b>2.88 (0.46 to 5.31)</b> Aripiprazole -3.94 (-6.34 to -1.55)  <b>Between-group difference 6.83 (3.72 to 9.93)</b> <b>SS more rise in diastolic BP with quetiapine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 single study/psychosis Imprecision: ok
<b>Change in glucose (mmol/L)</b>	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 0.02 (-0.01 to 0.04) Aripiprazole 0.01 (-0.01 to 0.04)  <b>Between-group difference 0.01 (-0.03 to 0.04)</b> NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 single study/psychosis Imprecision: ok

<b>Change in total cholesterol (mmol/L)</b>	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine <b>0.10 (0.06 to 0.15)</b> Aripiprazole -0.02 (-0.06 to 0.02)  <b>Between-group difference 0.12 (0.07 to 0.18)</b> <b>SS more rise in total cholesterol with quetiapine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
<b>Change in triglycerides (mmol/L)</b>	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine <b>0.24 (0.12 to 0.35)</b> Aripiprazole -0.01 (-0.12 to 0.11)  <b>Between-group difference 0.24 (0.09 to 0.39)</b> <b>SS more rise in triglycerides with quetiapine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
<b>Akathisia</b>	132 (1 study) <6 months     113 (1 study) 12 weeks	5/66 vs 1/66  RR 5.00 (95% CI 0.60 to 41.65)  NS  ---  Quetiapine 15/47 (32%) Aripiprazole 13/48 (27%)  <b>Between-group difference p=0.0023</b> <b>SS more akathisia with quetiapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 RCT+ observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sedation</b>	113 (1 study) 12 weeks    77 (1 study) 3 months	Quetiapine 34/47 (72%) Aripiprazole 44/48 (92%)  <b>Between-group difference p=0.012</b> <b>SS more sedation with aripiprazole</b>   No between-group difference	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 RCT + observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

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 (≤ 24 jaar).



Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot een **korter QTc-interval** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder gewichtstoename** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen aripiprazol en quetiapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de systolische bloeddruk** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de diastolische bloeddruk** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van glucose** tussen aripiprazol en quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de totaal cholesterol** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde aripiprazol tot **minder stijging van de triglyceriden** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

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: LAGE kwaliteit van evidentie*

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: MATIGE kwaliteit van evidentie*

#### 9.5.4 Aripiprazol versus risperidon

<b>Aripiprazole vs risperidone</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Schoemakers 2019(92), Al-Dhaheer 2016(88)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Weight (kg)</b>	215 (1 study) <6 months	MD -0.90 (95% CI -1.81 to 0.01)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight</b>	176 (1 study) <6 months	24/41 vs 87/135  RR 0.91 (95% CI 0.68 to 1.21)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	215 (1 study) <6 months	MD -0.25 (95% CI -0.62 to 0.12)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision:
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (&gt;12 months)</b>	142 (1 study) >12 months	MD -0.31 (95%CI -1.78 to 1.16)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision:
<b>BMI z-score change &gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	-0.04 (-0.23 to 0.15)  NS  ----	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
	131 (1 study) 12 months	<b>Risperidone</b> 0.37 (0.21 to 0.53) <b>Aripiprazole</b> 0.30 (0.07 to 0.53)  <b>Risperidone vs aripiprazole</b> No significant difference between groups p= 0.973	
<b>Akathisia</b>	203 (1 study) <6 months	5/66 vs 7/137  RR 1.48 (95% CI 0.49 to 4.50)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA

		NS	Directness: ok Imprecision: -1
<b>Akathisia (6-12 months)</b>	114 (1 study) <6 months	5/62 vs 3/52  RR 1.40 (95%CI 0.35 to 5.57)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sedation</b>	114 (1 study) 6-12 months	1/62 vs 2/52  RR 0.42 (95%CI 0.04 to 4.49) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
	176 (1 study) 3 months	No between-group difference	

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 ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen aripiprazol en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen aripiprazol en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen aripiprazol en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen aripiprazol en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen aripiprazol en risperidon.

Aripiprazole vs risperidone			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Occurrence of cardiometabolic events</b> type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.90 (95%CI 0.54–1.48)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Type 2 diabetes mellitus</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.39 (95%CI 0.10–1.81)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Hypertension</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.16 (95%CI 0.60–2.23)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Dyslipidemia</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.67 (95%CI 0.26–1.69)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Onze bijgewerkte zoekopdracht (update 1) resulteerde tot één retrospectieve cohortstudie (Chung 2019(82)) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidone werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen was er geen verschil voor **type 2 diabetes mellitus** tussen aripiprazol en risperidon.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen was er geen verschil voor **hypertensie** tussen aripiprazol en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen was er geen verschil voor **dyslipidemie** tussen aripiprazol en risperidon.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

aripiprazole vs risperidone			
Bibliography: Jeon 2021(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Movement disorders</b>	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.88 (0.67 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Met onze tweede search-update vonden we één retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021(81)). 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 ons vertrouwen 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 aripiprazol en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

### 9.5.5 Clozapine versus olanzapine

Clozapine vs olanzapine			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Weight (kg)</b>	136 (5 studies) <6 months	MD -1.56 (95% CrI -5.12 to 1.57) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 2 observational studies, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	87 (3 studies) <6 months	MD -0.66 (95% CrI -2.59 to 1.23)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 1 observational study, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Somnolence</b>	96 (3 studies) <6 months	20/46 to 21/50  RR 1.09 (95%CrI 0.41 to 2.75)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 1 observational study, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1

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 (≤ 24 jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen clozapine en olanzapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met slaperigheid** tussen clozapine en olanzapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

### 9.5.6 Olanzapine versus quetiapine

<b>Olanzapine vs quetiapine</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhaher 2016(88), Alda 2016(93)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>QTc interval</b>	216 (1 study)  12 months	Olanzapine – quetiapine p=0.528  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess

<b>Weight (kg)</b>	232 (3 studies) <6 months	MD 4.00 (95% CrI -1.67 to 10.79)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>Weight (kg) (6-12 months)</b>	185 (3 studies) 6-12 months	<b>MD 7.91 (95% CrI 3.65 to 12.29)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight</b>	192 (3 studies) <6 months	72/99 vs 47/93  RR 1.41 (95% CrI 0.65 to 2.83) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight (6-12 months)</b>	91 (1 study) <6 months	18/44 vs 22/47  RR 0.87 (95% CI 0.55 to 1.40) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study with small sample size Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	232 (3 studies) <6 months	MD 1.36 (95% CrI -0.29 to 3.40)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (6-12 months)</b>	203 (4 studies) 6-12 months	<b>MD 2.68 (95% CrI 0.96 to 4.27)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI z-score change &gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	<b>0.62 (0.27 to 0.96)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia</b>	194 (3 studies) <6 months	13/94 vs 8/100  RR 1.65 (95%CrI 0.42 to 8.06)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study and RCTs with serious limitations (incomplete outcome, blinding) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1
<b>Sedation</b>	81 (1 study) 3 months	No between-group difference	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

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 (≤24 jaar).

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen kortermijnbehandeling met olanzapine en quetiapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6-12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer gewichtstoename** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen kortetermijngebruik van olanzapine en quetiapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen kortetermijnbehandeling met olanzapine en quetiapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde 6 tot 12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde >12 maanden behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI z-score** vergeleken met quetiapine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen olanzapine en quetiapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen olanzapine of quetiapine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*



### 9.5.7 Olanzapine versus risperidone

<b>Olanzapine vs risperidone</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhaher 2016(88)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>QTc interval</b>	216 (1 study)  12 months	Risperidone – olanzapine p=0.578  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess
<b>Weight (kg)</b>	936 (13 studies) <6 months	<b>MD 2.18 (95% CrI 1.13 to 3.25)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 serious limitations: RCTs with high risk of incomplete data, observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Weight (kg) (6-12 months)</b>	295 (4 studies) 6-12 months	MD 4.40 (95% CrI -0.54 to 9.86)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight</b>	504 (6 studies) <6 months	107/150 vs 188/354  RR 1.36 (95% CrI 0.93 to 3.42)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight (6-12 months)</b>	264 (3 studies) 6-12 months	28/64 vs 64/200  RR 1.44 (95% CrI 0.55 to 5.50)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	737 (9 studies) <6 months	<b>MD 0.94 (95% CrI 0.64 to 1.30)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (6-12 months)</b>	328 (5 studies) <6 months	<b>MD 1.66 (95% CrI 0.19 to 3.42)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

<b>BMI z-score change</b> <b>&gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	<b>0.43 (0.12 to 0.74)</b>  <b>SS more weight gain with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Hyperprolactinemia</b>	128 (3 studies) <6 months	7/49 vs 27/79  RR 0.46 (95% CrI 0.11 to 1.70) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational studies, RCT with serious limitations (incomplete outcome data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1
<b>Akathisia</b>	507 (9 studies) <6 months	20/192 vs 24/315  RR 1.17 (95%CrI 0.59 to 2.40)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations (incomplete data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Dystonia</b>	270 (5 studies) <6 months	10/108 vs 13/162  RR 1.65 (95% CrI 0.44 to 6.07)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: 1
<b>Sedation</b>	321 (7 studies) <6 months   180 (1 study) 3 months	35/133 vs 36/188  RR 1.19 (95% CrI 0.68 to 2.35)  NS  No between-group difference	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations (incomplete outcome data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

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 ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde kortermijnbehandeling met olanzapine tot **meer gewichtstoename** vergeleken met risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen 6 tot 12 maanden behandeling met olanzapine en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq$  7% gewichtstoename** tussen olanzapine en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI** vergeleken met risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde behandeling met olanzapine tot **meer toename van de BMI z-score** vergeleken met risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met hyperprolactinemie** tussen olanzapine en risperidon.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen olanzapine en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met dystonie** tussen olanzapine en risperidon.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen olanzapine en risperidon.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Olanzapine vs risperidone			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Occurrence of cardiometabolic events	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.85 (95% CI 0.79–4.32)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok

type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.			Imprecision: ok
<b>Type 2 diabetes mellitus</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	<b>HR 4.70 (95% CI 1.01–21.82)</b>  <b>SS more diabetes with olanzapine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Hypertension</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.92 (95% CI 0.58–6.39)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Dyslipidemia</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.18 (95% CI 0.16–8.92)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Onze bijgewerkte zoekopdracht (update 1) resulteerde tot één retrospectieve cohortstudie (Chung 2019(82)) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidone werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **type 2 diabetes mellitus** tussen olanzapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **hypertensie** tussen olanzapine en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **dyslipidemie** tussen olanzapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

<b>olanzapine vs risperidone</b>			
Bibliography: Jeon 2021(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Movement disorders</b>	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.83 (0.56 to 1.23)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Met onze tweede search-update vonden we één retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021(81)). 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 ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

### 9.5.8 Quetiapine versus risperidon

<b>Quetiapine vs risperidone</b>			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Biscontri 2017(94), Al-Dhafer 2016(88); Jeon 2021(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>QTc interval</b>	216 (1 study)  12 months	Risperidone – quetiapine p=0.216  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess
<b>Weight (kg)</b>	436 (3 studies) <6 months	MD 0.08 (95% CrI -3.77 to 3.14)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>Weight (kg) (6-12 months)</b>	295 (3 studies) 6-12 months	MD -1.48 (95% CI -4.16 to 1.18)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

<b>≥7% increase in weight</b>	417 (4 studies) <6 months	55/104 vs 176/313  RR 0.91 (95% CrI 0.56 to 1.44) NS  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥7% increase in weight (6-12 months)</b>	204 (1 study) 6-12 months	22/47 vs 56/157  RR 1.31 (95% CI 0.91 to 1.90) NS  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	436 (3 studies) <6 months	MD 0.04 (95% CrI -1.34 to 1.20)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (6-12 months)</b>	328 (4 studies) 6-12 months	MD -0.32 (95% CrI -1.56 to 1.12)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
<b>BMI z-score change &gt;12 months</b>	202 (1 study) >12 months	0.18 (-0.05 to 0.42)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>EPS</b>	2427 (1 study) 1 yr      10969 (1 study) +/- 2yrs	Quetiapine 8.76/100 person-years Risperidone 10.55/100 person-years  <b>Quetiapine vs risperidone HR 0.53 (0.34 to 0.83)</b>  <b>SS fewer EPS with quetiapine</b>  <b>HR 0.49 (95% CI 0.34 to 0.71)</b>  SS fewer movement disorders with quetiapine vs risperidone	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Akathisia</b>	203 (1 study) <6 months	1/66 vs 7/137  RR 0.30 (95%CI 0.04 to 2.36) NS  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sedation</b>	171 (1 study)	No between-group difference	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>

	3 months	Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
--	----------	--

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 ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste eindpunten werden alleen of hoofdzakelijk observationele gegevens gevonden.

Met onze tweede search-update vonden we één retrospectieve cohortstudie (Jeon 2021(81)). 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 ons vertrouwen 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: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van gewicht** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met  $\geq 7\%$  gewichtstoename** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in verandering van de BMI z-score** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen leidde quetiapine tot **minder extrapiramidale symptomen** vergeleken met risperidon.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met acathisie** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen en jongvolwassenen was er **geen verschil in aantal deelnemers met sedatie** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

<b>Quetiapine vs risperidone</b>			
Bibliography: Chung 2019(82)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Occurrence of cardiometabolic events</b> type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.00 (95% CI 0.50–1.96)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Type 2 diabetes mellitus</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.68 (95% CI 0.09–5.37)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Hypertension</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.39 (95% CI 0.60–3.22)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>Dyslipidemia</b>	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.33 (95% CI 0.04–2.44)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
<b>MACE</b> AMI, ischemic heart disease, ischemic stroke, and cardiac death	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 5.26 (95% CI 0.32–85.65)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1



Onze bijgewerkte zoekopdracht (update 1) resulteerde tot één retrospectieve cohortstudie (Chung 2019(82)) waarin verschillende antipsychotica werden vergeleken, waarbij risperidone werd gebruikt als referentie, bij kinderen gediagnosticeerd met een psychiatrische ziekte en die pas antipsychotica kregen.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen 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: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **type 2 diabetes mellitus** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **hypertensie** tussen quetiapine en risperidon (SGA).

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **dyslipidemie** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij kinderen was er **geen verschil** voor **MACE** tussen quetiapine en risperidon.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

## 10 Veiligheidsinformatie uit andere bronnen

### 10.1 Contra-indicaties

#### 10.1.1 Contra-indicaties van antipsychotica in het algemeen

- Bewustzijnsstoornissen, coma.(1)
- Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, en vooral voor volgende antipsychotica: droperidol, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol.(1)

#### 10.1.2 Contra-indicaties van fenothiazinen en thioxanthenen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Prolactine-afhankelijke tumoren.(1)
- Deze van de anticholinergica. De voornaamste contra-indicaties van geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zijn: gesloten-hoekglaucoom, refluxoesofagitis, pylorusstenose, intestinale atonie, paralytische ileus, ernstige colitis ulcerosa, myasthenia gravis. Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen en ouderen: ze zijn gevoeliger voor de anticholinerge ongewenste effecten; verlagen van de dosis kan aangewezen zijn.(1)
- Andere risicosituaties zijn prostaathypertrofie, hyperthermie, tachycardie (bv. door hyperthyreoïdie, hartfalen), hypertensie en acuut myocardinfarct. (1)

#### 10.1.3 Contra-indicaties van antipsychotica van de tweede generatie

- Cariprazine: gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-inductoren. (1)
- Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge): ook hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, niet-gecontroleerde epilepsie, ernstige nierinsufficiëntie.(1)
- Clozapine en olanzapine bezitten anticholinerge eigenschappen en zijn bijgevolg gecontra-indiceerd bij patiënten met paralytische ileus; voorzichtig gebruik is ook geboden bij benigne prostaathypertrofie en gesloten-hoekglaucoom.(2)
- Olanzapine is niet aanbevolen bij de ziekte van Parkinson aangezien het gebruik ervan vaak geassocieerd werd met een toename van de parkinsonsymptomen en hallucinaties.(2)
- Asenapine en sertindol: ook leverinsufficiëntie.(1)
- Sertindol is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoening, hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie. Sertindol mag niet toegediend worden aan patiënten met niet-gecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.(2)

### 10.2 Ongewenste effecten

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

- Sedatie, orthostatische hypotensie, vallen.(1)
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; ze zijn dosisafhankelijk.(1)
  - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
  - Parkinsonisme: inclusief rusttremor(95), frequenter bij ouderen. Het risico is waarschijnlijk lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening.(1)
  - 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.(1)
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en seksuele stoornissen.(1)
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine.(1)
- Verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine).(1)
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon.(1)
  - 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.(96)
- Toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten en verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie.(1)
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.(1)
- 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.(1)
- 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.(1)
- Relaxatie van de urethrale sfincter die urine-incontinentie kan veroorzaken (atypische antipsychotica zoals clozapine zijn ook een risicofactor voor enuresis nocturna).(97)
- Occasioneel: hematologische stoornissen, zoals hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenie, purpura, eosinofilie en potentieel fatale agranulocytose; zij kunnen de verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie zijn.(2)
- 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.(2)

- 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.(2)

### 10.2.2 Ongewenste effecten van fenothiazinen en thioxantheen (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent.(1)
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose.(1)
- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit.(1)
- Anticholinerge effecten die voor sommige fenothiazinen meer uitgesproken zijn.(1)
- De "Drug Database for Acute Porphyrria", samengesteld door het "Norwegian Porphyrria Centre" (NAPOS), en het "Porphyrria Centre Sweden" rangschikken flupentixol als mogelijke uitlokker van een porfyrie-aanval.(2)

### 10.2.3 Ongewenste effecten van butyrofenonen (haloperidol)

Deze middelen geven minder sedatie, minder orthostatische hypotensie, en minder anticholinergische ongewenste effecten(2) dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent.(1)

### 10.2.4 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.(1)
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie)(1). 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.(98)
- 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.(1)
- Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge):
  - Gezien de hematologische (eosinofilie, bloedarmoede en trombocytopenie)(2) 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.(1)
  - Clozapine kan reversibele neutropenie veroorzaken die kan evolueren naar potentieel fatale agranulocytose.(2)
  - Ook myocarditis en cardiomyopathie en anticholinerge effecten.(1)

- 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.(2)
- Quetiapine: ischemische colitis(1), verlaagde plasma-hormoonspiegels van hemoglobine en schildklier(2).
- Sertindol is geen eerstekeuze-antipsychoticum aangezien het risico op verlenging van het QT-interval waarschijnlijk hoger is dan met andere antipsychotica(1). De verkoop van sertindol werd beperkt omwille van cardiale aritmieën en plotse hartdood na het gebruik ervan(2).
- 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.(2)

### 10.2.5 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.(2)

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.(2)
- 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.(2)

## 10.3 Interacties

### 10.3.1 Interacties met antipsychotica in het algemeen

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.(1)
- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.(1)
- Verhoogd risico op extrapiramidale symptomen bij associëren met SSRI's, gastroprokinetica of cholinesterase-inhibitoren.(1)
- Verhoogd risico op extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit bij associëren met lithium.(1)
- Verhoogd risico op convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies veroorzaken.(1)

- Verhoogd risico op torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico op QT-verlenging verhogen.(1)
- Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren.(1)
- Verhoogd risico op anticholinerge effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen.(1)
- Chronisch gebruik van anticholinergica (bv. gebruikt in geval van extrapiramidale symptomen) zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren.(1)

### 10.3.2 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(2).
- Haloperidol moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die lithium krijgen; er is melding gemaakt van encefalopathisch syndroom na hun gezamenlijk gebruik.(2)

### 10.3.3 Interacties met antipsychotica van de tweede generatie

- Clozapine(1) en olanzapine(99): 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.(1)
- Olanzapine(2):
  - 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(2):
  - 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.(1)
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4 en een remmer van P-gp.(1)
- Clozapine en olanzapine zijn substraten van CYP1A2.(1)
- Paliperidon is een substraat van P-gp.(1)
- Quetiapine is een substraat van CYP3A4.(1)
- Risperidon is een substraat van CYP2D6.(1)

## 10.4 Bijzondere voorzorgen en monitoring

### 10.4.1 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.(1)
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.(1)
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico op frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.(1)
- De meeste antipsychotica kunnen de uitvoering van gespecialiseerde taken beïnvloeden, waaronder autorijden.(2)

### 10.4.2 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.(2)
- 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.(2)

### 10.4.3 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.(2)
- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld (wekelijks in het begin van de behandeling) en van het ECG.(1)
- Quetiapine(2):
  - 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(2):
  - 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.

## 10.5 Opmerkingen over parenterale vormen

- In geval van parenteraal gebruik: cardio-respiratoire depressie die dodelijk kan zijn. Monitoring van vitale parameters is aangewezen. (1)

- Depotpreparaten(100):
  - 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 schizo-affectieve 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(101):
  - Postinjectiesyndroom (post injection delirium/sedation syndrome).(1)
  - 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, delier, 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.(1)



## 10.6 Kinderen

### 10.6.1 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.(2)

### 10.6.2 Antipsychotica van de eerste generatie

- Er zijn weinig fenothiazinen (bv. prothipendyl) aanbevolen voor gebruik bij kinderen; er was in het bijzonder bezorgdheid over het gebruik van fenothiazinederivaten bij zuigelingen (wiegendood).(2)
- Haloperidol moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij kinderen en adolescenten aangezien ze een verhoogd risico kunnen hebben op ernstige dystonische reacties.(2)
- 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.(2)

### 10.6.3 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.(2)
- Ongewenste effecten zoals verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhoging van prolactineconcentraties kunnen frequenter optreden bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.(2)
- 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.(2)

## 10.7 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.(2)
- 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.(2)
- Het gebruik van atypische antipsychotica bij deze patiënten is niet zonder risico en er is evidentie van een verhoogd sterftepercentage met hun gebruik.(2) Een verhoogd risico op overlijden bij gebruik van antipsychotica bij oudere dementerenden werd reeds eerder gerapporteerd in observationeel onderzoek. Bij behandeling met antipsychotica gedurende zes 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.(102)
- Sertindol moet voorzichtig gebruikt worden bij ouderen.(2)
- Cerebrovasculaire ongewenste effecten(2):
  - 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 1015 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. (2)

- 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.(2)

## 10.8 Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige psychotische symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; toch dienen antipsychotica zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.(1)
- Eerste trimester: een teratogeen effect kan niet uitgesloten worden.(1)
- Derde trimester en periode van borstvoeding: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico op extrapiramidaal syndroom, van sedatie en, vooral met de fenothiazines, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) geven.(1)

## 11 Referenties

1. CBIP B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; Répertoire Commenté des Médicaments 2019.
2. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Soiza RL, Myint PK. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: Guidelines on Risk Reduction and Management of Delirium. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2019;55.
15. NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2010.
16. Eizenga WH, Dautzenberg PL, Eekhof JAH, Scholtes ABJ, Van Venrooij MH, Verduin MM, et al. NHG-Standaard Delier. Huisarts Wet 2014;57: 184-93.
17. 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.
18. 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'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent 2011;20: 218-33.

19. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68: 1356-63.
20. Hulshof TA, Zuidema SU, Gispens-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.
21. Hulshof TA, Zuidema SU, van Meer PJK, Gispens-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.
22. Vredevelde 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.*
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. Brodaty H, Ames D, Snowden 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.
  46. Brodaty H, Ames D, Snowden 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhala 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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).
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Findlay DJ, Sharma J, McEwen J, et al. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatments in elderly female inpatients with senile dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 1989;4: 115-20.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep medicine* 2016;22: 13-7.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research* 2011;71: 277-81.
74. 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.
75. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45: 297-301.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.



85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Al-Dhaheer 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. CBIP B. Tremor van medicamenteuze oorsprong; Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;January.
96. CBIP B. Geneesmiddelen en risico van tandcariës; Médicaments et risque de caries dentaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;April.
97. CBIP B. Geneesmiddelen die urineincontinentie kunnen bevorderen; Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.
98. CBIP B. Aripiprazol en compulsief gedrag; Aripiprazole et comportement compulsif. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;May.
99. CBIP B. Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol; Interactions entre les médicaments et l'alcool. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;March.
100. CBIP B. Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine; Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthylnaltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;January.
101. 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.

102. CBIP B. De Transparantiefiches: een update; Fiches de transparence : une mise à jour. Folia Pharmacotherapeutica 2015;December.



Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV