



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering – 12 mei 2022

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



Réunion de consensus – 12 mai 2022

**L'usage rationnel des antipsychotiques  
en dehors des troubles psychiatriques sévères**

.be



## Inhoudsopgave

|  |    |
|--|----|
| Voorwoord .....  | 2  |
| Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury ..... | 7  |
| Wetenschappelijk programma .....                                 | 11 |
| Methodologie .....   | 19 |
| Teksten van de deskundigen .....                                 | 39 |

## Sommaire

|  |    |
|--|----|
| Préface .....  | 2  |
| Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury ..... | 7  |
| Programme scientifique .....   | 11 |
| Méthodologie .....   | 19 |
| Textes des experts .....   | 39 |

## Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, normaal gezien in een frequentie van twee per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is de 42<sup>e</sup> in de reeks en betreft het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen.

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

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

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

## Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

## Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering.

Bedankt aan iedereen voor de enorme geleverde inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen in de huidige extreme omstandigheden! Zonder de flexibiliteit van eenieder zou dit nooit mogelijk zijn geweest.

Prof. Dr. Guy Hans  
Voorzitter van het organisatiecomité

## Préface

Une des missions du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) est d'organiser une réunion de consensus normalement à une fréquence de deux par an. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres traitements possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 42<sup>e</sup> dans la série et traite de l'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation d'antipsychotiques en dehors du traitement des maladies psychiatriques. Les applications en ce domaine sont très diverses et comprennent différentes catégories d'âge (des enfants aux personnes âgées). En marge du débat sur les indications scientifiques pour ces applications, un besoin majeur d'éclaircissements existe quant aux effets secondaires éventuels à court et à long terme. Ces aspects seront dès lors abordés lors de cette réunion de consensus. Nous examinerons en outre si certaines molécules sont plus appropriées pour une application dans certaines indications ou peuvent être considérées comme plus sûres à long terme. Enfin, on approfondira la question de la surveillance de ce genre de traitement par antipsychotiques. Bien entendu, comme toujours, nous donnerons un aperçu détaillé de l'utilisation réelle des antipsychotiques dans les soins de santé en Belgique.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, les pédiatres, les gériatres et les MCC.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

## Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. À cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et les directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

## Remerciements

Le Comité d'organisation de la présente réunion de consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne.

Merci à tous pour les énormes efforts consentis afin de mener à bien cette réunion de consensus dans les conditions extrêmes actuelles ! Sans la flexibilité de chacun, cela n'aurait jamais été possible.

Prof. Dr Guy Hans  
Président du Comité d'organisation





Samenstelling  
organisatiecomité,  
bibliografiegroep en jury



Composition du comité  
d'organisation,  
groupe bibliographique et jury

# Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

## Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Marc De Hert, Jean-Marie Maloteaux

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet  
Goesaert, Natasja Mortier

Juryvoorzitter: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Olga Van de Vloed, Kris Van haecht, Xavier Wittebole

## Bibliografiegroep

BCFI/CBIP + Leescomité (Hilde Baeyens (AZ Alma), Gilles Henrard (ULg), Beryl Koener  
(UCL), Filip Van Den Eede (UA))

## Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Pierre Drielsma (huisarts)
- Benoit Gillain (specialist) *Vicevoorzitter*
- Lamia Guettat (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*
- Bram Spinnewijn (huisarts)
- Raf Van Hoeyweghen (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Svetlana Sholokhova
- Rik Thys

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Siska Desplenter
- Magali Van Steenkiste

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- Annemie Ryckx
- Kris Van den Broeck

Vertegenwoordiger van het publiek

- Sabine Gössing-Henry

# Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

## Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Marc De Hert, Jean-Marie Maloteaux

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet Goesaert, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Olga Van de Vloed, Kris Van haecht, Xavier Wittebole

## Groupe bibliographique

BCFI/CBIP + Comité de lecture (Hilde Baeyens (AZ Alma), Gilles Henrard (ULg), Beryl Koener (UCL), Filip Van Den Eede (UA))

## Jury

Représentants des médecins

- Pierre Drielsma (huisarts)
- Benoit Gillain (specialist) *Vice-président*
- Lamia Guettat (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*
- Bram Spinnewijn (huisarts)
- Raf Van Hoeyweghen (specialist)

Représentants des organismes assureurs

- Svetlana Sholokhova
- Rik Thys

Représentants des pharmaciens

- Siska Desplenter
- Magali Van Steenkiste

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Annemie Ryckx
- Kris Van den Broeck

Représentant du public

- Sabine Gössing-Henry



Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

# Wetenschappelijk programma

|              |  |
|--------------|--|
| <b>08u30</b> | <b>Onthaal</b>   |
| <b>09u15</b> | <b>Toespraak</b><br>Dr. Gunther Gijsen, Vertegenwoordiger van mijnheer Frank Vandenbroucke, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid  |
| <b>09u25</b> | <b>Inleiding en methodologie van de consensusvergaderingen</b><br>Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter van het Organisatiecomité, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen |
| <b>09u35</b> | <b>Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen</b><br>Bibliografiegroep (*)   |
| <b>09u45</b> | <b>Cijfers over de antipsychotica</b><br>Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV   |

## 1. Algemene inleiding

|              |   |
|--------------|---|
| <b>09u55</b> | <b>Commentaar van de deskundige</b><br>Prof. Eric Constant, UCL |
| <b>10u15</b> | <b>Discussie</b>  |

## 2. Gedragmatige en psychologische symptomen van dementie (BPSD)

### 2.1. Werkzaamheid

**10u25** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**10u40** Commentaar van de deskundige  
Dr. Anne Peeters, Grand Hôpital de Charleroi

---

**11u00** Discussie

---

**11u15** Pauze

### 2.2. Veiligheid (ongewenste effecten) en deprescribing

**11u35** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**11u50** Commentaar van de deskundige  
Prof. Anne-Marie De Cock, UA

---

**12u10** Discussie

## 3. Veiligheid kinderen en jongeren

**12u25** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**12u40** Commentaar van de deskundige  
Prof. Jean Steyaert, KUL

---

**13u00** Discussie

---

**13u15** Lunch

## 4. Delirium en agitatie

- 14u15** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek voor delirium  
Bibliografiegroep (\*)
- 
- 14u25** Commentaar van de deskundige  
Dr. Jürgen De Fruyt, AZ Sint-Jan Brugge
- 
- 14u45** Discussie

## 5. Insomnia

- 15u00** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)
- 
- 15u05** Commentaar van de deskundige  
Dr. Ann Van Gastel, UZA
- 
- 15u25** Discussie
- 
- 15u40** Pauze

## 6. Monitoring

- 16u00** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)
- 
- 16u10** Commentaar van de deskundige  
Prof. Filip Bouckaert, KUL
- 
- 16u35** Discussie
- 
- 16u45** Einde
- 
- 18u30** Vergadering van de jury

(\*) Bibliografiegroep: BCFI + Leescomité (Hilde Baeyens (AZ Alma), Gilles Henrard (ULg), Beryl Koener (UCL), Filip Van Den Eede (UA))



# Programme scientifique

- 08h30**      **Accueil**
- 
- 09h15**      **Allocution**  
Dr Gunther Gijzen, Représentant de M. Frank Vandebroucke,  
Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
- 
- 09h25**      **Introduction et méthodologie des réunions de consensus**  
Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation, Président  
du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de  
médicaments
- 
- 09h35**      **Méthodologie de la recherche bibliographique et  
réflexions critiques**  
Groupe bibliographique (\*)
- 
- 09h45**      **Chiffres sur les antipsychotiques**  
Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

## 1. Introduction générale

- 09h55**      **Commentaires de l'expert**  
Prof. Eric Constant, UCL
- 
- 10h15**      **Discussion**

## 2. Symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD)

### 2.1. Efficacité

**10h25** Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**10h40** Commentaires de l'expert  
Dr Anne Peeters, Grand Hôpital de Charleroi

---

**11h00** Discussion

---

**11h15** Pause

### 2.2. Sécurité (effets indésirables) et déprescription

**11h35** Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**11h50** Commentaires de l'expert  
Prof. Anne-Marie De Cock, UA

---

**12h10** Discussion

## 3. Sécurité enfants et jeunes

**12h25** Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**12h40** Commentaires de l'expert  
Prof. Jean Steyaert, KUL

---

**13h00** Discussion

---

**13h15** Lunch

## 4. Délire et agitation

**14h15**      Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**14h25**      Commentaires de l'expert  
Dr. Jürgen De Fruyt, AZ Sint-Jan Brugge

---

**14h45**      Discussion

## 5. Insomnie

**15h00**      Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**15h05**      Commentaires de l'expert  
Dr Ann Van Gastel, UZA

---

**15h25**      Discussion

---

**15h40**      Pause

## 6. Surveillance

**16h00**      Résumé de la recherche bibliographique  
Groupe bibliographique (\*)

---

**16h10**      Commentaires de l'expert  
Prof. Filip Bouckaert, KUL

---

**16h35**      Discussion

---

**16h45**      Fin

---

**18h30**      Réunion du jury

(\*) Groupe bibliographique: CBIP + Comité de lecture (Hilde Baeyens (AZ Alma), Gilles Henrard (ULg), Beryl Koener (UCL), Filip Van Den Eede (UA))



Methodologie



Méthodologie

# Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité) bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

## I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverser betrefende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

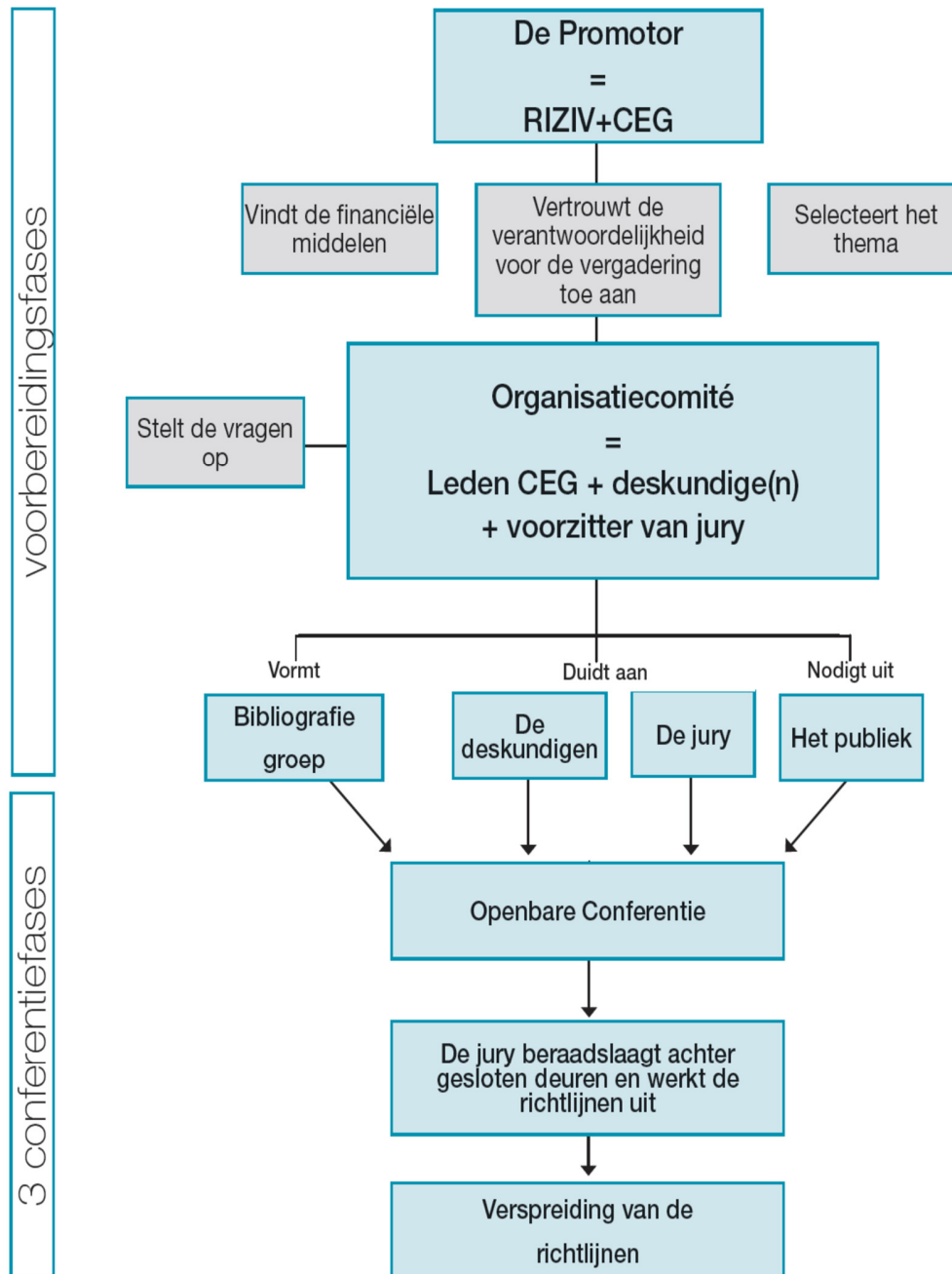
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

### **Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?**

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverser spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



## II. Wie is hierbij betrokken?

### 1. De promotor

#### a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

#### b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

### 2. Het Organisatiecomité

#### a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

#### b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)



- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

### 3. De Jury

#### a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

## b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.  
De voorzitter coördineert de jury.

### Profiel

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

## c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst”

worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.

- o **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

#### 4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

#### 5. De deskundigen

##### a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten,

Geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

- De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

##### b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

- De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

## III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

### 1. Het schrijven van de richtlijnen

#### a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

#### b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

#### c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

### 2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch corps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

### 3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verskillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

## IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, 270: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, 271: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, 273: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1190, 16 : 341-3.

# Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

## I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

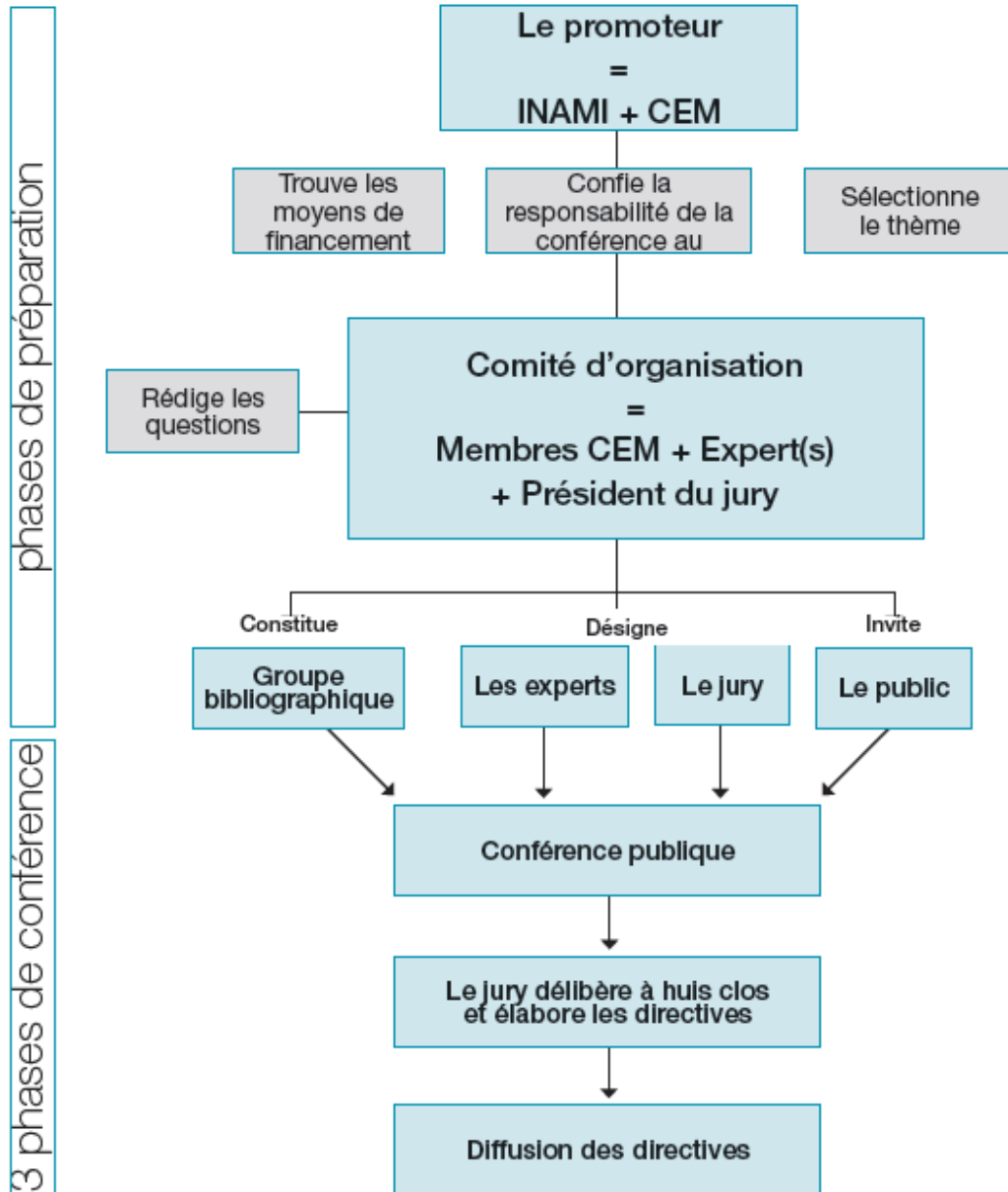
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

### **La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:**

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

## Organisation d'une conférence de consensus





## II. Qui est concerné?

### 1. Le promoteur

#### a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

#### b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

### 2. Le Comité d'organisation

#### a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

#### b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

### 3. Le jury

#### a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

## b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.

Le président coordonne le jury.

### Profil

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

## c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel – les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- Avant la conférence publique, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions pendant la conférence publique. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- Lors de la session de "travail à huis clos", le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- A l'issue de la conférence, le texte des directives est rendu public.

## 4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

## 5. Les experts

### a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

- Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

### b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

- Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

## III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

### 1. Rédiger les directives

#### a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

#### b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

#### c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

### 2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc.) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

### 3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

## IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, 16 : 341-3.





# Cijfers over de antipsychotica



# Chiffres sur les antipsychotiques

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige  
verzorging RIZIV



**Cijfers over de antipsychotica**

-

**Chiffres sur les antipsychotiques**

**Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD**

**Dept. Farmaceutisch Beleid – Dépt Politique Pharmaceutique**

**RIZIV-INAMI**

**& Dept. Maag-, Darm- en Leverziekten UZ-KU Leuven**

---

### Bron cijfermateriaal

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

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

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

### Bespreking en besluit

◇ Volume antipsychotica (DDD). Qua volume worden er vier keer zoveel 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica ingenomen dan 1<sup>e</sup> generatie (via openbare apotheken) in de thuissituatie. Het volume van de 2<sup>e</sup> generatie steeg de voorbije drie jaar; de 1<sup>e</sup> generatie was stabiel.

◇ Aantal behandelde patiënten. Antipsychotica worden door meer dan 367.000 Belgen ingenomen, welke ook de indicatie is. Er zijn meer gebruikers van de tweede generatie dan van de eerste generatie. Er bestaat overlap tussen beide groepen in de zin dat er patiënten zijn die met medicamenten van beide generaties simultaan behandeld zijn. Het aantal patiënten dat 1<sup>e</sup> generatie inneemt, daalt, terwijl dit met 2<sup>e</sup> generatie stijgt. Quetiapine, risperidon en olanzapine zijn het meest gebruikt.

◇ RIZIV uitgaven. Het RIZIV betaalt tien keer méér voor de 2<sup>e</sup> generatie antipsychotica dan voor de 1<sup>e</sup> generatie. Globaal bedroeg de jaaruitgave voor antipsychotica in België 84,9 miljoen € in 2020. De drie duurste moleculen zijn paliperidon, quetiapine en aripiprazole en zij maken 66% van de uitgaven uit. Globaal dalen de uitgaven 2018-2020 wat te verklaren is door de komst van generiek paliperidon in tabletvorm tezamen met een verplichte prijsdaling voor INVEGA op 1.4.2019. Op 1.4.2021 ondergingen XEPLION en TREVICTA overigens ook een prijsdaling.

### Tabel antipsychoticadata (hieronder)

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

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

### Source chiffres

Cet exposé reprend les chiffres concernant l'utilisation des antipsychotiques en Belgique. Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI qui se base sur les conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. La banque de données contient des données anonymes. Les chiffres concernant l'utilisation et la délivrance en hôpital général ou psychiatrique ne sont donc pas repris.

Un des paramètres repris dans le tableau est le nombre de patients. Les patients ne sont pas doublement comptés ce qui donne des nombres de patients uniques. Par exemple, un patient qui a pris la même molécule trois fois au cours de l'année, est compté comme un patient. Les totaux des nombres de patients dans le tableau contiennent également des patients uniques. Pour cette raison il ne faut pas additionner les nombres par molécule car ceci créerait des double comptages. Les autres paramètres sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abrégées DDD (*defined daily dose*), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne font partie de ces dépenses.

### Discussion et conclusion

◇ Volume des antipsychotiques (DDD). Le volume des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération est quatre fois plus important que celui de la 1<sup>ère</sup> génération et ils sont destinés au traitement à domicile (via les officines publiques). Les trois dernières années, le volume de la 2<sup>ème</sup> génération a augmenté tandis que la 1<sup>ère</sup> génération est resté stable.

◇ Nombre de patients traités. Plus de 367.000 belges prennent un antipsychotique, quelle que soit l'indication de celui-ci. Il y a plus de patients sous antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération que de première. Il existe un chevauchement entre les deux groupes comme certains patients sont traités simultanément avec des médicaments des deux générations. Le nombre de patients qui prennent un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération est en baisse et le nombre sous 2<sup>ème</sup> génération est en hausse. Les plus utilisés en termes de nombre de patients, sont la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine.

◇ Dépenses INAMI. Les coûts pour l'INAMI sont dix fois plus élevés pour les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération que pour ceux de 1<sup>ère</sup> génération. Globalement les dépenses pour les antipsychotiques en Belgique en 2020 s'élevaient à 84,9 millions d'euros. Les trois molécules les plus chères sont la palipéridone, la quétiapine et l'aripiprazole; elles constituent 66% des dépenses. Le total des dépenses a diminué de 2018 à 2020. Ceci est expliqué par l'arrivée de palipéridone générique en comprimés et en même temps par une baisse de prix imposée à Invega le 1.4.2019. La diminution de prix de Xeplion et Trevicta a suivi le 1.4.2021.

### Tableau Antipsychotiques en chiffres (ci-dessus)

Le tableau contient le nombre de patients, les doses journalières et les dépenses pour les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération en 2018, 2019 et 2020. Pour la répartition 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, le Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique a été suivi. Les molécules sont classées par ordre décroissant de nombre de patients.

# Introduction générale



## Algemene inleiding

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Eric Constant, UCL





**L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères.**  
**Introduction générale aux antipsychotiques**

Professeur Eric Constant  
Psychiatre, Directeur médical, Clinique Notre-Dame des Anges, 4000 Liège  
Professeur invité en psychiatrie, Faculté de Médecine UCL et ULG

## QUESTIONS POSEES

- Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (première génération) et atypiques (deuxième génération) ?
- Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?
- Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?

### 1. INTRODUCTION

Le terme « neuroleptique » a été employé initialement par deux médecins français Jean Delay et Pierre Deniker dans les années 1950. Le mot tire son origine des radicaux « neuro- » (qui a trait aux nerfs) et « -leptique » (qui affecte en calmant, dérivé du grec « saisir »). Le terme antipsychotique (qui date aussi des années 1950) fait référence plus précisément aux effets de ces médicaments sur les troubles psychotiques (1).

Les antipsychotiques peuvent être classés selon leur structure chimique (benzamides, butyrophénones, dibenzothiazépines, phénothiazines, thioxanthènes), ou encore leur configuration d'effets cliniques. Sur la base des effets cliniques, on distingue les antipsychotiques typiques (aussi appelés de première génération) et les antipsychotiques atypiques (ou de deuxième génération). « L'atypie » dans ce contexte se caractérise cliniquement essentiellement par un risque modéré d'effets indésirables extrapyramidaux par rapport aux antipsychotiques typiques. Les antipsychotiques typiques sont par ailleurs souvent catégorisés en incisifs ou sédatifs en fonction de leurs effets cliniques prépondérants. Le prototype des antipsychotiques typiques incisifs est l'halopéridol, celui des antipsychotiques typiques sédatifs la lévomépromazine, et celui des antipsychotiques atypiques la clozapine.

### 2. QUELLES SONT LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES TYPIQUES ET ATYPIQUES ?

Les médicaments antipsychotiques agissent par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2. L'hypothèse d'une hyperactivité globale du système dopaminergique dans la schizophrénie est aujourd'hui considérée trop simple. Une hyperactivité des voies méso- limbiques serait à l'origine d'une symptomatologie psychotique positive (hallucinations, idées délirantes, désorganisation de la pensée), et une hypoactivité des voies méso-corticales serait à l'origine des symptômes psychotiques négatifs (abrasion affective, alogie, aboulie). Alors que les **antipsychotiques typiques** bloquent autant la voie méso-corticale que la voie méso- limbique, les **antipsychotiques atypiques** induisent un blocage différentiel des voies dopaminergiques (notamment en raison de leurs actions antisérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>) qui pourrait s'avérer utile par rapport à l'hypothétique déséquilibre entre l'activité diminuée du lobe frontal et celle augmentée du système limbique.

La résultante entre l'effet 5HT<sub>2A</sub> (favorisant la transmission dopaminergique) et l'effet D2 (bloquant la transmission dopaminergique) dépend de l'ampleur de l'influence inhibitrice sérotoninergique sur les diverses voies dopaminergiques. Dans la **voie mésolimbique**, l'effet 5HT<sub>2A</sub> est faible, la résultante est le blocage D2, favorable au traitement des symptômes positifs des psychoses. Dans les **autres voies** (mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire), l'effet 5HT<sub>2A</sub> est puissant, la résultante est une stimulation de la transmission dopaminergique, favorable au traitement des symptômes négatifs des psychoses (et prévention des effets secondaires observés avec les antipsychotiques classiques).

Dernièrement, plusieurs publications mettent en évidence les effets possibles de certains antipsychotiques pour combattre l'infection de la COVID-19 (2,3). Ainsi, la chlorpromazine pourrait agir comme un inhibiteur de l'entrée du virus dans les cellules, ou endocytose. Ce phénomène serait opérant à des stades précoces, mais aussi tardifs de l'infection. Cet intérêt potentiel des

antipsychotiques dans la lutte contre la COVID-19 est partie du fait qu'à l'hôpital Saint-Anne de Paris, par exemple, 19% du personnel soignant avait contracté la COVID-19 contre seulement 3% des patients hospitalisés. La chlorpromazine avait déjà démontré, in vitro sur des cellules, son efficacité sur les coronavirus qui étaient responsables des précédentes épidémies en 2002 et en 2012. L'équipe de Pasteur a pu tester son efficacité sur des cellules animales mais aussi humaines. Il semble que cela soit surtout la classe des phénothiazines (prométhazine, fluphenazine, chlorpromazine et thiéthylperazine) qui soit concernée par cet effet (2).

### **3. PRINCIPALES INDICATIONS**

#### ***3.1. Antipsychotiques typiques sédatifs (chlorprothixène, clotiapine, lévomépromazine, pipampérone, promazine, zuclopenthixol)***

- Troubles psychotiques
- Agitation psychotique : angoisse liée à une psychose, voire angoisse sévère, troubles du sommeil liés à des troubles psychotiques

#### ***3.2. Antipsychotiques typiques incisifs (haldol)***

- Troubles psychotiques aigus et traitement d'entretien
- Agitation psychotique
- Episode maniaque aigu
- Etat confusionnel, état d'agitation lors de troubles mentaux organiques (ou de sevrage alcoolique ne répondant pas aux benzodiazépines)
- Hyperkinésies (tics nerveux, chorée de Huntington ou de Sydenham, syndrome de Gilles de la Tourette)

#### ***3.3. Antipsychotiques atypiques***

##### ***3.3.1. Clozapine***

- Schizophrénie résistante au traitement
- Effets indésirables neurologiques et incontrôlables sous forme de réactions extrapyramidales ou de dyskinésies tardives

##### ***3.3.2. Risperidone***

- Schizophrénies et autres troubles psychotiques, y compris traitement d'entretien
- Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire, en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur ou des benzodiazépines
- Symptômes psychotiques ou agressivité lors de démences
- Certains troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent ou l'adulte ayant un retard mental ou autisme

##### ***3.3.3. Olanzapine***

- Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien
- Agitation et troubles du comportement chez les patients souffrant de schizophrénie ou d'un épisode maniaque (pour la forme i.m.)
- Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire, en monothérapie ou en association avec le lithium ou le valproate
- Prophylaxie des récurrences chez les patients souffrant de trouble bipolaire dont l'épisode maniaque aigu a répondu à l'olanzapine (limité à 12 mois)

##### ***3.3.4. Amisupride***

- Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien

### **3.3.5. Quetiapine**

- Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien
- Episodes maniaques du trouble bipolaire, en monothérapie (durant 12 semaines) ou en association avec le lithium ou le valproate (durant 3 à 6 semaines)
- Episodes dépressifs du trouble bipolaire
- Prévention de la récurrence du trouble bipolaire
- Seroquel XR® est indiqué pour le traitement d'augmentation du trouble dépressif unipolaire, après échec d'un traitement antidépresseur en monothérapie.

### **3.3.6. Sertindole**

- Schizophrénie, en cas de réponse thérapeutique insuffisante et/ou une intolérance à au moins un autre antipsychotique

### **3.3.7. Aripiprazole**

- Stabilisation et prévention d'épisodes maniaques aigus du trouble bipolaire
- Schizophrénie

### **3.3.8. Paliperidone**

- Schizophrénie

### **3.3.9. Asenapine**

- Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire de type I

## **4. Y A-T-IL DES DIFFERENCES PERTINENTES ENTRE LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ?**

Les antipsychotiques atypiques se distinguent par leur affinité relative pour les différents récepteurs. On peut distinguer : les « ones » (risperidone, paliperidone), les « pines » (olanzapine, quetiapine, clozapine) et les antagonistes partiels à la dopamine (aripiprazole).

Les « pines » ont une affinité forte antagoniste pour les récepteurs histaminergiques H1 et muscarinique M1. Ces molécules seront donc plus sédatives et feront prendre davantage de poids que les « ones » (Figure 1).

Les « ones » et l'aripiprazole ont une affinité plus faible antagoniste pour les récepteurs histaminergiques H1 et muscariniques M1. Par conséquent, ces molécules seront moins sédatives et feront prendre moins de poids que les « pines » mais auront plus vite des effets extrapyramidaux que les « pines ». (4, 5)

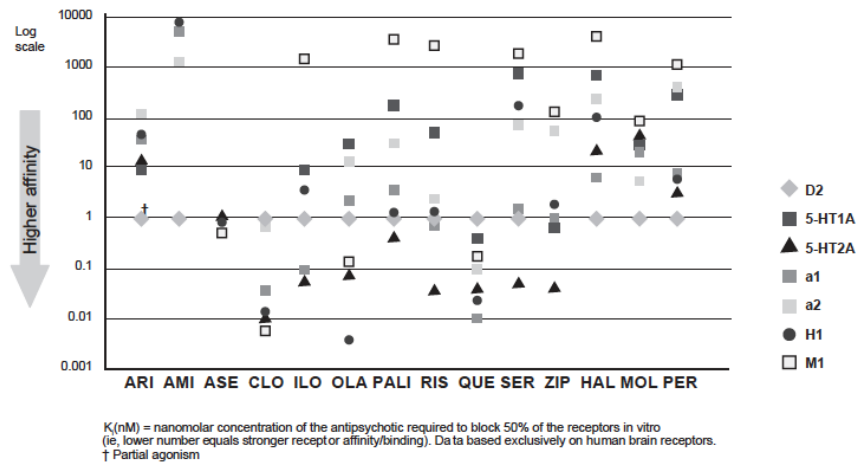


Fig. 1. Approximate *Relative* K<sub>i</sub> Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics (K<sub>i</sub> value for Dopamine D<sub>2</sub> receptor affinity for each drug set as 1)

Figure 1 : Valeur de la constante d'affinité (K<sub>i</sub>) relative pour le profil de liaison réceptologique de divers antipsychotiques (la K<sub>i</sub> pour le récepteur dopaminergique D<sub>2</sub> pour chaque molécule est fixé à 1)

## 5. QUELS SONT LES PRINCIPAUX GROUPES D'EFFETS INDESIRABLES AYANT UNE PERTINENCE CLINIQUE ?

Les effets indésirables des antipsychotiques peuvent être classés selon les mécanismes impliqués: antidopaminergiques, antisérotoninergiques, anticholinergiques, antihistaminergiques, antiadrénergiques, ainsi que des mécanismes métaboliques, hépatiques, cardiovasculaires, endocriniens et hématologiques n'impliquant pas directement des systèmes de neurotransmetteurs.

### 5.1. Effets indésirables antidopaminergiques

Les effets indésirables antidopaminergiques centraux se médient pour l'essentiel par antagonisme D<sub>2</sub> et comprennent les syndromes extrapyramidaux, le syndrome neuroleptique malin, l'hyperprolactinémie et des dysfonctions cognitives et affectives. Les syndromes extrapyramidaux comprennent la dystonie aiguë, l'akathisie, le syndrome parkinsonien et les dyskinésies tardives.

La **dystonie aiguë** avec spasmes de la musculature striée, parfois douloureux, est en général une urgence. En particulier, le spasme de la musculature laryngée peut mener à une détresse respiratoire. Son traitement consistera en la diminution de la posologie de l'antipsychotique ou l'ajout d'un correcteur anticholinergique.

L'**akathisie** est ressentie comme une agitation physique, une incapacité de rester tranquille ou assis. L'akathisie se manifeste par une impatience des jambes, des mouvements constants des pieds, des balancements, des piétinements, ou encore des changements de position répétés. C'est une expérience pénible, généralement accompagnée d'une angoisse. Les formes légères sont souvent confondues avec une anxiété et les formes sévères avec l'agitation liée à la psychose elle-même. La distinction entre agitation et akathisie est cruciale, car si l'agitation vraie peut nécessiter une augmentation de la posologie de l'antipsychotique, l'akathisie doit, au contraire, entraîner une réduction de la dose. Un autre diagnostic différentiel est le syndrome des jambes sans repos. Il peut survenir le soir au coucher le plus souvent, et induit une insomnie. Les médicaments antidopaminergiques peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome des jambes sans repos et d'un syndrome des mouvements périodiques des membres. Le traitement de l'akathisie consistera en la réduction de la dose de l'antipsychotique et éventuellement l'ajout d'une benzodiazépine ou bêtabloquant.

Le **syndrome parkinsonien** (6) ressemble au tableau clinique de la maladie de Parkinson et se manifeste par une akinésie (ou bradykinésie), une rigidité avec hypertonie de la musculature striée et des tremblements. Un des premiers signes de ce syndrome est le changement de l'écriture avec micrographisme. Le traitement de ce syndrome parkinsonien comprendra la réduction de dose de l'antipsychotique ou l'ajout d'un correcteur anticholinergique.

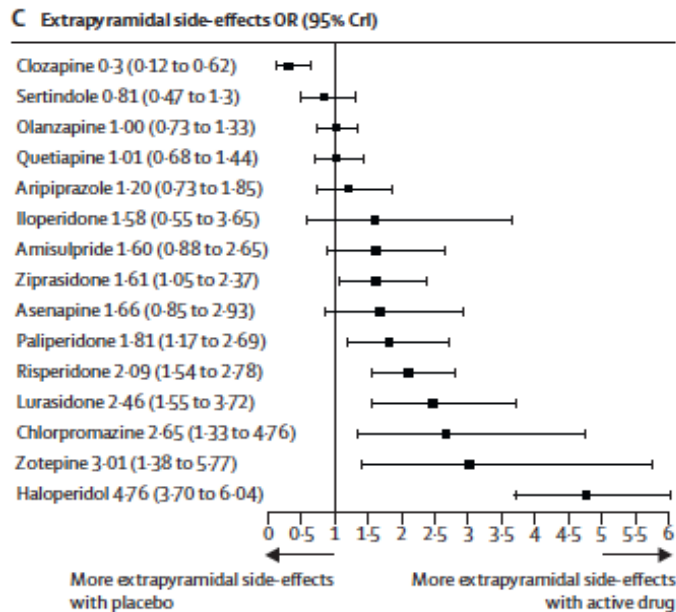


Figure 2 : Comparaison des symptômes extrapyramidaux entre antipsychotiques (d'après Leucht S, Lancet, 2013)

Les **dyskinésies tardives** sont des effets indésirables extrapyramidaux invalidants et stigmatisants. Elles sont généralement caractérisées par des mouvements anormaux de la langue ou des muscles de la mastication (mouvements oro-bucco-linguaux). Il existe aussi des formes atteignant le tronc et menant à un handicap de la marche. Les formes graves ressemblent à un trouble choréoathétosique. L'incidence des dyskinésies tardives durant le traitement avec des antipsychotiques typiques est d'au moins 5% par an. Tous les antipsychotiques peuvent potentiellement provoquer des dyskinésies tardives. Le risque augmente avec l'affinité du médicament pour les récepteurs D2, la dose cumulée et la durée du traitement. Des dyskinésies persistantes ont rarement été décrites après seulement quelques jours de traitement. Le risque est plus élevé chez la femme, la personne âgée et chez des patients atteints d'un trouble cérébral organique, d'un trouble de l'humeur ou d'une toxicomanie, les fortes posologies ou durées de traitement importantes (Tableau 1). Des cas spontanés et sporadiques, sans traitement antipsychotique, ont été signalés avec d'autres médicaments psychotropes (par ex. antiémétiques, antidépresseurs, antiépileptiques et lithium). Les dyskinésies tardives sont plus fréquentes avec les antipsychotiques typiques qu'atypiques. Au niveau physiopathologique, cela correspond à une dégénérescence neuronale par apoptose (hypersensibilité des récepteurs D2 des noyaux gris centraux, neurotoxicité par stress oxydatif) (7) .

**Tableau 3**  
Facteurs de risque de DT secondaires aux AP.

| Facteurs de risque   |  |
|--|--|
| <i>Non médicamenteux</i>   |  |
| Âge  | Prévalence et sévérité augmentent avec l'âge entre 40 et 70 ans [12,17]<br>Risque 3 à 5 fois supérieur après 55 ans [18]   |
| Sexe féminin   | Interaction entre âge et genre : sévérité plus importante chez les femmes ménopausées [19]   |
| Pathologies  | Troubles thymiques uni- et bipolaires [17,20]<br>Démences vasculaires et maladie d'Alzheimer [21]  |
| Toxiques   | Abus d'alcool ou de cocaïne (voies dopaminergiques) [22]   |
| Symptômes extra-pyramidaux aigus                                 | Marqueur de sensibilité individuelle aux AP [17,23,24]   |
| Vulnérabilité neuro-développementale associée à la schizophrénie | Liée au striatum : mouvements anormaux présents chez certains patients schizophrènes naïfs de traitements et/ou chez leurs apparentés sains [25–28]<br>Liée aux noyaux gris centraux : anomalies morphologiques des ganglions de la base chez certains patients [29] |
| <i>Médicamenteux</i>   |  |
| Fortes posologies  | Risque significatif à partir d'un équivalent chlorpromazine de 300 mg/j [30]   |
| Durée de traitement  | Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque de DT augmente   |
| Certaines classes d'AP   | Phénothiazines et butyrophénones   |
| Associations d'AP  | 2 AP ou plus   |
| Exposition intermittente   | Corrélation entre le nombre d'interruptions d'AP et l'incidence, la prévalence et la sévérité des DT<br>Hypothèse : les interruptions rendent les systèmes de transmission hypersensibles aux stimulations itératives [31]   |

Tableau 1 : Facteurs de risque de dyskinésies tardives

Les dyskinésies tardives sont difficiles à traiter (7). Parmi les options possibles, notons :

- l'adaptation de la dose de l'antipsychotique (il ne convient pas nécessairement de le stopper ; ce qui a pour effet d'aggraver le problème avec effet rebond), opter pour une substitution vers la clozapine ou d'autres antipsychotiques atypiques
- ajouter un traitement antikinétique (tétrabenazine pour mouvements dystoniques du corps).
- toxine botulinique pour dyskinésies oro-faciales
- les anticholinergiques antiparkinsoniens ne sont pas indiqués : ils aggravent la symptomatologie.
- les benzodiazépines donnent des résultats contradictoires
- la neurochirurgie : DBS (deep brain stimulation) pour les dyskynésies sévères et pharmaco-résistantes; stimulation continue et bilatérale du globus pallidus interne

La fréquence des **effets indésirables extrapyramidaux** diffère selon les **classes des antipsychotiques** : l'halopéridol ainsi que la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol induisent fréquemment un syndrome extrapyramidal, en particulier des dyskinésies tardives. La lévomépromazine, le chlorprothixène, la promazine et la pipampérone induisent moins souvent un syndrome extrapyramidal. Parmi les antipsychotiques atypiques, la clozapine induit peu d'effets indésirables

extrapyramidaux. La rispéridone, la lurasidone, le palipéridone, l'asénapine et l'amisulpride peuvent induire des effets indésirables extrapyramidaux; cela est plus rare sous olanzapine, sertindole, aripiprazole (sauf en ce qui concerne l'akathisie, relativement fréquente) ou quétiapine.

Le **syndrome neuroleptique malin** est un effet indésirable rare, potentiellement mortel. Il se présente sous forme d'une rigidité musculaire généralisée, d'une instabilité du système nerveux autonome (pâleur, pouls et tension artérielle labiles, irrégularités respiratoires, hyperthermie), d'une leucocytose et d'une augmentation parfois massive de la créatine-kinase (CK). Le diagnostic différentiel (catatonie, encéphalite, etc.) peut être difficile. Un syndrome neuroleptique malin a été décrit avec tous les antipsychotiques. La réduction de la mortalité du syndrome neuroleptique malin au fur et à mesure du temps est le résultat d'une reconnaissance plus rapide du syndrome et d'une prise en charge plus rapide aux soins intensifs (8). Le début du syndrome malin après l'introduction de l'antipsychotique est le suivant : 16% des cas se développent dans les 24 heures, 66% dans la première semaine et tous les cas surviennent dans les 30 jours après l'introduction de l'antipsychotique (9). Quant au temps moyen de résolution après arrêt de l'antipsychotique, il est d'une semaine dans 63% des cas et d'un mois maximum dans presque tous les cas.

**L'hyperprolactinémie** sous antipsychotiques est le résultat d'antagonisme des voies dopaminergiques tubéro-infundibulaires (10). L'augmentation de la prolactinémie lors de traitement chronique se rencontre surtout sous rispéridone, palipéridone et amisulpride, mais également sous halopéridol et quelques autres antipsychotiques. La clozapine ne semble pas associée à une augmentation de la prolactinémie. Les risques reconnus sont une aménorrhée, une galactorrhée, une inhibition de la sexualité et plus rarement une gynécomastie. A long terme, on peut craindre une ostéoporose, surtout lors d'aménorrhée. Un risque d'induire un prolactinome ou un cancer du sein n'est pas démontré.

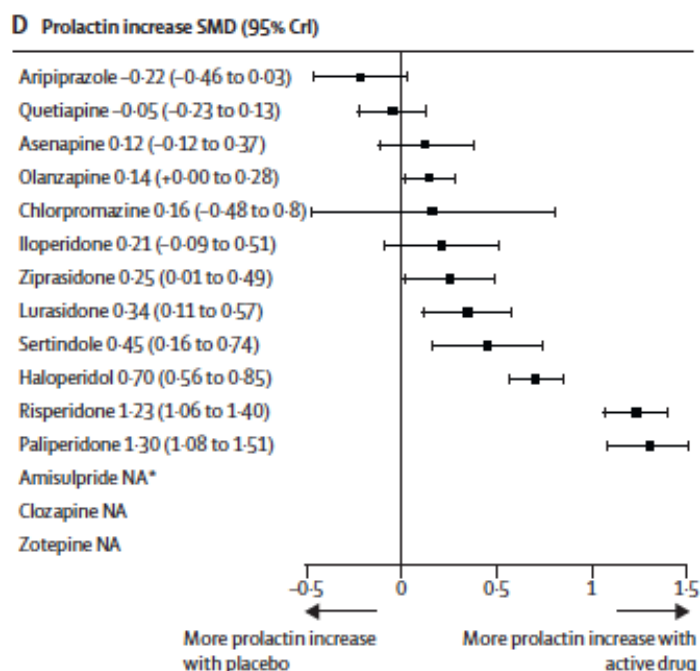


Figure 3 : Comparaison de l'augmentation de la prolactinémie entre antipsychotiques (d'après Leucht S, Lancet, 2013)



Les **dysfonctions cognitives antidopaminergiques** se manifestent par des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. On peut aussi observer une anhédonie et une aboulie, notamment plus fréquentes avec l'halopéridol, la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol.

### **5.2. Effets indésirables antisérotoninergiques**

Alors que certaines propriétés antisérotoninergiques (anti-5-HT<sub>2A</sub> notamment) des antipsychotiques semblent mitiger les effets indésirables extrapyramidaux, ces mêmes récepteurs peuvent être impliqués dans des dysfonctions sexuelles. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> joue un rôle majeur dans l'augmentation de l'appétit.

### **5.3. Effets indésirables anticholinergiques**

L'état confusionnel (delirium) et les crises épileptiques sont dus en partie à une action anticholinergique centrale. Le risque est plus élevé en cas de comorbidité physique ainsi qu'avec les antipsychotiques typiques sédatifs et la clozapine. Le blocage des systèmes cholinergiques centraux mène aussi à des dysfonctions cognitives, en particulier des troubles de la mémoire. Les effets anticholinergiques centraux contribuent aussi à une sédation. La sédation est un des effets indésirables menant le plus souvent à un arrêt de médication par le patient. Si la sédation caractérise évidemment plus les antipsychotiques typiques sédatifs qu'incisifs, parmi les antipsychotiques atypiques, une sédation est plus souvent notée sous clozapine, quétiapine et olanzapine. L'antagonisme des récepteurs cholinergiques périphériques induit des changements cardiovasculaires, oculaires, gastro-intestinaux et uro-génitaux. Les risques majeurs graves sont une arythmie cardiaque, un glaucome aigu, un iléus ou une rétention urinaire.

L'halopéridol, la fluphénazine, la pipampérone et le flupentixol induisent peu d'effets anticholinergiques périphériques, peu de tachycardie sinusale et peu d'hypotension. La chlorpromazine, la lévomépromazine, le chlorprothixène et la promazine induisent comparativement plus d'effets anticholinergiques, de tachycardie sinusale et d'hypotension. La lévomépromazine serait particulièrement sédatrice. La clozapine est le plus anticholinergique de tous les antipsychotiques; elle induit aussi une hypotension orthostatique

### **5.4. Effets indésirables antihistaminergiques**

Les effets antihistaminergiques (par antagonisme des récepteurs H<sub>1</sub>) se manifestent essentiellement par une sédation et une prise pondérale.

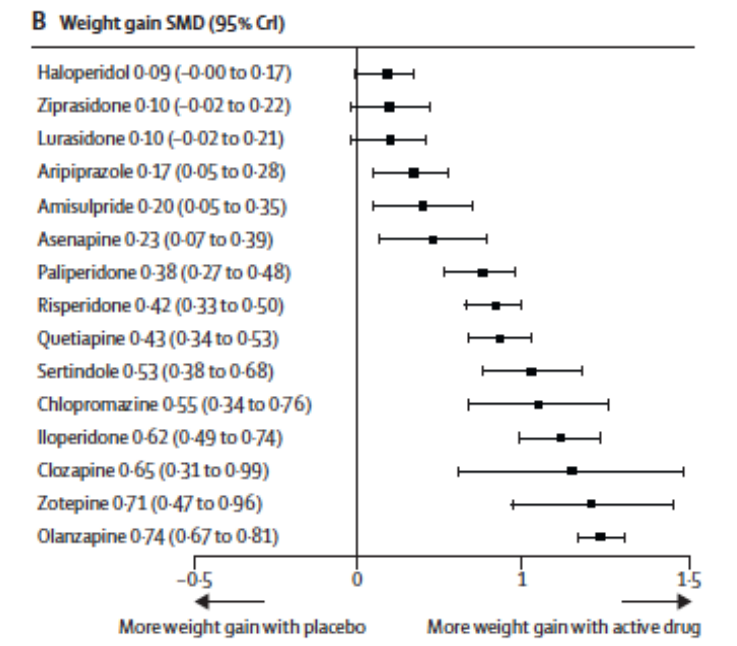


Figure 4 : Comparaison de la prise de poids entre antipsychotiques (d'après Leucht S, Lancet, 2013)

### **5.5. Effets indésirables antiadrénergiques**

L'antagonisme des récepteurs adrénérgiques par les antipsychotiques agit notamment au niveau périphérique pour induire des effets cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique, les vertiges et peut potentialiser les effets hypotenseurs d'autres médicaments.

### **5.6. Effets indésirables métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques**

La prise pondérale sous antipsychotiques n'est pas uniquement en fonction d'antagonisme 5-HT<sub>2C</sub> et H<sub>1</sub> et implique aussi des systèmes périphériques. Ses conséquences métaboliques peuvent représenter des effets indésirables sévères. On la rencontre surtout avec la clozapine, l'olanzapine et la lévomépromazine. L'halopéridol, la lurasidone (selon quelques études) et l'aripiprazole font prendre peu de poids. Tous les antipsychotiques peuvent prolonger l'intervalle QTc. Dans le groupe des molécules le faisant plus fréquemment figurent la lévomépromazine, le sertindole et l'halopéridol. L'aripiprazole pourrait raccourcir l'intervalle QTc. Une leucopénie et une agranulocytose peuvent survenir avec la clozapine, plus rarement avec les autres antipsychotiques typiques et atypiques.

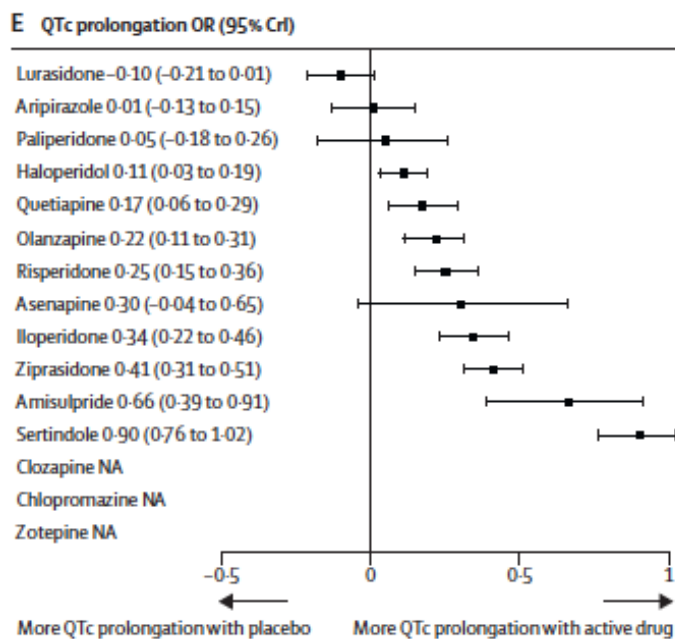


Figure 5 : Comparaison de la prise de poids entre antipsychotiques (d'après Leucht S, Lancet, 2013)

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Aubry J.M., Bermey P., Beson M. et al. : Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant. 2015.  
[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/guide\\_des\\_psychotropes\\_2015.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/guide_des_psychotropes_2015.pdf)
2. Machado-Vieira R., Quevedo J., Shahani L., et al. : Convergent evidence for the antiviral effects of several FDA-approved phenothiazine antipsychotics against SARS-CoV-2 and other coronaviruses. *Braz J Psychiatry*. 2021; Jan 11:S1516-44462021005001201. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0024.
3. Canal-Rivero M., Catalan-Barragan R., Rubio-Garcia A. et al. : The role of antipsychotics against COVID-19: A topic for debate. *Schizophr Res*. 2021; S235:5-6. doi: 10.1016/j.schres.2021.07.003.
4. Correll C.U. : From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Euro. Psychiatry*. 2010; Jun;25 Suppl 2 ; S12-21.
5. Constant E. : Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another. *Encephale*. 2013; Dec;39(6) ; 439-44.
6. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382; 951-62.
7. Seigneurie A.S., Sauvanaud F., Limosin F. : Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *Encephale*. 2016 ; Jun; 42(3) ; 248-54
8. Pileggi D.J., Cook A.M. : Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann. Pharmacother*. 2016; 50(11) ; 973-981.
9. Caroff S.N. and Mann S.C. : Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol. Bull*. 1988 ; 24(1) ; 25-9.
10. Milano W., Colletti C., Capasso A. Hyperprolactinemia induced by antipsychotics: from diagnosis to treatment approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017; 17(1) ; 38-55.



# Symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD) : efficacité



Gedragmatige en psychologische  
symptomen van dementie (BPSD):  
werkzaamheid

[Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige](#)  
[Dr Anne Peeters, Grand Hôpital de Charleroi](#)



## **Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD)**

**Docteur Peeters Anne**

Psychiatre - Psychogériatre

Service de psychogériatrie

Grand Hôpital de Charleroi, site Sainte Thérèse

## **1. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD), faut-il prescrire ou proscrire les antipsychotiques ?**

Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence sont, avec les troubles cognitifs, une composante clinique majeure de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées.

L'International Psychogeriatric Association (IPA) définit les SPCD comme des symptômes de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les personnes présentant une démence (1). Leur survenue est souvent inopinée et peu prévisible. Ils sont principalement épisodiques et fluctuants en intensité. Ils sont, en général, les symptômes les plus envahissants, les plus épuisants à gérer pour les aidants et les équipes et les plus difficiles à supporter pour les autres patients ou résidents. Mais surtout, ils altèrent la qualité de vie de la personne qui en souffre.

Les SPCD sont classés selon le type d'expression:

- troubles affectifs et émotionnels: apathie, anxiété, dépression...
- troubles psychotiques: hallucinations (principalement visuelles), délire (persécution, paranoïa)...
- troubles du comportement: opposition, agitation, agressivité, impulsivité, déambulation, désinhibition, comportements vocaux inadaptés...
- troubles des fonctions élémentaires: sommeil, continence...

Ce classement a un intérêt diagnostique et thérapeutique pratique.

Les symptômes sont variables dans le temps et sont fréquemment associés entre eux. (1)

Faut-il traiter les troubles du comportement par une pharmacologie suppressive et faire l'économie du sens que le malade cherche maladroitement à exprimer parce que ses perspectives langagières sont altérées?

La qualité des soins passe par une réflexion centrée sur la personne. La valorisation, la qualification, la validation émotionnelle sont des processus d'entrée en relation particulièrement importants pour le bien-être de la personne âgée, et donc pour la prévention des troubles du comportement. La médecine doit être un mélange soigneusement dosé de sciences et d'humanisme. Pour atteindre cet objectif, il faut se centrer d'une part sur la relation et la communication entre l'aidant et le patient, d'autre part sur le bien-être du patient et enfin sur son environnement afin d'avoir un milieu le plus rassurant possible. (2)

L'approche non pharmacologique doit donc être le traitement préconisé des SPCD légers à modérés. Elle peut être efficace à visée préventive mais aussi à visée curative pour des comportements tels que la déambulation, l'accumulation d'objets, la miction inappropriée, les vocalisations, la désinhibition sexuelle et les actions répétitives. Ces comportements sont assez réfractaires à la médication. L'utilisation d'antipsychotiques doit donc être particulièrement réfléchie.

Avant d'envisager de commencer les antipsychotiques, il est important de rechercher des causes sous-jacentes éventuelles des SPCD (causes somatiques ou psychiatriques, facteurs prédisposants et précipitants). De préférence, cette évaluation devrait être effectuée en équipe multidisciplinaire.

Les données de l'OCDE montrent que la Belgique est un grand prescripteur d'antipsychotiques chez les personnes âgées. En Suède et aux Pays-Bas, le nombre de prescriptions est deux fois moindre qu'en Belgique. On observe toutefois une légère diminution dans notre pays depuis 2011.

En 2016, des antipsychotiques ont été prescrits à 6 % de la population de plus de 65 ans.

La fréquence de prescription augmente avec l'âge: 4 % pour les 65-74 ans, 7% pour les 75-85 ans et 11% pour les plus de 85 ans. Les femmes sont plus susceptibles de se faire prescrire des antipsychotiques que les hommes : 7% de femmes pour 5% d'hommes de plus de 65 ans.

On observe des variations géographiques importantes, avec 4 % de prescriptions dans la province d'Anvers et jusque 8 % dans les provinces du Limbourg et de Liège pour les plus de 65 ans.



Le problème est particulièrement préoccupant dans les maisons de repos, où 32 % des résidents de plus de 75 ans reçoivent des antipsychotiques. (3)

## **2. Prise en charge médicamenteuse**

### **2.1 Indications de prescription des antipsychotiques**

Il existe encore à ce jour peu d'études contrôlées dans ce domaine. On trouve en revanche de nombreuses études ouvertes, conduites sur une faible durée, sur des faibles échantillons ou encore des conclusions extrapolées du sujet âgé sain et souvent plus jeune que celui rencontré dans notre pratique. L'usage des antipsychotiques chez les personnes âgées devrait de ce fait être peu répandu étant donné que trop peu de données probantes existent en faveur de l'utilisation de cette classe thérapeutique chez cette catégorie de personne. Nous devons donc nous laisser guider par de bonnes pratiques cliniques pour étayer des recommandations.

La prescription d'un antipsychotique doit impérativement reposer sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices. Ceci doit être évalué par le clinicien et discuté avec la personne présentant une démence et ses aidants proches.

Les antipsychotiques peuvent être envisagés dans le traitement des symptômes psychotiques modérés ou sévères, de l'agitation sévère et de l'agressivité sévère avec auto ou hétéro-agressivité. C'est à dire quand la sévérité des SPCD met en danger immédiat le patient, altère son fonctionnement et provoque une détresse significative ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. L'efficacité des antipsychotiques s'avère plus grande lorsque les symptômes sont graves, quoiqu'il faille maintenir des attentes réalistes puisque leur efficacité est limitée. Les symptômes cibles doivent donc être identifiés, quantifiés et documentés.

L'approche pharmacologique devrait être employée en synergie avec l'approche non pharmacologique et non en remplacement de celle-ci.

### **2.2 Avant de prescrire**

Il faut aviser systématiquement le patient et son représentant des risques accrus de morbidité et de mortalité liés à l'usage d'antipsychotiques. Un consentement éclairé de la personne ou de son substitut devrait être préalablement obtenu. (4)

Il est souhaitable de faire au minimum un examen physique incluant un examen neurologique, un bilan biologique et un électrocardiogramme. Ce dernier est surtout important chez le patient avec une histoire de maladie cardiovasculaire, d'arythmie cardiaque ou une combinaison de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT, compte tenu des effets cardiaques potentiels des antipsychotiques. Cependant, il peut être difficile de le faire en raison des problèmes d'agitation, d'agressivité ou de la symptomatologie psychotique du patient. Le jugement du clinicien demeure alors important.

### **2.3 Quel antipsychotique prescrire ? (4) (5) (6) (7) (8)**

Les règles de bon usage conseillent une monothérapie.

En pratique, il est difficile de désigner un antipsychotique spécifique comme étant le plus approprié pour une utilisation comme agent de première ligne dans le traitement des SPCD .

Les antipsychotiques de première génération.

Leur balance bénéfice / risque est peu favorable.

Leur efficacité par rapport au placebo est faible pour l'agressivité et inexistante sur l'agitation.

Il est conseillé de ne pas utiliser en première intention l'Halopéridol, dose cible recommandée: 0,5 à 2 mg/j, en l'absence de délire.

L'Amisulpride, dose cible recommandée: 50 à 200 mg/j, est efficace notamment sur les symptômes négatifs.

Leur tolérance au cours des démences est mauvaise car les effets indésirables fréquents :

Pour les Phénothiazines et les Thioxanthènes,

- effet antiadrénergique: hypotension orthostatique
- effet antihistaminique: sédation (chutes, fractures), hypotension, hyperphagie
- effet anticholinergique central (confusion, vertiges) et périphérique (sécheresse bouche / yeux / diminution sudation - constipation - mydriase et troubles de l'accommodation - rétention urinaire).

Pour les Butyrophénones,

- symptômes extrapyramidaux précoces invalidants (akathisie - parkinsonisme, pneumonie par aspiration sur dysphagie - dyskésies tardives )
- effets endocriniens: hyperprolactinémie, prise de poids, baisse de libido

De plus, ils ont un impact sur l'accélération du déclin cognitif.

Pour les Benzamides, la tolérance semble meilleure avec moins d'effets délétères, tant au plan moteur que cognitif. L'Amisulpride peut néanmoins augmenter le taux de prolactine.

#### Les antipsychotiques de seconde génération.

Ils ont une efficacité comparable ou supérieure à celle des médicaments plus anciens, notamment sur les symptômes négatifs. Les posologies utilisées semblent en partie expliquer cette différence, l'Halopéridol à posologie élevée étant généralement moins bien toléré.

Par rapport aux antipsychotiques de première génération, il est donc recommandé de les utiliser car ils présentent aussi moins d'effets délétères neuro-moteurs (extrapyramidaux...) mais plus d'effets indésirables métaboliques (prise de poids - dyslipidémie - hyperglycémie). Ils améliorent généralement le fonctionnement cognitifs et l'humeur dépressive.

L'action sérotoninergique bloquante prédomine sur l'action dopaminergique. Néanmoins, ils ne constituent pas un groupe homogène.

La Rispéridone, dose cible recommandée: 0,25 à 2 mg/j, est le seul antipsychotique dont la prescription n'est pas off label. Elle a montré son efficacité dans le traitement des signes psychotiques, de l'agitation et de l'agressivité.

Si ce médicament présente moins d'effets extrapyramidaux que l'Halopéridol, au-delà de 2mg, il en facilite l'apparition sans se montrer plus efficace.

La Rispéridone présente peu d'effet sédatif indésirable et peu de prise de poids mais l'hyperprolactinémie est à surveiller.

En Belgique, la Rispéridone a l'indication pour les personnes souffrant de démence. Selon la notice « *le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez des patients souffrant d'une démence de type Alzheimer, qui se montrent violents envers eux-mêmes ou les autres. D'autres traitements (non médicamenteux) doivent avoir été mis en place auparavant* ».

Au Canada, l'indication de la Rispéridone relative à la démence a été restreinte « *à la prise en charge à court terme des symptômes d'agressivité ou des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence grave de type Alzheimer qui ne répondent pas aux approches non pharmacologiques, en présence d'un risque d'automutilation ou de blessure à autrui.* » L'indication n'inclut dorénavant plus le traitement des autres types de démences telles que les démences vasculaires ou mixtes.

Au Royaume-Uni, la Rispéridone est autorisée pour « *une utilisation à court terme dans le traitement de l'agressivité chez les patients âgés atteints de démence mais la balance risques/avantages doit être soigneusement évaluée pour chaque patient* ».

En France, la Haute Autorité de Santé – Commission de la transparence a émis un avis défavorable au remboursement de la Rispéridone utilisée dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence, en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif.

L'Olanzapine, dose cible recommandée: 2,5 à 10 mg/j, a fait également la preuve de son utilité. Elle présente moins de risque d'effets extrapyramidaux, mais la somnolence avec troubles de la marche (chutes, fractures), l'effet cognitif négatif et le risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire doivent être pris en compte.

Elle est à éviter en cas de diabète, dyslipidémie ou antécédents cardio-vasculaires, ce qui limite fortement l'indication.

L'Olanzapine offre la possibilité d'une administration parentérale (IM).

La Risperidone et l'Olanzapine semblent être associées à un risque accru d'effets indésirables cérébro-vasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires par rapport au placebo chez des patients ayant des facteurs de risque cérébro-vasculaires (y compris l'hypertension, le diabète, le tabagisme actuel ou la fibrillation auriculaire).

La Quetiapine, dose cible recommandée : 25 à 200 mg/j.

Elle est parfois plus utilisée en raison des risques plus faibles d'effets indésirables (pas d'élévation de la prolactinémie, risque modéré quant au gain pondéral, diabète et dyslipidémie et risque faible d'effet anticholinergique). Elle doit néanmoins être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.

Son efficacité semble moindre en cas d'agitation et de psychose.

L'Asénapine n'est pas indiquée pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

La Clozapine n'est pas recommandée à cause des effets indésirables hématologiques et cardiaques (marge thérapeutique/toxique étroite), d'une prise de poids majeure et de la diminution du seuil convulsif.

Le Sertindole n'est pas recommandé dû au risque d'arythmies cardiaques et de morts cardiaques soudaines.

La Cariprazine est déconseillée vu sa longue demi-vie d'élimination et le risque d'akathisie.

#### L'antipsychotique de troisième génération.

L'Aripiprazole, dose cible recommandée: 5 à 10 mg/j, montre son efficacité dans le traitement des symptômes psychotiques mais les preuves sont plus faibles en cas d'agitation ou d'agressivité.

La tolérance est bonne avec absence d'effets secondaires neurologiques, pas d'allongement du QT, pas d'augmentation de la prolactine, peu de prise de poids. Il faut néanmoins rester vigilant en cas de maladie cardiovasculaire ou d'antécédent d'AVC ou d'AIT.

## **2.4 Comment prescrire ? (4) (5) (6)**

Les médications orales sont proposées prioritairement.

Le traitement doit être instauré à faible dose pour être augmenté jusqu'à la plus faible dose efficace tolérée (start low, go slow, but go!).

La dose initiale pour les patients âgés et fragiles doit être d'un tiers à la moitié de la dose initiale utilisée chez les sujets plus jeunes, ou le comprimé avec la plus faible dose disponible.

Des facteurs comme les interactions médicamenteuses, la demi-vie du médicament, la fonction rénale ou hépatique doivent être pris en considération lors de la titration progressive. Cela implique aussi une surveillance régulière des effets indésirables.

Les symptômes peuvent diminuer rapidement, mais il faut de deux à quatre semaines pour que

l'antipsychotique ait un effet maximal apparent. Une titration plus poussée de la dose peut être indiquée en cas de réponse partielle au traitement. Il faut donc attendre ce délai avant de conclure à un échec.

25 % des patients âgés répondent positivement au traitement par antipsychotique.

L'efficacité de la prescription pour agressivité ou psychose atteint 62 %. Mais cette efficacité est modérée car la fréquence et gravité des SPCD diminuent seulement de 30 à 50 %.

Lors d'une réponse au traitement, on visera l'atteinte d'une dose d'entretien stable et bien tolérée qui évitera le recours fréquent aux doses sous un mode « au besoin » qui sont associées à plus d'effets indésirables et de symptômes rebond ou de sevrage.

Tout au long du traitement, les antipsychotiques doivent faire l'objet d'un suivi rapproché. Il est conseillé de connaître l'histoire personnelle et familiale des troubles métaboliques et de suivre régulièrement poids, indice de masse corporelle, tension artérielle, glycémie à jeun, profil lipidique, ECG...

Il importe aussi de vérifier régulièrement si les antipsychotiques sont toujours indiqués et il est conseillé de les diminuer ou de les arrêter lorsque cela est possible, après discussion avec le patient et/ou ses aidants proches. L'utilisation la plus brève possible est recommandée.

Comme les SPCD ont tendance à s'atténuer naturellement avec le temps et que l'efficacité des antipsychotiques n'a pas été démontrée au delà de trois à six mois d'utilisation, la pertinence de la poursuite du traitement doit être réévaluée dans les trois à quatre mois suivant l'initiation de l'antipsychotique. L'efficacité à long terme, soit plus de trois à six mois, est non démontrée et le traitement prolongé est associé à une augmentation du risque de mortalité.

Les antipsychotiques injectables à longue durée d'action (Risperdal Consta®, Abilify Maintena®, Zypadhera®, Xeplion®, Haldol Decanoas®...) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des SPCD, sauf dans certaines circonstances telles qu'une comorbidité psychiatrique de type trouble psychotique chronique, un risque d'étouffement avec la prise de la médication orale ou pour favoriser l'observance thérapeutique.

Il faut préalablement s'assurer que la médication orale soit bien tolérée avant de passer à une forme injectable à longue durée d'action.

En général, les risques potentiels d'une formulation à longue durée d'action sont considérés comme plus importants que les avantages potentiels. La prudence est donc de mise.

En cas de situation d'urgence (agressivité ou agitation extrême) ou si la personne est incapable de prendre des médicaments par voie orale, un traitement parentéral peut être nécessaire. Il faut veiller à donner une médication à courte durée d'action. Une administration intramusculaire est plus sûre qu'une administration intraveineuse.

L'utilisation « au besoin » doit être une mesure temporaire, maximum 2 semaines et ne doit pas se faire sur une base quotidienne. Si tel est le cas, il doit y avoir réévaluation de la thérapie.

Les formulations à dissolution rapide ( Zyprexa orodisp. Velotab®) ne devraient pas être prescrites « au besoin », car leur délai d'action est trop long (plus d'une heure).

## **2.5 Vigilance lors de la prescription**

### **2.5.1 Effets indésirables**

#### Marche à suivre en présence d'effets indésirables (4)

Dans un premier temps, il ne faut pas augmenter la dose du médicament.

Ensuite, il est indispensable de procéder à un suivi de sept jours, sauf si les effets secondaires sont

importants. Dans pareil cas, il faut cesser sans attendre l'administration de l'antipsychotique. Si les effets persistent après sept jours, il est proposé de diminuer la dose légèrement et d'observer. Si les effets persistent même à la dose inférieure, il semble inévitable d'arrêter l'administration du médicament et de faire l'essai d'un nouvel antipsychotique.

En général, il est recommandé de ne pas utiliser de manière concomitante d'anticholinergique pour traiter un syndrome extrapyramidal, en raison du risque élevé d'effets indésirables majeurs.

### **2.5.2 Mortalité (7)**

L'utilisation d'antipsychotiques chez les patients âgés n'est pas sans risque. Il existe des preuves d'une augmentation du taux de mortalité avec leur utilisation. Lors d'un traitement par antipsychotique pendant six mois chez des patients atteints de démence, en comparaison avec la non instauration d'un médicament, il y aurait 2 à 4 % de décès supplémentaires ( Halopéridol 3,8 %, Risperidone 3,7 %, Olanzapine 2,5 %, Quétiapine 2,0 % ). Une dose plus élevée semble associée à un risque de mortalité plus élevé.

Les problèmes infectieux et les problèmes cardiovasculaires (arythmies ventriculaires) sont les causes les plus fréquemment liées à la mortalité.

### **3. Déprescription (4) (5) (6)**

La plupart des complications comportementales de la démence sont intermittentes et ne persistent souvent pas plus longtemps que trois à quatre mois.

De ce fait, l'usage de l'antipsychotique peut être arrêté avec succès et en toute sécurité chez la plupart des adultes de 65 ans et plus, sans impact important sur la symptomatologie. Il est essentiel de discuter une réduction progressive de la médication antipsychotique avec le patient, ses aidants et le personnel soignant, ceci afin d'en dégager les préférences du patient, et de revoir les objectifs, les avantages et les effets indésirables du traitement antipsychotique et de son arrêt.

Une bonne collaboration entre les soins secondaires et primaires est nécessaire. Il convient également de souligner le besoin de soignants bien formés.

Malheureusement, en pratique, les antipsychotiques sont souvent commencés dans des situations de crise et ne sont pas arrêtés par la suite. Or, les avantages de la déprescription des antipsychotiques dépassent les inconvénients.

La diminution de l'antipsychotique doit se faire de manière progressive. L'arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, sensations de chaleur et de froid, tremblements, myalgies, impatience, anxiété, agitation, insomnie...

En l'absence de réponse cliniquement significative, une réduction et un arrêt après quatre semaines d'essai peut être envisagé.

En cas de réponse adéquate, un sevrage progressif doit être tenté après trois à six mois de stabilité comportementale, de façon graduelle et avec surveillance des symptômes de rechute.

L'évaluation des symptômes doit être effectuée au moins une fois par mois au cours de la réduction progressive et pendant au moins quatre mois après l'arrêt de la médication. Pour les patients recevant des doses plus élevées d'antipsychotique ou ceux présentant des symptômes globalement plus sévères, un suivi plus rigoureux toutes les unes à deux semaines et un suivi plus étroit peut être conseillé.

Pour réduire les doses d'antipsychotique, il est suggéré de réduire graduellement à 50% et 25% toutes les deux semaines. La vitesse de réduction doit être adaptée individuellement selon le contexte clinique d'introduction, le risque de récurrence du trouble de comportement, la dose initiale, les présentations médicamenteuses disponibles et la tolérance envers la réduction progressive.

Il faut être prudent avec les personnes ayant une symptomatologie sévère et plus chronique. La durée du traitement avant sa réduction progressive peut être plus longue et la réduction plus lente avec un monitoring soigneux et un plan d'intervention clair. Les preuves sont insuffisantes pour déterminer si des sujets avec des symptômes plus sévères courent un risque accru de rechute lors de l'arrêt.

En cas de réapparition des SPCD en cours de réduction des doses, il faut se questionner sur des causes sous-jacentes. Il est nécessaire de se demander s'il existe des facteurs déclenchants et d'exacerbation, d'autres pathologies somatiques, des causes environnementales, d'autres médicaments ou une dépression, dont le traitement est susceptible de réduire le besoin de réinstaurer l'antipsychotique.

Il peut éventuellement être envisagé de réinstaurer la médication à la plus faible dose efficace. Il n'y a pas de données permettant de savoir si la réponse des symptômes est équivalente lorsque la médication antipsychotique est reprise.

Une nouvelle déprescription pourra être tentée à nouveau trois mois plus tard.

Au moins deux tentatives de déprescription doivent être faites avant de conclure au besoin d'un traitement d'entretien continu. Dans ce cas, il est proposé de revoir le patient tous les 6 mois.

Chez les adultes plus âgés avec des SPCD graves, l'arrêt est toujours possible, mais les avantages potentiels de l'arrêt et les risques potentiels du traitement antipsychotique au long cours doivent être soigneusement mis en balance.

#### **4. Prise en charge à domicile et en maison de repos (6) (7) (9)**

La plupart des personnes âgées préfèrent rester le plus longtemps possible chez elles. Il semble donc indispensable d'examiner s'il est possible d'organiser ou de maintenir les soins à domicile dans des conditions acceptables tant pour la personne que pour son/ses aidant(s).

Il existe une grande hétérogénéité de situations parmi les aidants familiaux des malades souffrant de démence, selon la nature des difficultés auxquelles ils sont confrontés et selon le fardeau qu'ils ressentent. Dans l'ensemble, les difficultés des aidants ne sont pas liées directement à l'altération cognitive des malades mais à leurs troubles du comportement, leur dépendance ainsi qu'au stress généré par les aléas et dangers rencontrés. La vulnérabilité de l'aidant principal d'un malade souffrant de démence vivant à domicile est une notion reconnue. Elle est liée à deux types de facteurs: d'une part, les conséquences de la maladie démentielle sur l'aidant et, d'autre part, les difficultés qui naissent chez l'aidant lui-même, parce qu'il est parfois âgé, parfois malade, en particulier dépressif, et que de multiples facteurs psychologiques tels que l'angoisse et la culpabilité interfèrent avec ce qu'il vit ou parce qu'il est en perte d'entourage social.

Le soutien et l'information aux aidants est crucial.

Faire comprendre comment la démence conduit à des symptômes psychocomportementaux et comment répondre à ces comportements anormaux peut être bénéfique pour les membres de la famille. Cette psychoéducation aide les proches à apporter de manière la plus juste possible des soins à leur proche et à mieux s'adapter aux situations difficiles.

Apprendre comment gérer le stress, qui est parfois considérable, est essentiel. Le soutien psychologique aux aidants peut être individualisé ou s'intégrer à des formations ou groupes de parole, comme dans certaines cliniques de la mémoire ou des lieux de rencontre spécifiques pour

aidants de personnes souffrant de démence. Ces aides extérieures apparaissent plus efficaces lorsqu'elles sont mises en place de façon précoce.

Le maintien de bonnes relations interpersonnelles entre l'aidant et son proche apparaît dès lors être le gage d'une bonne relation d'aide dans la durée.

Des mesures environnementales peuvent également être prises. Le meilleur environnement pour une personne souffrant de démence est celui qu'il perçoit comme sécurisant et rassurant à un stade donné de sa maladie, dans lequel il trouve les aides et les soins que son état requiert, où les facteurs de stress sont limités et où il peut recevoir un soutien affectif.

Si le domicile ne permet plus d'assurer un environnement suffisamment sécurisé pour le malade ou son aidant, le transfert dans une institution adaptée est souvent préférable à un traitement médicamenteux.

Si les troubles constatés ne peuvent pas être gérés de façon rapidement sécurisante, il est recommandé d'hospitaliser le patient dans un service spécialisé. Il est préférable de ne pas attendre trop longtemps avant de l'organiser, afin d'éviter autant que possible un recours précipité aux urgences qui représente un facteur de stress supplémentaire.

Au niveau hospitalier, une unité de (psycho)gériatrie convient habituellement mieux que des services hospitaliers généraux. Les institutions psychiatriques sont parfois insuffisamment équipées pour un diagnostic et un traitement somatique plus spécifique.

Dans un premier temps, il faut évaluer le plus objectivement possible les symptômes avec des outils adaptés. L'outil le plus utilisé dans la pratique clinique est l'Inventaire Neuropsychiatrique (Neuropsychiatric Inventory ou NPI). C'est un inventaire de douze symptômes parmi les plus courants au cours de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'autres démences, qui évalue leur fréquence et leur sévérité, ainsi que le fardeau ressenti par l'aidant ou le professionnel. Il existe des versions adaptées pour les aidants (NPI ou NPI réduit (NPI-R), l'équipe soignante (NPI-ES), ce qui le rend utilisable dans la plupart des environnements. Cette évaluation peut être faite isolément par les aidants, pour être discutée par la suite avec un professionnel de santé dans le cadre d'une relation de soins .

L'évaluation globale doit être structurée et personnalisée. Elle permet d'apporter rapidement des solutions efficaces en fonction du degré d'urgence. Il faut repérer par ordre de priorité : les facteurs d'urgence et de dangerosité puis les comorbidités somatiques et psychiatriques et ensuite les facteurs prédisposants. Par la suite, la situation sera examinée dans sa totalité.

La nécessité d'un recueil d'informations anamnestiques et actuelles concernant le patient fait partie intégrante de la démarche diagnostique et du bilan préthérapeutique. Pour favoriser la transmission des informations et ainsi éviter l'isolement des aidants et des professionnels face aux troubles, il est recommandé d'appliquer trois principes :

- un recueil écrit des informations qui doivent être rassemblées dans un dossier pour faciliter leur traçabilité et leur transmission;
- il est utile qu'un interlocuteur désigné, éventuellement une personne référente, rassemble ces informations afin de faciliter leur transmission;
- les différents professionnels en charge du patient doivent échanger et/ou se rencontrer pour discuter de ces informations et participer ensemble à l'adaptation de la prise en charge.

C'est après une analyse lucide et non précipitée de l'ensemble de ces besoins que les aidants et les professionnels peuvent, en tenant compte des souhaits du patient, déterminer avec lui quel est a priori le meilleur lieu de vie. Malgré ces précautions préalables, tout changement d'environnement représente un stress pour le patient et un temps d'adaptation est en général nécessaire, d'une durée variable individuellement.

Les SPCD sont un facteur favorisant l'entrée de la personne en institution, indépendamment du stade de sévérité du déficit cognitif. C'est une étape qui ne peut se concevoir comme un échec faute de meilleure solution. Elle a pour objectif de procurer au patient un environnement de vie et de soins adapté à sa perte d'autonomie, rassurant et sécurisant pour lui et son entourage.

Non préparée à l'avance, précipitée dans une situation de crise, elle peut représenter pour le patient un stress supplémentaire qui peut au contraire favoriser l'émergence de nouveaux troubles psychocomportementaux et qui peut aggraver sa souffrance. Elle ne doit pas non plus être différée inutilement, ce qui ferait perdre au patient des chances de réadaptation. Elle fait partie intégrante du plan de soins.

En maison de repos, il est tout d'abord indispensable de prévoir un encadrement personnel suffisant et une infrastructure adaptée. Ensuite, la formation des professionnels passe par le « savoir-être » avec le patient atteint de démence, et le « savoir-faire » dans diverses situations comportementales et relationnelles. Ces éléments de « savoir-être » et de « savoir-faire » sont à la base de l'approche dite de « bientraitance ». Le soignant apprend à se centrer sur la personne et non sur l'acte en lui-même. La formation des professionnels et leur organisation en pluridisciplinarité ont un impact positif sur l'évolution à court terme des troubles du comportement.

Diverses prises en charge peuvent également être proposées de façon individuelle ou collective. La stimulation cognitive, les interventions par évocation du passé, les thérapies de validation, les interventions corporelles et la stimulation sensorielle entre autres peuvent diminuer l'agitation, malheureusement parfois avec une durée d'efficacité limitée au temps de l'activité.

Des traitements pharmacologiques peuvent également être utilisés lorsque les traitements non pharmacologiques sont d'efficacité insuffisante, notamment quand la sévérité des SPCD met en danger le patient, altère son fonctionnement ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. Il semble important que le personnel soignant en connaisse tant l'indication que les limites pour les utiliser en synergie avec les mesures non médicamenteuses.

La prise en charge globale, nécessairement centrée sur la personne et interdisciplinaire n'est pas plus coûteuse que les soins engagés pour traiter de façon juxtaposée les diverses pathologies. (2)

## 5. Références

1. Benoit M, Brocker P, Clement J-P *et al.* Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : description et prise en charge, *Revue Neurologique (Paris)*, 2005; 161 : 3, 357-366
2. Thomas P. Symptômes Psychologiques et Comportementaux de la Démence (SPCD): les comprendre, les évaluer, les prévenir..., *La Revue francophone de gériatrie et de gérontologie*, octobre 2009, Tome XVI, N°158, 430-431
3. Belgium.be, informations et services officiels. Soins aux personnes âgées, selon le KCE Report 313 Performance of the Belgian health system-report 2019
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, 2014
5. Hill J, Clerc D. Gestion des antipsychotiques dans le traitement des SCPD en UCDG, Annexe 4 du document « Gestion médicamenteuse, UCDG – 2ème édition », Montréal, 2019



6. Girard A. Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée : étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada, Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 2014
7. CBIP. Démence, 15 septembre 2015
8. Richelle L, Dugas E. Pour un bon usage des neuroleptiques, Fedito Bxl



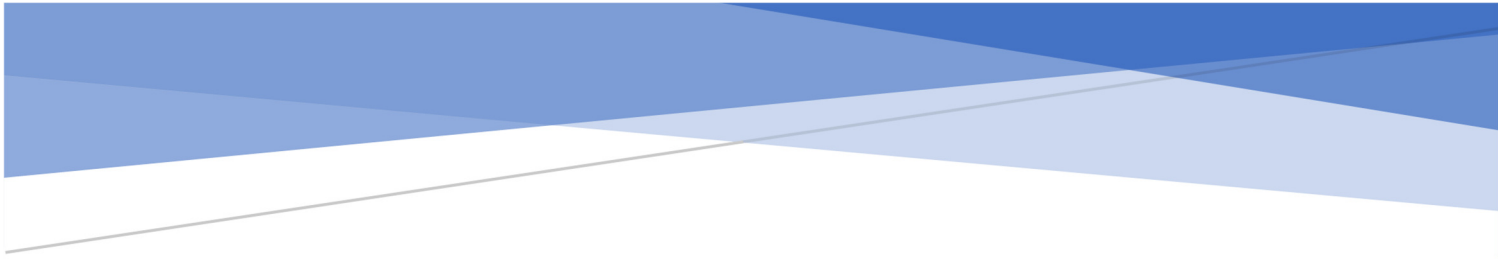
Gedragmatige en psychologische symptomen van dementie (BPSD) : veiligheid (ongewenste effecten) en deprescribing



Symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD) : sécurité (effets indésirables) et déprescription

[Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert](#)  
[Prof. Anne-Marie De Cock, UA](#)





VEILIGHEID/ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANTIPSYCHOTICA  
AANPAK VAN AFBOUW VAN ANTIPSYCHOTICA  
AANPAK VAN PATIËNTEN IN THUISITUATIE TOV WOONZORGCENTRUM  
BIJ GEDRAGS- EN PSYCHOLOGISCHE SYMPTOMEN in kader van DEMENTIE  
(BPSD)

Overzicht van de wetenschappelijke en klinische inzichten  
Antwoord op de Juryvragen

Prof Dr Anne-Marie DeCock  
Medische Diensthoofd Dienst Geriatrie - Universitair Centrum Geriatrie UAntwerpen ZNA Antwerpen  
Consulent Dienst Geriatrie UZA Antwerpen  
Hoofddocent Geriatrie Universiteit Antwerpen

## **Vragen van de jury**

### **1) Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD):**

#### **A. 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?

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

### **2) 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)?

## **A. VEILIGHEID BIJ HET GEBRUIK VAN ANTIPSYCHOTICA IN HET KADER VAN GEDRAGS- EN PSYCHOLOGISCHE SYMPTOMEN IKV DEMENTIE (BPSD)**

### **1.1 Algemeen kader voor veiligheid van het gebruik van antipsychotica**

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

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

Antipsychotica worden bij patiënten met dementie vaak gebruikt naar aanleiding van agressie, psychose en agitatie. Hierbij kunnen ongewenste effecten ontstaan. Er werd een overzicht en benadering van deze ongewenste effecten gebaseerd op de richtlijnen van APA 2016(1), AUS 2016(2), NICE 2018 (3), IRE 2019 (4) en op recent reviewwerk o.a. van Calsolaro et al (2021) (5).

In de APA 2016 richtlijnen (1) classificeert de meest voorkomende en belangrijkste ongewenste effecten van antipsychotica gebruikt in het kader van BPSD als volgt:

- Verhoogd risico op overlijden, metabole stoornissen, pulmonaire effecten, cognitieve achteruitgang, sedatie en vermoeidheid, anticholinerge effecten, orthostatische hypotensie, cardiovasculair risico, verlengd QTc-interval, seksuele dysfuncties en extrapiramidaal syndroom [1]
- Verhoogd risico op pneumonie en veneus trombo-embol
- Cardiovasculair risico zijn vooral verhoogd in de aanvang van de behandeling

Per leeftijdscategorie zijn de risico's anders te benoemen. De belangrijkste neveneffecten van antipsychotica voor ouderen met dementie en BPSD zijn vallen, gangstoornissen en extrapiramidaal syndroom, verhoogde mortaliteit en een hoger kans op cerebrovasculair accident (CVA). Deze symptomen kunnen al snel in de behandeling optreden. Metabole risico's zijn minder hoog in ouderen met dementie.[1]

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

## 1.2 Specifieke ongewenste effecten van typische antipsychotica bij de aanpak van BPSD

De doelstelling bij BPSD is vooral psychose, agressie en agitatie te behandelen. Dopamine wordt in eerste instantie verantwoordelijk gesteld voor het ontwikkelen van de psychose. Behandeling met een typisch antipsychoticum focust zich daarom op een blokkade van de dopaminereceptoren (D<sub>2</sub>) waardoor het te veel aan dopamine neutraliseert en het de symptomen vermindert.

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

Voor de meeste antipsychotica wordt een korte eliminatie halfwaardetijd genoteerd. Hierdoor zijn doseringen dagelijks of meermaals per dag. Er zijn echter verschillen binnen deze groep. Vb haloperidol T<sub>1/2</sub> 24 uur. Deze halfwaardetijd is belangrijk in kader van de beoordeling van het (neven)effect en het therapeutisch venster waarin dosisaanpassingen moet opgevolgd worden.

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

- EPS kenmerken, die het meest uitgesproken is.
- Tardieve dyskinesie zich vaak ontwikkelt na chronische gebruik.
- Anticholinerge nevenwerking vooral toe te schrijven zijn aan fenothiazines, haloperidol, pimozide.(6)
- Risico op plotse dood door ventriculaire aritmie door verlengd QTc-interval beschreven wordt bij droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindole, sulpiride en hoge doses haloperidol
- Torsade de pointes vooral bij parenterale toediening en hoge dosis samengaan met verhoogde risicofactoren voorkomt
- Hyponatriemie als complicatie wordt gezien
- Seksuele disfunctie vooral bij fenothiazines, butyrophenones (haloperidol), diphenylbutylpiperidines, and thioxanthenes (clotiapine) wordt opgemerkt

B. Specifieke opmerkingen per molecule of groep :

### 1.2.1 Fenothiazines en thioxanthe (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

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

- Frequent : Orthostatische hypotensie en sedatie (6), Huid pigmentatie en fotosensitiviteit.(6)
- Zelden : Hypersensitiviteit : leukopenie meestal reversibel, cholestatische hepatitis of allergische dermatosis.(6) Sterk anticholinerge effecten bij specifieke fenothiazines.(6) Flupentixol is mogelijke porphyrinogeen.(6)

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

- Prolactine-dependente tumoren.(6)
- Aandoeningen waarbij het gebruik van anticholinergica uitgesloten is : nl gesloten hoek glaucoma, reflux oesophagitis, pylorus stenosis, intestinale atonie, paralytische ileus, ernstige ulceratieve colitis, myasthenia gravis. Bij ouderen wordt aangeraden om gezien de overgevoeligheid voor anticholinerge werking systematisch de dosis te verlagen.
- Prostaat hypertrofie, hyperthermie, tachycardie (bij hyperthyroidie of hartfalen), hoge bloeddruk en acuut myocard infarct.(6)

### 1.2.2 Butyrophenones (haloperidol)

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

- Haloperidol veroorzaakt minder frequent sedatie, orthostatische hypotensie, of antimuscarine effecten (7)
- Haloperidol is geassocieerd met hoge incidentie voor EPS effecten.(6)



## B. Interacties

- Haloperidol is CYP2D6 en CYP3A4 gemedieerd metabolisme en is een inhibitor van CYP2D6(6) . Hierdoor kan de metabolisatie van vb Tricyclische antidepressieve geïnhibeerd worden (7).
- Haloperidol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij personen onder behandeling met lithium. Deze interactie kan aanleiding geven tot een encephalopathisch syndroom.(7)

## C. Specifieke voorzorgen

- Haloperidol gebruik in patiënten met hyperthyroïdie kunnen het risico op ernstige dystonie verhogen (7)
- Het risico op QT verlenging en ventriculaire aritmie verhoogd bij hoge dosis en bij parenterale (IV) toediening van haloperidol.(7)

## 1.3 Specifieke ongewenste effecten van atypische antipsychotica bij de aanpak van BPSD

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

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

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

B. Specifieke opmerkingen per molecule of groep:

### 1.3.1 Clozapine en Olanzapine

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

- Zeer frequent voorkomen:
  - o Metabole bijwerkingen : gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling) , dyslipidemie, hyperglycemie voor bij clozapine en olanzapine. Onduidelijk of dit aanleiding geeft tot verhoogde incidentie van diabetes (6)
  - o Verhoogd risico op diep veneuse trombose en longembolus vooral clozapine en olanzapine).(6)
- Specifiek voor clozapine (zeer nauw therapeutisch – toxisch venster):
  - o Hematologische ongewenste effecten (eosinofilie, anemie en trombocytopenie)(7) en cardiale ongewenste effecten
  - o Enkel te gebruiken bij niet therapie responsieve patiënten bij gebruik van andere antipsychotica. Enkel te gebruiken in gespecialiseerde omgeving en strikte monitoring (6)
  - o Reversibele neutropenie echter potentieel evolutief tot fatale agranulocytosis.(7)
  - o Myocarditis en Cardiomyopathie en anticholinerge effecten.(6)
  - o Hypersalivatie vooral nacht), hoofdpijn , nausea, braken, constipatie, risico op gastrointestinale obstructie, fecale impactie, en paralytische ileus), urinaire incontinentie enretentie, vermoeidheid, en intermitterende temperatuursverhoging.(7)
  - o Gedaalde convulsie drempel .(6)
  - o Priapisme.(7)

#### B. Interacties

- Clozapine en olanzapine(6): verhogen de kans op orthostatische hypotensie indien zij in combinatie met alcohol ingenomen worden.
- Clozapine: Verhoogt de kans op beenmergdepressie indien zij in combinatie met ander medicaties die beenmergfunctie verlagen worden in genomen.(6)

- Olanzapine(7): Meer Neutropenie, hogere incidentie van tremor, droge mond, verhoogde eetlust en gewichtstoename wanneer ze in combinatie met valproaat worden ingenomen
- Clozapine and olanzapine zijn CYP1A2 substraat .(6)

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

- Clozapine : bij hartziekten, neutropenie, agranulocytosis, beenmerg depressie, alcoholische of toxische psychosis, ongecontroleerde epilepsie, ernstig nierfalen.(6)
- Clozapine and olanzapine: antimuscarine eigenschappen en paralytische ileus; benigne prostaat hyperplasie en gesloten-hoek glaucoom.(7)
- Olanzapine is niet aangeraden bij Parkinson's ziekte omdat het parkinsonisme symptomen en hallucinaties versterkt.(7)

### **1.3.2 Cariprazine**

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

- Cariprazine : Visuele en gastrointestale stoornissen, acathisie meer frequent dat bij andere antipsychotica. (Lange eliminatie half-leven (1 week) bemoeilijkt actieve impact tijdens het ontwikkelen van ongewenste effecten. (6)

#### **B. Interacties**

- Cariprazine is CYP3A4 substraat , en inhibitor van P-gp. (6)

#### **C. Specifieke voorzorgen**

- Cariprazine niet gezamenlijk gebruiken met sterke en matige CYP3A inducers (6)

### **1.3.3 Aripiprazole, asenapine en sertindole**

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

- Zelden : Aripiprazole : Compulsieve gedragsstoornissen (6). (US Food and Drug Administration (FDA) warning
- Sertindole : risico voor QT prolongatie, cardiale aritmie en plotse cardiale dood (6)(7).

#### **B. Interacties**

- Asenapine en sertindole: kunnen leverfalen veroorzaken.(6)

#### **C. Specifieke voorzorgen**

- Aripiprazole and sertindole zijn CYP2D6 en CYP3A4 substraat.(6)
- Sertindole is gecontra-indiceerd bij personen het cardiovasculair lijden, hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie en bradycardie.
- Bij Hypokaliemie en hypomagnesiemie is sertindole gebruik uit te sluiten (7)
- Ook bij Ouderen wordt deze molecule afgeraden

### **1.3.4 Quetiapine**

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

- Quetiapine: ischemische colitis(6), laag hemoglobine en schildklierhormoonconcentraties (7).

#### **B. Interacties**

- Quetiapine is CYP3A4 substraat.(6)

#### **C. Specifieke voorzorgen**

- Geen

### **1.3.5 Risperidone en Paliperidone**

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

- geen

#### **B. Interacties**

- Combinatie met Carbamazepine en andere enzyme inducers verminderde de antipsychotische functie (7):
- Combinatie met Fluoxetine verhoogd de plasmaconcentratie
- Combinatie met furosemide en andere diuretica verhoogd de mortaliteit bij ouderen .
- Paliperidone is P-gp substraat.(6)
- Risperidone is CYP2D6 substraat.(6)

#### **C. Specifieke voorzorgen**

- geen

Yunusa I ontwikkelden naar aanleiding van een risico - effectiviteitsonderzoek een overzicht van het risico profiel voor meest gebruikte atypische antipsychotica in het kader van BPSD. Via een cluster analyse van de SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) beoordeling werd een volgorde opgesteld met het risicoprofiel per antipsychoticum voor de meest voorkomende nevenwerkingen mogelijk gemaakt . (Tabel 1)(8)

Tabel 1: Veiligheidsaspecten per atypische antipsychoticum

| Nevenwerking  | Plotse dood         | Cerebrovasculair<br>accident | Extrapiramidaal<br>Syndroom |
|---------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Minste risico | Placebo( 87.3%)     | Placebo( 80.4%)              | Placebo( 100%)              |
|               | Risperidone(55.3%)  | Aripiprazole(69.1%)          | Quetiapine(94.2%)           |
|               | Aripiprazole(37.9%) | Quetiapine(65.1%)            | Aripiprazole(48.8%)         |
|               | Quetiapine(37.1%)   | Risperidone(19.6%)           | Olanzapine (34%)            |
| Meest risico  | Olanzapine (32.4%)  | Olanzapine (15.8%)           | Risperidone(3.7%)           |

| Nevenwerking  | Somnolentie<br>Sedatie | Vallen<br>Fractuur/traiùùà | Uirne-incontinentie<br>Urineweginfectie |
|---------------|------------------------|----------------------------|---|
| Minste risico | Placebo( 99.9%)        | Risperidone(81.6%)         | Placebo( 85.8%)                         |
|               | Risperidone(66.2%)     | Quetiapine(79.5%)          | Olanzapine (66.5%)                      |
|               | Aripiprazole(45.4%)    | Aripiprazole(43.8%)        | Risperidone(44.6%)                      |
|               | Olanzapine (23%)       | Placebo( 36.4%)            | Aripiprazole(36.0%)                     |
| Meest risico  | Quetiapine(15.5%)      | Olanzapine (8.8%)          | Quetiapine(14.6%)                       |

SUCRA geeft de veiligheidsmarge voor elk molecule uitgedrukt in percentage(%)

Volgens : JAMA Network Open. 2019;2(3):e190828. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0828 (8)

## 1.4 Vergelijking van belangrijkste neveneffecten tussen typische en atypische antipsychotica in kader van BPSD behandeling

### 1.4.1 Extrapiramidaal syndroom (EPS )

Een systematische review van Tampi et al. concludeerde dat Risperidone en Olanzapine gebruikers vooral deze nevenwerking hadden naast sedatie en gangstoornissen.[10].

Interactie met andere medicaties die gebruikt worden bij BPDS-patiënten kunnen EPS als nevenwerking beïnvloeden. Antipsychotica worden vaak voorgeschreven in associatie met anti-dementie of ander psychotrope medicaties. Cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine) potentialiseren het EPS effect door hun synergie. NMDA receptor antagonisten (memantine) doen eerder het tegenovergestelde en reduceren de antipsychotica geïnduceerde EPS. Antidepressiva met 5-HT reuptake inhibitie (SSRI-SNRI) verhogen het door antipsychotica geïnduceerde EPS, terwijl ( Alfa2, 5-HT2 en 5-HT3 antagonisten (Mirtazapine) eerder de EPS inductie verminderen .(3)

### 1.4.2 Cerebrovasculair accident

Een systematische review van Tampi et al. concludeerde dat het gebruik van antipsychotica specifiek in het kader van BPSD gepaard ging met een hoger aantal neveneffecten dat bij placebo. Risperidone gebruikers hadden de hoogste kans op CVA tov placebo [10]. De resultaten van uit andere onderzoeken zijn echter verwarrend wanneer we de risicoprofielen van typische en atypische antipsychotica tegenover elkaar willen stellen. In een meta-analyse door Hsu *et al.*, tien studies, werd het OR voor cerebrovasculair accident (CVA) met typische antipsychotica als verhoogd gezien (OR = 1.49; 95% CI: 1.24–1.77), terwijl atypische antipsychotica niet significant verhoogd risico toonde (OR = 1.31; 95% CI: 0.74–2.30) [11]. Het gebruik van elk antipsychoticum op zich was geassocieerd met een laag risico op CVA (OR = 1.17; 95% CI:1.08–1.26). Een meta-analyse van Rao *et al.* daarentegen ,op basis van populatie studies, stelde vast dat het risico op CVA bij dementiepatiënten hoger was voor atypische antipsychotica dan voor typische antipsychotica (1.61% tov 1.06% ) Het relatief risico was echter laag (relatief risk = 1.02; p = 0.96) [12].

### 1.4.3 Plotse dood

De systematische review van Tampi et al. concludeerde dat het risico op plotse dood niet kon gekoppeld worden aan een specifiek antipsychoticum. Het werd vooral geassocieerd bij onderzoek in gepoolde data, mogelijk door het beperkt aantal overlijdens in elke trial. Er was geen relatie tussen de kans op plotse dood en de ernst van de dementie of de ernst van de gedragsstoornis [10]. Een meta-analyse uitgevoerd op 12 studies door Zhai *et al* toonde dat het gepoolde relatief risico op dood bij personen met dementie 1.36 was (95% CI: 0.83–2.24) bij antipsychoticagebruik [13]. Na correctie voor heterogeniteit verhoogde de pooled RR naar 2.08 (95% CI: 1.39–3.13).

### 1.4.4 Cognitieve achteruitgang

In een meta-analyse door Wolf *et al.*, tien studies, werd geen significant effect van antipsychotica op cognitieve achteruitgang aangetoond (SMD = -0.065), maar wel een correlatie tussen cognitieve achteruitgang en behandelingsduur ( $p < 0.02$ ) en de baseline cognitieve (gemeten met MMSE) ( $p < 0.005$ ) [14]. Onderscheid in verband met ongewenste effecten tussen typische en atypische antipsychotica, maar ook tussen placebo en van antipsychotica bij BPSD wordt systemisch beschreven door Ma et al (15). Zij concludeerden dat patiënten onder behandeling met atypische neuroleptica enkel als groep een hoger risico hadden op somnolentie (OR 2.95), EPS (1.74), CVA (2.5), Urineweginfectie (1.35), Oedeem (1.35), gangafwijkingen (3.35) en overlijden (1.52). De vergelijkingen tussen individuele atypische antipsychotica en placebo, noch de vergelijking tussen typische en atypische antipsychotica konden een verhoogd risico op de ongewenste neveneffecten aantonen. De vergelijkingen bleken echter van lage tot zeer lage kwaliteit voor evidentie. De onderzoekspopulatie was vaak klein, de observatietijd kort en de ouderen waren ondervertegenwoordigd.

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

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

### 1.5.1 De dementievorm :

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

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

Deze dementie diagnoses houden ook in dat er specifieke farmacologische behandelingen gekoppeld aan de diagnose worden opgestart. Deze medicijnen kunnen op zich een interactie geven bij het opstarten van een antipsychotica behandeling. Er worden zowel verhoogde effecten op nevenwerkingen (EPS) als verminderde effecten op de doeltreffendheid van een behandeling opgetekend (dopamine, dopamine agonisten, cholinesterase inhibitoren) gezien. (zie 1.4.1)

### 1.5.2 De leeftijd :

Fragiliteit en kwetsbaarheid zijn een elementen die door de aanwezigheid van dementie kunnen versterkt worden. Personen met een dementie zijn vaak van oudere leeftijd of hebben een biologische leeftijdseffect in kader lichaamssamenstelling dat hierdoor tekens van fysieke veroudering kan vertonen (16). Fragiliteit, kwetsbaarheid, gewijzigde homeostase en metabolisme (lever- en/of nierfunctie), sarcopenie, malnutritie en voedingsdeficiënties kunnen bij deze personen meer beschreven worden. De aandacht voor farmacodynamie en farmacokinetiek is bij ouderen dan ook van hoog belang. Bij oudere personen is de opname, afbraak en verdeling in het lichaam vaak anders. De invloed van meervoudige medicaties (polyfarmacie) die de absorptie beïnvloeden, kunnen de effectiviteit vertragen. Vertraagde verwerking via de lever kan een afbraak en eliminatie vertragen. Het vetpercentage bij de oudere is ook vaak hoger waardoor vet-oplosbare medicaties meer kunnen accumuleren. Ook een verminderde nierfunctie kan de eliminatie vertragen. Hierdoor wordt

aangeraden om de dosis bij ouderen te verlagen en geregeld de metabolisatie-pathways te controleren om toxische effecten te voorkomen.

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

Recente resultaten uit observationele studies en prospectief onderzoek (17) maken duidelijk dat ouderen met frailty meer kans hadden om een antipsychoticum te krijgen, maar ook hierdoor meer kans hadden op overlijden en het risico op fracturen ten opzichten van de niet fragiele ouderen onder antipsychotica behandeling. Specifiek werd gezien dat typische antipsychotica een hoger risico gaven op het oplopen van een fractuur. Zij hebben meer risico op fracturen door de onderliggende aanwezigheid van osteoporose. Het risico op heupfractuur (1) door vallen op basis van sedatie en orthostatische hypotensie is hierdoor ook verhoogd.

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

Een bijwerking als EPS kan bij een oudere ook lijden tot een verhoogde mortaliteit op basis van de bewegingsstoornissen die zowel de mobiliteit (gangstoornissen en vallen, 'Silver'-trauma zowel high- als low-energy trauma), de zelfredzaamheid en de coördinatie van slikfunctie kunnen beïnvloeden waardoor een verhoogd risico op verslikking, (aspiratie) pneumonie en moeilijkheden met inname van vocht en voeding (1).

Er wordt een verhoogd risico op cerebrovasculair accident bij ouderen met dementie genoteerd (1). Dit geeft ook aanleiding tot een verhoogd mortaliteitsrisico.

Door de polyfarmacie bij ouderen is ook een hoger risico op interactie (via het CYP systeem) en hierdoor meer neveneffecten. Een overzicht van substraten, inhibitors en inducers van de klinisch meest relevante CYP enzymen is opgesteld door Flockhart en bruikbaar in de bescherming van deze fragiele populatie. (18)

Gezien vooral Risperidone een goedkeuring heeft in UK CHM (CSM) voor het Crisis en Urgent gebruik bij agressie, agitatie en psychose bij BPDS patiënten, wordt bijzonder aandacht aan het ongewenste effectenprofiel bij ouderen geboden. Risperidone wordt goedgekeurd voor ernstige BPDS na het aantonen in een analyse van 3 RCT studies dat er een duidelijk voordeel bestond in de - korte periode – behandeling van agressie bij ouderen met dementie (1). Belangrijk hierbij blijft de Risk-benefit analyse. Risperidone (maar ook olanzapine) toont een hoger risico voor CVA en Transient Ischemisch insult (TIA) en verhoogde kans op overlijden. Dit risico zou niet hoger zijn dan bij typische antipsychotica (retrospectieve populatie-gebaseerde studie met meer dan 10000 deelnemers). Bij een behandelingsduur van 6 maanden met risperidone wordt een extra kans op overlijden van 2-4% vastgesteld. Quetiapine lijkt minder risico op overlijden te vertonen, maar is ook minder effectief op agitatie en psychose behandeling. Het risico op overlijden met atypische antipsychotica in deze groep is ook dosis afhankelijk. Daarnaast is ook de combinatie van specifiek risperidone en furosemide kan bij ouderen de kans op plotse dood verhogen (hoger dan overlijden met elke molecule afzonderlijk) (1). Voor Aripiprazole wordt een dosisafhankelijke relatie beschreven in het kader van het optreden van cerebrovasculair accident bij ouderen met psychose in het kader van Alzheimer dementie. Metabole risico's zouden minder hoog zijn in ouderen met dementie.

### 1.5.3 De co-morbiditeit :

Voorzorgen en opvolging is strikt aanbevolen bij:

- Obesitas ( extra gewichtstoename)
- Cardiovasculair lijden
- Orthostatisme (bloeddruk- combinatie bloeddrukverlagende behandelingen)
- Voorkamerfibrillatie
- Vasculaire risicofactoren als hypertensie, diabetes, roken, cholesterol
- Leverfunctiestoornissen – aandoeningen van tijdelijke of chronische leverfunctie beperking

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

#### **1.5.4 Polyfarmacie**

Voorzorgen en opvolging is strikt aanbevolen bij

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

## 2 AANBEVELINGEN ROND DE AFBOUW (DEPRESCRIBING-TAPERING) VAN ANTIPSYCHOTICA IN HET KADER VAN BPSD

### 2.1 Waarom afbouwen?

Voor deze aanbevelingen maken wij gebruik van de inzichten uit de Cochrane database Systematische Review van 2018 over dit onderwerp (19), algemene richtlijnen APA 2016, NICE 2018 en IRE 2019 en Canada 2018 (20)richtlijnen gebaseerd op onderzoek door Bjerre LM et al in 2018 die specifiek ook gegevens bij een oudere populatie met BPSD heeft onderzocht (20).

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

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

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

Cochrane Database review van Van Leeuwen 2018(19) gebaseerd op 10 onderzoeken tussen 1997 en 2012 rapporteert dat verschillende afbouwtechnieken werden gebruikt (abrupt stoppen, afbouw (tapering) of een gemengde withdrawal schema). De review toont dat afbouwen mogelijk is in de meeste gevallen. De conclusie van deze review bleven beperkt tot uitspraken over de gedragsstoornissen op basis van NPI score. Andere klinische uitkomsten waren te heterogeen en de bestudeerde groepen te divers in type deelnemers, type en dosis van de antipsychotica. De onderzochte groepen waren klein en vooral gelokaliseerd in woonzorgcentra. Ook de afbouwschema's waren niet enkel gericht op antipsychotica afbouw maar ook andere psychotrope medicaties werden gelijktijdig bestudeerd. Er werd in dit onderzoek geen duidelijk verschil gezien in de succesgraad bij het afbouwen. De bewijskracht van de verschillende onderzoeken is eerder laag tot zeer laag. Er werd geen verschil gezien op de gedragsymptomen in de 5 niet gepoolde data. Er kan ook geen uitspraak gedaan worden over de verbetering van de neveneffecten, de kwaliteit van leven of de cognitieve functie, mortaliteit en algemeen functioneren.

Zowel de algemene APA 2016 richtlijn als de Canada 2018 richtlijn geven aan de voordelen van een afbouw opwegen ten opzichten van de mogelijk schade van deze beslissing. Consensus is moeilijk gezien de wisselende resultaten van een afbouw in meerdere onderzoeken beschreven worden. In de beide richtlijnen wordt geadviseerd om een afbouw poging te ondernemen. Hierbij wordt het overleg met de omgeving, familie – zorgverleners aangeraden (IRE2019) om de beslissing in consensus te nemen en de omgeving van eventuele neveneffecten van dit beleid op de hoogte te stellen.

Systematisch review onderzoek door *Tampi et al.* met daarin twee meta-analyses kan geen achteruitgang van de gedragsproblemen bij de afbouw en stop van de antipsychotica aantonen. [10]. Een meta-analysis had een gunstig effect op mortaliteit. De kans op plots overlijden bij de afgebouwde groep was lager dan de groep die op de medicatie verder werd gezet. Tampi et al stelt ook vast dat het stoppen van de antipsychotica geen verschil gaf op de ernst van de BPSD symptomen (NPI score =-1.49). Echter, ook twee onderzoeken toonden aan dat het stoppen van behandeling resulteerde in en verslechtering van de BPSD symptomen in personen met hogere graad aan gedragsproblemen bij aanvang van de behandeling (21).

## 2.2 Afbouwstrategie

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

Stappenplan op basis van een expert consensus ( echter toch nog verdeeldheid) 2018 opgesteld door een Canadese groep.) . Samenvatting praktisch in een beslissingsboom omgezet worden (voorbeeld figuur 1)

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

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

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

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

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

**5. Bij positieve behandelingsrespons : start afbouw en stoppen** na 4 maanden ( APA20161C-Recommendation with low strength of evidence.) , of 12 weken ( IRE 2019 (Strong recommendation, low quality of evidence) Canada 2018 (strong recommendation, moderate-quality evidence) (Canada 2018 stelt een behandelingstermijn van 3 maanden voor onafhankelijk van de klinische respons.

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

**7. Indien er 2 gefaalde afbouw pogingen zijn dient de behandeling 6 maanden verdergezet worden.**

**8. Het zorgplan moet steeds ‘patient-centered’ zijn.** Bij het afbouwen (deprescribing- tapering-switch ) van antipsychotica moet in het kader van vermindering van de dosering, overschakeling naar een ander type antipsychoticum of volledig stoppen van de medicatie steeds een aangepaste methode worden voorzien per molecule en per therapiedoelstelling om rebound effecten of interacties en versterking van de neveneffecten te voorkomen. Hierdoor wordt vooral een ‘tailored’ , aangepast aan de patiënt ( de symptomen, comorbiditeiten, polyfarmacie en frailty). (5)

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

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

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



### **2.3 Het afbouwschema kan volgens verschillende regimes**

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

Alternatief : De dosis wordt telkens met 50% van de vorige dosis ter verminderen per week tot 25% van de originele dosis en dan stop

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

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

### **2.4 Nevenwerkingen bij afbouwen van Antipsychotica.**

Bij het stoppen van een antipsychoticum kunnen zich ook neveneffecten voordoen als : tardieve dyskinesieën, nausea, braken, diarree, loopneus, zweten, myalgie, paresthesie, slaapstoornissen, onrust, angst, en agitatie. Sommigen hebben ook vertigo klachten, wisselend warm en koud en tremor. De afkickverschijnselen beginnen tussen dag 1 en dag 4 en kunnen 1 a 2 weken aanhouden (7)

Specifiek voor clozapine kan het plots stoppen van de behandeling kan gepaard gaan met een cholinerg rebound effect . Kenmerken hiervan zijn hoofdpijn, transpiratie, hypersalivatie, bronchoconstrictie, agitatie, enuresis, en diarree. Symptomen vergelijkbaar met een seretoneerg syndroom (motorische afwijkingen, EPS versterking, ) kunnen voorkomen. Ook mogelijk een zeer snelle herval van de oorspronkelijke psychose (7) Daarom wordt een graduele afbouw over een periode van 1 a 2 weken voorzien. Indien plots stoppen noodzakelijk is, is een strikte observatie aan te raden (7)

### **2.5 Succesgraad voor afbouw**

Er werd geen relatie gezien in APA2016 tussen de ernst en grotere kans op herval. Er zijn ook geen gegevens of herstart van antipsychotica na herval hetzelfde resultaat zullen bereiken.

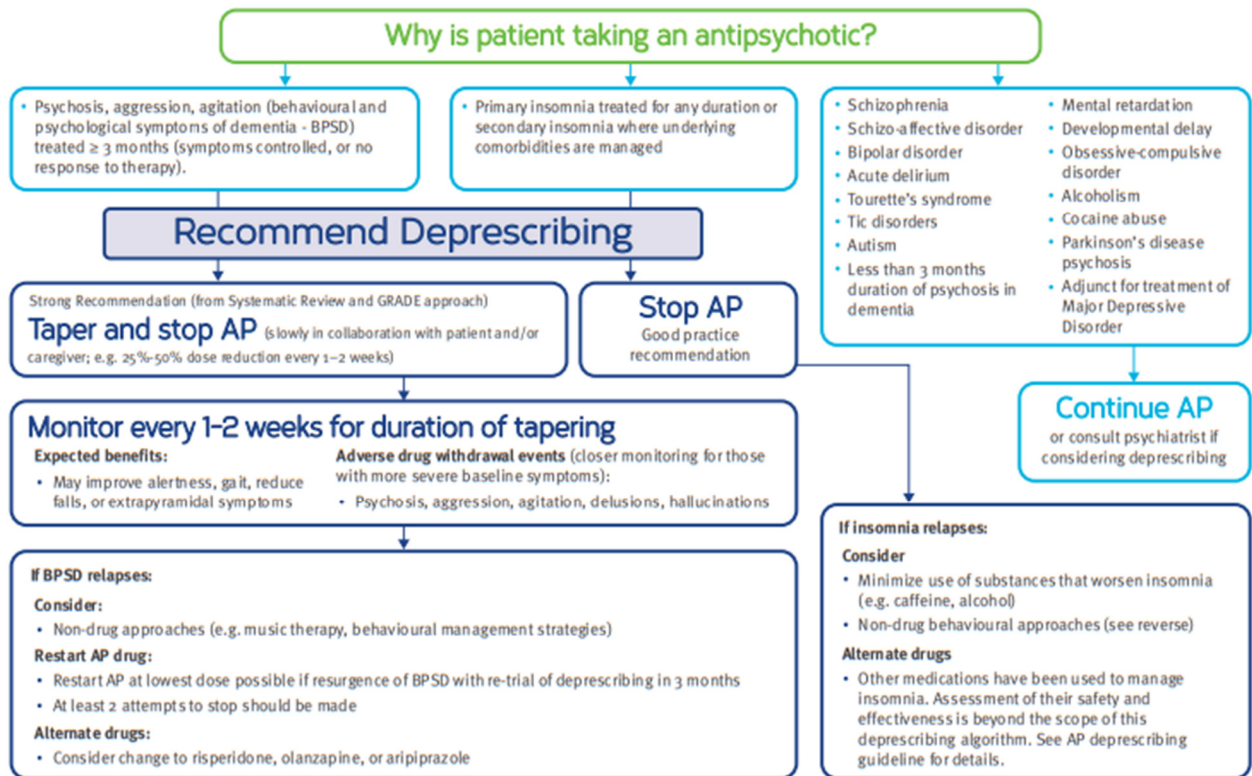
## Algemene samenvatting : Veiligheid

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

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

De bijwerkingen kunnen samengevat worden als volgt:

- Extrapyramidale symptomen (EPS) (dystonie, acathisie, parkinsonisme) **(DOSIS)**
- Risico op plotse dood bij ouderen met dementie; door ventriculaire aritmie veroorzaakt door verlenging van Qt-interval en Torsade de Pointes **(DOSIS)**
- Tardieve dyskinesie (orofaciale en axiale bewegingen) **(DOSIS) (DUUR)**
- Hyperprolactinemie – hypogonadisme, amenorrhoe, galactorrhee, gynecomastie en gestoord seksueel gedrag **(DUUR)**
- Metabole nevenwerkingen (gewichtstoename, hyperglycemie, dyslipidemie) **(DUUR)**
- Cognitieve achteruitgang bij Alzheimer Dementie **(DUUR)**
- Zeldzaam, maar van levensbedreigende aard zijn:
  - o Maligne anti-psychotisch syndroom (plots optreden van extrapyramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, dysarthrie, dysfagie, acute nierfalen, bewustzijnsstoornissen en verstoring van het autonoom zenuwstelsel)
  - o Hematologische aandoeningen (hemolytische anemie, aplastische anemie, trombocytopenische purpura, eosinofilie, agranulocytose (levensbedreigend) mogelijk op basis van hypersensitiviteitsreactie(7))
- Sedatie
- Orthostatische hypotensie
- Vallen
- Verlaging van de convulsiedrempel
- Verhoogd risico op diep veneuze trombose en longembol
- Anticholinerge nevenwerkingen
- Urine incontinentie
- Verhoogd risico op CVA-TIA bij ouderen met dementie



**Commonly Prescribed Antipsychotics**

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

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

**Antipsychotic side effects**

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

**Engaging patients and caregivers**

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

**Tapering doses**

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

**Sleep management**

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

**BPSD management**

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

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

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



**Figuur 1: Antipsychotic deprescribing algorithm (overgenomen) uit richtlijnen Canada 2018 (20)**

### **3 VERSCHIL IN AANPAK VAN PATIËNTEN MET BPDS IN DE THUISSITUATIE VERSUS IN EEN WOONZORGCENTRUM**

In het kader van het verschil in specifieke benadering van personen BPDS in thuissituatie en in woonzorgcentra kan geen gegeven teruggevonden worden in de APA 2016 richtlijnen.

#### **3.1 Aanpak in de thuissituatie**

De zorg voor personen met een dementie in hun gekende thuisomgeving heeft een gunstig effect op de gedragsproblemen van de persoon met dementie maar heeft tegelijkertijd ook een belastend effect op de mantelzorger als niet professionele zorgverlener.

De APA 2016 expertconclusie geeft enkel aan dat in de thuissituatie vooral personen met dementie worden verzorgd met algemeen een lage NPI- score. We zien ook bij zeer ernstige dementie stadia dat thuiszorg nog mogelijk blijft onder deze voorwaarde. Vaak zijn gedragsproblemen de aanleiding voor de familie, zorgverleners en huisartsen om patiënten met een lage dosis van een psychofarmaca symptomatisch te behandelen. Op het moment dat de gedragsproblemen ernstiger worden en medicatiecontrole faalt worden de personen met BPSD verwezen naar een gespecialiseerde zorg voor oppuntstelling en medicatie. Op basis van de Cochrane Database Systemic Review uit 2012 (22) kunnen we stellen dat een opvang van de mantelzorger door ondersteuning en opleiding een positieve invloed heeft op de zorgkwaliteit en de draagkracht. Daarnaast vinden zij ook dat de noden van de demente persoon goed gekend moeten zijn. Feast et al stelden echter enkele jaren later dat ook de noden van de mantelzorger op psychologisch vlak, negatieve gevoelens en schaamte moeten opgenomen worden. Indien de mantelzorger de gedragsveranderingen van de persoon met dementie beter kan plaatsen, is er ook ander houding merkbaar om de gedragsstoornissen als een pertinente last te benoemen. Hierbij moet de mantelzorger duidelijk de rol krijgen die zij aan kunnen, waar zij in de loop van het ziekteproces mee groeien en nieuwe wijzen van communicatie en dag-invulling kunnen aan instellen.(23)

#### **3.2 Aanpak in de woonzorgcentra**

Het verschil met een woonzorgcentrum is dat er in de specialiseerde afdelingen een hoger aantal personen met een gedragsproblematiek verblijven. Hiervoor wordt vaak de huisarts ingeschakeld om ter plaatsen of via een ambulant gespecialiseerd advies de gedragsproblematiek te gaan behandelen. Echter bij zware BPSD kenmerken is ook daar de zorg te zwaar. Hierdoor kan het gebruik van antipsychotica stijgen. Nederlands onderzoek naar de georganiseerde aanpak van reductie van psychofarmaca gebruik in de PROPER I en II studie kon recent (24) geen gunstig resultaat van hun aanpak rapporteren. Onderzoek in Australië (25) in 2020 naar de bewust wording en educatie van zorgpersoneel waarbij ook hier de zorgnoden van de persoon met dementie centraal staan, vindt meer en meer terrein. In de AUS 2016 (26) Australische richtlijnen wordt een advies geformuleerd om bij ernstige gedragsproblemen steeds een specialist te raadplegen. De woonzorgcentra worden geadviseerd om personen met ernstige BPSD symptomen te verwijzen voor specialistische therapie bij ernstige depressie, ernstige agitatie, psychose of roepen.

In de woonzorgcentra kan door het introduceren van opleiding en training van de zorgverleners meer overgeschakeld worden naar niet-farmacologische benaderingen al dan niet in combinatie met medicatie. Overplaatsing naar een specialistische dienst is enkel nodig indien er een tendens naar meervoudige medicamenteuze psychotrope therapie aanwezig is. Er wordt wel gesteld dat een opname in een geriatrie afdeling in een ziekenhuis de voorkeur verdient om dit probleem op te vangen. Echter de overplaatsing naar een ziekenhuis kan extra risico op verwardheid en delier veroorzaken.

#### **3.3 Verslaglegging en communicatie als pijler in het welslagen van Co-management aanpak**

Het slagen van een behandeling en opvolging van de persoon met BPSD wordt verbonden aan een goede communicatie tussen de chronische zorgsetting (thuiszorg of WZC) en de adviesdienst door middel van standaard briefings afspraken, documentatie en verslag en eventueel gekoppelde medische dossiervoering. Dit is zowel belangrijk in de thuissituatie als in de woonzorgcentrum omgeving. In dit kader is ook het overleg rond vroegtijdige zorgplanning van het hoogste belang

## 4 REFERENTIES

1. 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(5):543-6.
2. 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(12):884-9.
3. 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.
4. 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.
5. Calsolaro V, Femmillella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C et al, Behavioral and Psychological symptoms in Dementia (BPSD) and the use of Antipsychotics *Pharmaceuticals* 2021, 4, 246
6. CBIP B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; Répertoire Commenté des Médicaments 2019.
7. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.
8. 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(3):e190828.
9. Ohno Y, Kunisawa N and Shimizu S (2019) Antipsychotic Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): Management of Extrapyramidal Side Effects. *Front. Pharmacol*. 10:1045.
10. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Sep;7(5):229-45. doi: 10.1177/2040622316658463. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27583123; PMCID: PMC4994396.
11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*. 2017;26(6):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. Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2016 Mar 31;52(2):631-9. doi: 10.3233/JAD-151207. PMID: 27031490.
14. Wolf A, Leucht S, Pajonk FG. Do antipsychotics lead to cognitive impairment in dementia? A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Apr;267(3):187-198. doi: 10.1007/s00406-016-0723-4. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530185..
15. 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(3):915-37.
16. De Cock AM, Perikis S, Verhoeven V, Vandewoude M, Fransen E, Remmen R. The impact of cognitive impairment on the physical ageing process. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Nov;30(11):1297-1306. doi: 10.1007/s40520-018-1016-8. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078097.
17. 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 Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190828.
18. Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>
19. 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
20. 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(1):17-27.
21. Rajesh R Tampi , Deenna J, Tampi, Kathleen Rogers & Suganthi Alagarsamy; Neurodegenerative disease management editoria 20201
22. Moniz Cook ED, Swift K, James I, Malouf R, De Vugt M, Verhey F. Functional analysis-based interventions for challenging behaviour in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD006929. doi: 10.1002/14651858.CD006929.pub2. PMID: 22336826.

23. Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2016). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 208(5), 429-434. doi:10.1192/bjp.bp.114.153684
24. Smeets CHW, Smalbrugge M, Koopmans RTCM, Nelissen-Vrancken MHJMG, van der Spek K, Teerenstra S, Gerritsen DL, Zuidema SU. Can the PROPER intervention reduce psychotropic drug prescription in nursing home residents with dementia? Results of a cluster-randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr*. 2021 Jun;33(6):577-586. doi: 10.1017/S1041610220000629. Epub 2020 May 20. PMID: 32431251.
25. Roe J, Coulson S, Ockerby C, Hutchinson AM. Staff perceptions of caring for people exhibiting behavioural and psychological symptoms of dementia in residential aged care: A cross-sectional survey. *Australas J Ageing*. 2020;39:237-243. <https://doi.org/10.1111/ajag.12734>
26. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, Brodaty H, Broe T, Clemson L, Crotty M, Dietz M, Draper BM, Flicker L, Friel M, Heuzenroeder LM, Koch S, Kurrle S, Nay R, Pond CD, Thompson J, Santalucia Y, Whitehead C, Yates MW. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016 Mar 21;204(5):191-3. doi: 10.5694/mja15.01339. PMID: 26985848.

# Veiligheid kinderen en jongeren



## Sécurité enfants et jeunes

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Prof. Jean Steyaert, KUL







**contact**

prof.dr. Jean Steyaert  
Jean.steyaert@uzleuven.be  
tel. +32 16 342234  
fax + 32 16343830

Dhr. Herman Beyers  
Dienst Geneeskundige Verzorging  
RIZIV

Leuven  
1/11/2021

**campus Gasthuisberg**

Herestraat 49  
B - 3000 Leuven

tel. consultatie  
+32 16 343821

**Onderwerp : voorbereiding Consensusvergadering Antipsychotica**

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

Antwoorden Jean Steyaert, kinder- en jeugdpsychiatrie KU Leuven – UPC KU Leuven

**Commentaren op (de resultaten van) het literatuuronderzoek**

**Gedragstoornissen bij verstandelijke beperking (VB) ontbreken (*challenging behaviour or irritability in persons with intellectual disability (US & Continental Europe) / learning disorders (UK)*).** Dit is nochtans een frequent off-label gebruik, en in de US voor sommigen antipsychotica een FDA-indicatie voor de indicatie "irritability in autism spectrum disorder". In Nederland wordt geschat dat 32% van de personen met een matige of ernstige VB (circa 100.000 Belgen) antipsychotica kregen in 2008 (de Kuijper 2010). Gelijkaardige cijfers komen ook uit de UK, en cijfers tot het dubbele bij minderjarigen met VB in de US. De klinische ervaring met deze doelgroep leert dat het in België waarschijnlijk niet heel anders is dan in Nederland of UK. In België wordt de indicatie regelmatig gesteld door de huisarts, al dan niet van een verblijfsvoorziening, en het is bijna altijd de huisarts die de medicatie opvolgt en de vervolvoorschriften maakt. Anderzijds worden RCT's zelden verricht in deze populatie, en een vraag is of de cohortstudies die opgenomen zijn in het verslag deze populatie jongeren en volwassenen includeren of niet.

**Convulsies, epilepsie:** bij AP, in bijzonder clozapine en fenothiazines en eraan verwante AP als clotiapine, werd in het verleden gewaarschuwd voor een verlaging van de epilepsie-drempel. In de literatuurstudie komt dit onderwerp slechts heel beperkt aan bod. De kwestie is vooral belangrijk bij (minderjarige) personen met een verstandelijke beperking, bij wie epilepsie en gedragsstoornissen vaak comorbide zijn, en bij wie off-label behandeling met AP frequent is. Het is merkwaardig dat de literatuurreview aan dit punt geen aandacht besteedt. Mogelijks is dat het gevolg van het feit dat er ook heel weinig observatiestudies zijn.

### Eventueel bijkomende geargumenteerde informatie

Het literatuuronderzoek heeft de NICE 2013 Upd. 2021 niet meegenomen over “*Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management*”, dat adviezen over het gebruik van antipsychotica bij jongeren bevat (NICE adviezen 1.3.16 – 1.3.19).

Met betrekking tot gedragsstoornissen bij personen met een verstandelijke beperking bestaat er een NICE Key Therapeutic Topic (KTT) *Psychotropic medicines in people with learning disabilities whose behaviour challenges* NICE/KTT 2017 Upd 2019 . Het gebruik van antipsychotica bij deze doelgroep komt herhaaldelijk aan bod in deze KTT. De KTTs is wellicht niet meegenomen omdat VB als thema niet is meegenomen in de literatuurstudie. Jammer, aangezien de doelgroep vaak antipsychotica krijgt. Een andere richtlijn specifiek bedoeld voor instellingsartsen, en waarin het gebruik van antipsychotica bij verstandelijke beperking een topic is: <https://nvavg.nl/voorschrijven-van-psychofarmaca/> .

### Adviezen over eventuele tegenstrijdigheden tussen de gegevens en de praktijk

M.b.t. minderjarigen komt de praktijk qua keuze van middel in grote lijnen overeen met de conclusies van het literatuuronderzoek. De frequentie en duur waarmee in België AP off-label voorgeschreven worden aan jongeren met en zonder VB en aan volwassenen met VB baart echter zorgen, zeker in het kader van de bevindingen van het literatuuronderzoek t.a.v. bijwerkingen. Regelmatig worden antipsychotica voorgeschreven alvorens alle therapeutische middelen zijn uitgeput, zoals beschreven in verschillende NICE richtlijnen (zie hoger).

Regelmatig zijn we ook dat antipsychotica worden voorgeschreven aan kinderen van < 6 jaar, voor indicaties zoals insomnia en gedragsstoornissen. Aangezien de research dienaangaande minimaal is, lijkt het ons wenselijk om te waarschuwen tegen deze evolutie.

Nog een signaal dat we in de kliniek menen op te merken is dat clozapine in voorzieningen steeds vaker off-label wordt voorgeschreven aan jongeren en volwassenen met een VB voor de indicatie “gedragsstoornissen”. In absolute cijfers is dit wellicht niet spectaculair. De evolutie baart echter zorgen als men rekening houdt

met het gebrek aan evidentie, de bijwerkingen van clozapine, en het feit dat de huisartsen van voorzieningen niet altijd over de nodige scholing beschikken om dit op te volgen.

Hopelijk leidt een goede verspreiding van de bevindingen van het Literatuuronderzoek en Consensusvergadering tot de nodige bewustzijnsvorming bij collega's die off-label antipsychotica voorschrijven.

### Antwoord op vragen die nog hangende zijn

De vraag "Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren tot 16 jaar?" is niet beantwoord, wellicht om de opstellers van de literatuurstudie deze indicatiestellingen niet zien als de bevoegdheid van eerstelijns artsen. Terecht. Desalniettemin zou het toevoegen van een synopsis van indicaties bij jongeren (en bij personen met een verstandelijke beperking) een meerwaarde kunnen betekenen door een voorzichtiger gebruik en snellere afbouw te stimuleren.

Prof. dr. Jean Steyaert

Kinder- en Jeugdpsychiater KUL, UPC-KUL





# Delirium en agitatie



## Délire et agitation

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert

Dr. Jürgen De Fruyt, AZ Sint-Jan Brugge



**HET RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIPSYCHOTICA BUITEN ERNSTIGE PSYCHIATRISCHE  
AANDOENINGEN: DELIRIUM EN AGITATIE**

Dr. Jürgen De Fruyt

Diensthofd Eenheid voor Psychiatrische Spoed Interventie

Dienst psychiatrie

AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

### 3. Delirium en agitatie

Het literatuuronderzoek richt zich (vooral) op het gebruik van antipsychotica in de eerstelijnszorg. Patiënten met ernstige psychiatrische kwetsbaarheid en/of kritisch zieke patiënten vallen buiten het onderwerp van dit onderzoek. Nochtans is hooggradige evidentie m.b.t. het gebruik van antipsychotica bij delirium en agitatie vooral afkomstig uit deze specifieke patiënten populaties. Wat betreft agitatie is de evidentie zelfs exclusief tot deze populaties beperkt.

In het literatuuronderzoek worden gegevens gerapporteerd m.b.t. FGA (haloperidol) en SGA (aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol). In deze lijst ontbreken droperidol en clotiapine: twee antipsychotica die in België frequent gebruikt worden als medicamenteuze interventie bij agitatie (1).

Zeker wat betreft delirium is er een groot spanningsveld tussen de quasi afwezigheid van wetenschappelijk bewijs van doeltreffendheid en de klinische praktijk. Richtlijnen of standaarden m.b.t. het gebruik van antipsychotica zijn vooral gebaseerd op de opinie van experts, al dan niet in methodologische consensus (2-4). Adoptie en adaptatie hiervan in de Belgische context is aangewezen.

Goede kennis (van farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen) kunnen mee bepalend zijn bij de keuze tussen verschillende antipsychotica. Deze kennis geeft richting aan het inschatten van (bij)werkingen en het bijsturen van behandeling.

Rekening dient te worden gehouden met de context: bv. al dan niet beschikbaarheid van niet-medicamenteuze interventies, aard van de zorgomgeving. Beoogd effect van behandeling en risico van mogelijke bijwerkingen zijn immers verschillend tussen bv. context van spoedgevallendienst, intensieve zorgen eenheid, andere afdelingen in het algemeen ziekenhuis, woonzorgcentrum, palliatieve zorgen eenheid, thuisomgeving.

De bijzondere focus op een minder kwetsbare populatie (geen patiënten met ernstige psychiatrische kwetsbaarheid, geen kritisch zieke patiënten) en de slechts beperkte wetenschappelijke evidentie van doeltreffendheid impliceert ook dat meer gewicht dient te worden gegeven aan bijwerkingen en het gebruik van alternatieven. Rapportage van bijwerkingen in klinische studies is echter vaak onnauwkeurig. Gezien de beperkte wetenschappelijke evidentie moet zeker ook de keuze van patiënt (en context) in het beslissingsproces doorwegen (5).

Bevindingen en bijhorende adviezen van dit literatuuronderzoek (en consensus vergadering) kunnen niet los gezien worden van het meer algemene beleid en richtlijnen m.b.t. de inschatting en behandeling van delirium en agitatie.

#### 3.1. Doeltreffendheid.

3.1.1. Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

3.1.2. Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

*Er is weinig tot geen evidentie voor de doeltreffendheid van antipsychotica binnen de aanpak van delirium.*

*Antipsychotica zijn enkel aangewezen bij ernstige distress (zelf, anderen) en wanneer andere interventies hebben gefaald.*

3.1.3. Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

3.1.4. Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

*In tegenstelling tot delirium is er een behoorlijke wetenschappelijke evidentie voor het gebruik van antipsychotica bij agitatie (6).*



*Antipsychotica zijn een 1<sup>ste</sup> keuze behandeling bij ernstige agitatie en falen van andere interventies.*

### **3.2. Veiligheid.**

3.2.1. Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

3.2.2. Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

*Bijwerkingen vallen te voorspellen vanuit het farmacodynamisch profiel van de verschillende antipsychotica: bv. hypotensie, ECG afwijkingen, ritmestoornissen, extrapiramidale symptomen, sedatie.*

*Algemeen dienen antipsychotica voorzichtig of helemaal niet te worden voorgeschreven bij patiënten met ziekte van Parkinson, Lewy Body dementie en/of verlengd QTc-interval.*

*Wanneer gebruikt in lage dosis en gedurende korte tijd worden weinig bijwerkingen gerapporteerd.*

3.2.3. Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

3.2.4. Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

*Bijwerkingen vallen te voorspellen vanuit het farmacodynamisch profiel van de verschillende antipsychotica: bv. hypotensie, ECG afwijkingen, ritmestoornissen, extrapiramidale symptomen, sedatie.*

*De prevalentie van bijwerkingen in klinische studies is zeer uiteenlopend en wordt o.a. bepaald door de gebruikte dosissen, de combinatie met andere sederende medicatie en de methodes van inschatting.*

*Extrapiramidale symptomen worden vooral gerapporteerd bij haloperidol in monotherapie.*

### **3.3. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg)**

3.3.1. Binnen de aanpak van delirium?

*Haloperidol (in een lage dosis en gedurende korte tijd) is hierbij 1ste keuze. Mogelijk alternatief is risperidon.*

*Perorale (druppels of tablet) toediening geniet de voorkeur. Intramusculaire toediening is een alternatief bij zeer ernstig delirium (nood aan snel effect, weigering van perorale inname).*

*Bij kortdurend gebruik dient de keuze tussen verschillende antipsychotica niet te worden bepaald door de QTc-verlengend potentieel (7).*

3.3.2. Binnen de aanpak van agitatie?

*Olanzapine, haloperidol plus promethazine of droperidol zijn het meest doeltreffend en veilig.*

*Gezien het hogere risico op extrapiramidale symptomen is haloperidol in monotherapie tegeenaangewezen.*

*Intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij ernstige agitatie omwille van snellere werking en grotere wetenschappelijke evidentie. Bij minder ernstige agitatie kan perorale toediening worden overwogen. Wetenschappelijke evidentie m.b.t. doeltreffendheid en keuze van het antipsychoticum is hierbij kleiner.*

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

7.2. Bij delirium?

*De aanpak van delirium in de thuissituatie of woonzorgcentrum lijkt vooral te worden bepaald door de ernst van het delirium (met bijhorende distress) en de onderliggende oorzaak. Ook de zorgomgeving en de mate waarin andere interventies kunnen aangeboden worden spelen een grote rol.*

7.3. Bij agitatie?

*Het gebruik van antipsychotica bij ernstige agitatie heeft geen plaats in de thuissituatie. Gebruik hiervan in woonzorgcentra is afhankelijk van de beschikbaarheid van verpleegkundige en medische opvolging.*

**Referenties**

1. Bervoets C, Roelant E, De Fruyt J, e.a. Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians. BMC Research Notes 2015; 8: 218.
2. SIGN. Risk reduction and management of delirium. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2019.
3. NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence 2010.
4. Eizenga WH, Dautzenberg PL, Eekhof JAH, e.a. NHG-Standaard Delier. Nederlands Huisartsen Genootschap 2014.
5. De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. European Psychiatry 2004; 19: 243-449.
6. Bak M, Weltens I, Bervoets C, e.a. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. European Psychiatry 2019; 57: 78-100.
7. FMS. Kortdurend antipsychotica gebruik. Federatie Medisch Specialisten 2019.

Insomnia



Insomnie

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert

Dr. Ann Van Gastel, UZA



# Het gebruik van antipsychotica bij insomnie

Dr. Ann Van Gastel  
Kliniekhoofd  
Dienst psychiatrie/multidisciplinair slaapcentrum  
Universitair Ziekenhuis Antwerpen  
BAP Universiteit Antwerpen

# Inhoud

## **1. Insomnia**

1.1. Definitie

1.2. Prevalentie en gevolgen

1.3. Diagnostiek

## **2. Behandeling van chronische insomnia**

## **3. Gebruik van antipsychotica voor de behandeling van chronische insomnia**

3.1. Off-label gebruik van antipsychotica voor de behandeling van chronische insomnia

3.2. Effecten van antipsychotica op de slaap-waakfunctie

3.3. Typische antipsychotica (FGA) en insomnia

3.4. Atypische antipsychotica (SGA) en insomnia

3.5. Duur en stopzetting van de behandeling met antipsychotica in het kader van insomnia

3.6. Veiligheid van antipsychotica bij gebruik voor de behandeling van insomnia

3.6.1. Quetiapine

3.7. Gebruik van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia

3.8. Gebruik van antipsychotica voor insomnia bij ouderen/in woonzorgcentra

## **4. Besluit**

## **5. Referenties**

## **1. Insomnia**

### **1.1. Definitie**

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

### **1.2. Prevalentie en gevolgen**

De prevalentie van chronische insomnia bedraagt 6 à 10 % (1). Chronische insomnia is een vaak persistent en recidiverend probleem. Volgens epidemiologische gegevens bestaan de klachten van insomnia bij 74% van de patiënten minstens 2 jaar, bij 46 % van de patiënten minstens 3 jaar, en hervalt treedt op bij 57% van de patiënten.

Verscheidene meta-analyses tonen dat chronische insomnia een risicofactor is voor cardiovasculaire ziekten, voor type II diabetes, en psychiatrische stoornissen in het bijzonder depressie.

De ziekte brengt grote individuele en maatschappelijke gevolgen met zich mee omwille van de impact op het functioneren, de invloed op de levenskwaliteit, de geassocieerde gezondheidsrisico's en de hoge kostprijs (absenteïsme, ziekte, medicatie, ongevallen, ...).

### **1.3. Diagnostiek**

De etiologie van insomnia is heterogeen en vaak multifactorieel. Voor de opname is een uitgebreide anamnese (slaap-waakgewoonten/medisch/psychiatrisch/medicatie/middelengebruik) nodig en eventueel aanvullend medisch onderzoek. Insomnia komt vaak voor samen met psychiatrische en medische ziekten. In de aanwezigheid van comorbiditeiten is het afhankelijk van de klinische beoordeling of de insomnia of de comorbiditeit als eerste behandeld dient te worden, dan wel of beide tegelijkertijd behandeld dienen te worden. Indien de slaapproblemen voor de patiënt op de voorgrond staan - de zogenaamde comorbide insomnia - is specifieke behandeling hiervan veelal aangewezen.

Er is discussie of polysomnografisch onderzoek (PSG) bijdraagt aan de aanpak van insomnia, omdat de bevindingen hiervan soms niet (volledig) correleren met de subjectieve perceptie van de patiënten. Dit kan echter net de toegevoegde diagnostische waarde zijn. Een onderscheid is beschreven tussen insomnia met en zonder objectieve korte slaapduur. De eerste categorie zou beter kunnen reageren op biologische behandelingen, doch dit dient nog nader onderzocht te worden. Daarnaast is PSG nuttig om potentiële comorbiditeiten, zoals periodieke beenbewegingen en slaapapneu te diagnosticeren.

## **2. Behandeling van chronische insomnia**

Alle richtlijnen bevelen steeds cognitieve gedragstherapie voor insomnia (CGT-I) aan als eerstelijns behandeling voor chronische insomnia bij volwassenen, ongeacht de leeftijd. CGT-I bestaat uit psycho-educatie/slaaphygiëne, relaxatietraining, stimulus controle therapie, tijd in bed restrictie en cognitieve therapie bedoeld om misconcepties en foute gedachten omtrent slaap bij te sturen.

Het starten van een farmacologische behandeling voor chronische insomnia wordt enkel voorgesteld indien CGT-I niet efficiënt is of niet beschikbaar is. Farmacologische behandeling wordt enkel aanbevolen voor kortdurend gebruik. De richtlijnen EUR 2017(1), WOREL 2018 (2) en USA 2016 (3), stellen benzodiazepines (BZ) en benzodiazepine receptoragonisten (BZRA) voor als doeltreffende geneesmiddelen, in de korte termijn aanpak van insomnia ( $\leq 4$  weken). EUR 2017 stelt dat ook sommige sederende antidepressiva (AD) gebruikt kunnen worden voor de kortetermijnbehandeling van insomnia, maar de contra-indicaties moeten zorgvuldig beschouwd worden.

In de meest recente richtlijn van de American Academy of Sleep Medicine (AASM 2017) (4), worden aanbevelingen geformuleerd voor enkele specifieke BZ, BZRA en andere farmaca die frequent

gebruikt worden voor de behandeling van insomnie. AASM 2017 raadt het gebruik van sederende AD ook eerder af wegens een gebrek aan data die het gebruik hiervan in de behandeling van insomnie kunnen ondersteunen. In de toelichting wordt benadrukt dat een aanbeveling tegen gebruik, in het bijzonder in aanwezigheid van evidentie van lage kwaliteit, echter niet equivalent is met het demonstreren van ineffectiviteit.

### 3. Gebruik van antipsychotica voor de behandeling van chronische insomnie

USA 2016, EUR 2017 en WOREL 2018 raden, wegens onvoldoende evidentie van de werkzaamheid en/of potentieel ongewenste effecten, het gebruik van antipsychotica (AP) voor de behandeling van chronische insomnie af. AASM 2017 geeft geen advies betreffende enig specifiek antipsychoticum.

#### 3.1. Off-label gebruik van antipsychotica voor de behandeling van chronische insomnie

Soms wordt off-label medicatie, waaronder zowel sommige antidepressiva, antihistaminica, anti-convulsiva als antipsychotica voorgeschreven voor de behandeling van chronische insomnie. Redenen voor het gebruik van off-label medicatie eerder dan de geregistreerde slaapmiddelen kunnen onder andere zijn: het vermijden van het gebruik van 'klassieke' hypnotica omwille van bezorgdheid over gewenning/afhankelijkheid en neveneffecten; de afwezigheid van goedgekeurde farmaca voor de langdurige behandeling van chronische insomnie (de aanbevolen behandelingsduur met hypnotica bedraagt maximaal enkele weken waar chronische insomnie veeleer maanden/jaren duurt); het voordeel van het gebruik van slechts één medicament met sederende eigenschappen dat tegelijkertijd zorgt voor de behandeling van zowel de psychiatrische of medische ziekte als de comorbide insomnie. Verscheidene van deze off-label farmaca tonen ook een toename van de diepe slaap (slow wave sleep (SWS)), een kenmerk dat niet aanwezig is bij de klassieke hypnotica. Een toename van de SWS wordt geassocieerd met een waarschijnlijk verhoogd herstellend effect van de slaap.

#### 3.2. Effecten van antipsychotica op de slaap-waakfunctie

AP oefenen hun effecten uit via verschillende neurotransmittersystemen. Hun effecten op de slaap-waakfunctie worden o.a. gerelateerd aan binding aan histaminerge (H), acetylcholinerge (Ach), serotonerge (5-HT), noradrenerge (NA) en dopaminerge (DA) receptoren (5). Deze effecten kunnen het bevorderen van slaap zijn, het bevorderen van de waaktoestand of het wijzigen van de hoeveelheid of de timing van de slaapstadia tijdens de nacht. Eventueel kunnen ook neveneffecten, onder de vorm van bijvoorbeeld rusteloze benen (RLS), periodieke beenbewegingen (PLM) of parasomnieën die de slaap kunnen verstoren, optreden. Tabel 1 toont schematisch de receptor-effecten van antipsychotica die een rol spelen in de slaap-waakfunctie.

Tabel 1: Farmacologische mechanismen van antipsychotica: effecten op de slaap/waakfunctie (5).

| Mechanisme                  | Slaap-bevorderend | Waak-bevorderend | REM-slaap suppressie | Toename SWS | Toename RLS/PLM |
|-----------------------------|-------------------|------------------|----------------------|-------------|-----------------|
| H1-antagonisme              | √                 |                  |                      |             |                 |
| Ach-antagonisme             | √                 |                  | √                    |             |                 |
| 5HT2-antagonisme            | √                 |                  |                      | √           |                 |
| NA- $\alpha_1$ -antagonisme | √                 |                  |                      |             |                 |
| NA- $\alpha_2$ -antagonisme |                   | √                |                      |             |                 |
| D1/D2-antagonisme           | √                 |                  |                      |             | √               |
| 5HT1A-agonisme              |                   | √                | √                    |             |                 |

Naast de werkingsmechanismen via de receptoren zijn de effecten van AP op slapen en waken mede afhankelijk van het tijdstip van toediening, de dosering, en farmacokinetische aspecten zoals Tmax, de halfwaardetijd van het farmacon en de gevormde metabolieten. De effecten van antipsychotica



op de slaap kunnen in deze therapeutisch dan wel nadelig zijn bijvoorbeeld een sederend farmacon voor het slapengaan kan een positief effect hebben op slaapklasten; echter indien toegediend in de ochtend en/of door de dosering en/of metabolieten en/of de lange halfwaardetijd(en) kan het positieve slaapbevorderende effect geassocieerd met deze medicatie een probleem vormen overdag. Tmax, de gemiddelde tijd die het geneesmiddel nodig heeft om de maximale plasmaconcentratie te bereiken, bepaalt mede het effect op de duur tot het inslapen na de inname van het farmacon (5). Het verhogen van de dosis verhoogt in het algemeen de kans dat het klinisch effect van een farmacon en de duur hiervan zullen verhogen. De dosering kan echter ook mee de grootte van de relatieve receptoreffecten beïnvloeden bijvoorbeeld bij lage dosissen (25 mg) werkt quetiapine vooral als H1-receptor antagonist; bij matige dosissen (50-200 mg) is er een toenemend antagonisme van de serotoninereceptoren; bij hogere dosissen (300 mg en meer) is er een toenemend antagonistisch effect op de dopaminereceptoren. Norquetiapine, de belangrijkste metaboliet van quetiapine, is werkzaam als een partiële 5HT-1A agonist en een noradrenerge heropname inhibitor, wat wordt geassocieerd met een antidepressief en eerder waakbevorderend effect (6). Sedatieve effecten zijn geassocieerd met zowel sommige typische AP (FGA) als atypische AP (SGA) doch de mate van sedatie geïnduceerd door deze farmaca varieert. Bij de FGA worden vooral de laag potente AP omwille van hun sterk sedatieve eigenschappen als mogelijk positief voor de slaap beschouwd. Bij de SGA worden vooral olanzapine, quetiapine, risperidon en clozapine omwille van hun receptoreffecten als mogelijk gunstig voor de slaap gepositioneerd (5).

### 3.3. Typische antipsychotica (FGA) en insomnie

Er zijn, voor zover geweten, geen studies die het effect van typische antipsychotica (FGA) bij chronische insomnie (zonder comorbiditeit) evalueren.

Van de richtlijnen vermeldt enkel EUR 2017 het gebruik van FGA: een overzichtstabel van de gebruikte farmaca in Europa voor de behandeling van chronische insomnie vermeldt de volgende AP: chlorprothixene, levomepromazine, melperone, olanzapine, pipamperon, prothipendyl en quetiapine. Er wordt in de tekst van de richtlijn niet ingegaan op deze specifieke farmaca. Het FGA clothiapine dat in België beschikbaar is en soms wordt gebruikt voor de off-label behandeling van slaapstoornissen wordt niet vermeld in deze overzichtstabel. EUR 2017 vermeldt de afwezigheid van meta-analyses met betrekking tot de efficaciteit van AP bij insomnie. Er wordt verwezen naar gerelateerde systematische reviews (7, 8, 9, 10, 11). Monti & Monti (7) besluiten in hun review van kleine polysomnografische studies bij gezonde personen en schizofrene patiënten dat haloperidol, thiothixene en flupentixol het in- en doorslapen bij schizofrene patiënten bevorderen. Een lage dosis van deze hoog potente FGA gaf bij gezonde personen geen waarneembare effecten op de slaap; bij de langdurige behandeling van schizofrene patiënten met hogere dosissen werd wel een verbetering van de slaap vastgesteld met een toename van de totale slaaptijd (TST) en de slaapefficiëntie (SE), en variabel een afname van de inslaaplatentie (SL) en een toename van de REMslaaplatentietijd (Rapid Eye Movement - REM). Cohrs et al. (8) besluiten in hun review, eveneens gebaseerd op kleine studies met polysomnografisch onderzoek, dat laag potente FGA positieve effecten hebben op de slaap met een toename van de TST en SE, en variabel een toename in de hoeveelheid diepe slaap, bij zowel gezonde personen als schizofrene patiënten. Hoog potente FGA leiden enkel bij langduriger gebruik in hogere dosis bij schizofrene patiënten tot verbetering van de slaap.

Een recente PubMed zoektocht door mezelf, met gebruik van de termen slaap/insomnie en de laag potente FGA die nog ter beschikking zijn in België: levomepromazine (Nozinan®), prothipendyl (Dominal®), clothiapine (Etumine®) en pipamperon (Dipiperon®) toonde weinig resultaten. In 1 RCT (Ansoms et al., 1977) werd bij patiënten (n = 40) met depressie meer verbetering van de slaapklasten bij adjuvante behandeling met pipamperon vastgesteld. Een prospectieve studie met levomepromazine (Aukst-Margetic et al., 2004) toonde een verbetering van de slaap en nachtmerries bij PTSD patiënten (n = 21). In een kleine vergelijkende studie (n = 6) met nagaan van de effecten van het gebruik van zopiclon, flunitrazepam, triazolam en levomepromazine 5 mg op een verschuiving van de slaaperiode toonde ook levomepromazine 5 mg een gunstig effect te hebben op de slaap (Osamu Kanno et al., 1977). Te bemerken is dat de regulier verkrijgbare tabletten

Nozinan® een veel hogere dosis, namelijk 25 of 100 mg levomepromazine bevatten. Een observatieve studie (Grau-Lopez et al., 2017) met o.a. clothiapine dat werd gebruikt voor de behandeling van insomnia bij ontwenning van middelenmisbruik vond eveneens positieve effecten op de slaap. Samengevat is de literatuur met betrekking tot de effecten op de slaap van FGA zeer beperkt en worden (positieve) effecten op de slaap veelal in de aanwezigheid van psychiatrische problematiek vermeldt.

#### 3.4. Atypische antipsychotica (SGA) en insomnia

In de eerder vermelde review besluiten Cohrs et al. (8) verder dat de beschikbare data aangaande de atypische antipsychotica (SGA) clozapine, olanzapine, risperidon en paliperidone een relatief consistent effect op de slaapparameters tonen bij schizofrene patiënten en gezonde subjecten: een toename in TST en SE, en een afname van de wakkere tijd tijdens de nacht (wake after sleep onset (WASO)). Clozapine en olanzapine tonen tevens een positief effect op de SWS. Monti et al. (9) besluiten dat polysomnografische studies tonen dat clozapine, olanzapine en quetiapine de TST en/of SE bij gezonde personen verhogen, olanzapine lijkt daarbij tevens de SWS te doen toenemen. Bij schizofrene patiënten bleek toediening van clozapine, olanzapine en paliperidone tot een verbetering van de SL te leiden en een toename van de TST en SE. Met olanzapine en paliperidone was er ook een toename van SWS en REMslaap. Daarentegen leek quetiapine bij de schizofrene patiënten voor verdere slaapprostoring te zorgen met toename van de SL, de WASO en de REMslaaplatentie en een afname van SWS en REMslaap. Er werden geen consistente effecten op de slaap variabelen waargenomen bij behandeling met risperidon. Monti et al. besluiten dat de evidentie de conclusie ondersteunt dat SGA waaronder clozapine, olanzapine en paliperidone klachten van insomnia bij patiënten met schizofrenie kunnen verbeteren.

De richtlijn EUR 2017 verwijst tevens naar de reviews van Thompson et al. (10) en Anderson en Vande Griend (11). Er wordt besloten dat de evidentie voor quetiapine onvoldoende is om het gebruik in de behandeling van insomnia aan te raden in de afwezigheid van psychiatrische stoornissen, in het bijzonder in het licht van de mogelijke neveneffecten (1).

In de systematische review door Thompson et al. (10) werd nagegaan welke wetenschappelijke evidentie er is, op basis van RCT's, voor het toenemend gebruik van SGA voor de behandeling van primaire of comorbide insomnia bij volwassenen. Slechts één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) (n=13) (Tassniyom, 2010) kwam uiteindelijk in aanmerking voor deze evaluatie. In deze studie werd gedurende een periode van 2 weken de behandeling met quetiapine 25 mg versus placebo voor primaire insomnia vergeleken. Een stijging in de subjectieve totale geslapen tijd en een afname in de subjectieve inslaaplatentie werden gevonden tussen de behandelde en de controlegroep, doch deze verschillen waren niet statistisch significant, mogelijk door het kleine aantal patiënten. De studiekwaliteit werd ook als zeer laag beoordeeld omwille van onvolledigheid en risico van bias. Bij primaire insomnia patiënten is er nog één andere studie, niet geblindeerd (n=18) (Wiegand et al., 2008). Hierbij kregen de patiënten initieel 25 mg quetiapine voor het slapen, bij 7 patiënten werd de dosis verhoogd tot 50 mg, bij 1 patiënt tot 75 mg. Naast de subjectieve evaluaties vond ook PSG plaats na 2 en 6 weken. Er was verbetering van de slaapparameters, het meest subjectief, doch ook objectief, na 2 weken en met verdere verbetering na 6 weken. Een bondig overzicht van ook de overige studies die voor inclusie in de review werden overwogen wordt getoond in tabel 2. Bij verscheidene studies was er de afwezigheid van een controlegroep; en in de placebogecontroleerde RCT's werd het AP - steeds quetiapine - gebruikt voor behandeling van een psychiatrische ziekte, niet specifiek voor insomnia.

Anderson en Vande Griend (11) verrichtten literatuuronderzoek met de zoektermen “quetiapine” en “insomnia”. Er is een overlap van de door hen beschreven studies met deze in tabel 2. Zij vermelden nog enkele grote RCT's met gunstige effecten op de subjectieve slaap bij patiënten die met quetiapine werden behandeld omwille van psychotische of stemmingsproblematiek. Er worden ook nog enkele kleinere, ongecontroleerde studies vermeld: er is verbetering van de insomniaklachten met quetiapine bij patiënten met borstkanker en insomnia bij gebruik van tamoxifen (n = 6); en bij insomnia bij ontwenning van middelenmisbruik (n = 52).

Tabel 2: Studies van atypische antipsychotica bij insomnia (naar (10))

| Studie auteur  | Studie vorm   | Aantal / ziekte             | Medicatie /dosis                             | Duur                   | Resultaten   |
|----------------|---|-----------------------------|--|------------------------|--|
| Tassniyom 2010 | double blind RCT  | n = 13<br>primaire insomnia | quetiapine<br>25mg                           | 2 weken                | VAS: slaap +, n.s.<br>TST +, n.s.;<br>SL: + effect, n.s. |
| Wiegand 2008   | open label,<br>single arm                                       | n = 18<br>primaire insomnia | quetiapine<br>25mg - 75mg                    | 6 weken                | PSQI: +<br>PSG: TST +,<br>SL + effect, n.s.              |
| David 2006     | open label,<br>flexible dose,<br>single arm                     | n = 17<br>PTSD              | risperidone<br>gem. 2,3mg                    | 6 weken                | PSQI globaal : +;<br>PSQI ont-<br>wakingen: n.s.         |
| Juri 2005      | open label,<br>flexible dose,<br>single arm                     | n = 14<br>PD                | quetiapine<br>12,5 - 50mg<br>gem. 32mg       | 12 weken               | PSQI globaal: +  |
| Nanda 2009     | single blind,<br>flexible dose,<br>single arm                   | n = 12<br>AD of<br>dementie | quetiapine<br>50 - 200mg<br>gem. 119mg       | 8 weken                | Actigrafie<br>WASO: - 35min<br>TST: + 81 min             |
| Singer 2011    | single blind,<br>flexible dose,<br>single arm                   | n = 14<br>AD                | quetiapine<br>25 - 200 mg<br>gem. 116mg      | 6 weken                | Actigrafie:<br>TST +;<br>WASO ↑, n.s.                    |
| Bauer 2013     | post hoc, 2 pooled<br>double blind RCT's                        | n = 919<br>MDD              | quetiapine XR<br>150 - 300mg<br>adjuv. AD    | 6 weken                | PSQI globaal: +  |
| Locklear 2013  | double blind RCT  | n = 338<br>MDD              | quetiapine XR<br>50 - 300mg<br>gem. 159mg    | 11 weken               | PSQI: + effect   |
| Sheehan 2012   | open label stabilis.,<br>double blind<br>maintenance            | n = 771<br>MDD              | quetiapine XR<br>50 - 300mg<br>gem. 177mg    | 12-18 we;<br>tot 52 we | Slaap: + effect  |
| Datto 2013     | double blind RCT  | n = 448<br>GAD              | quetiapine XR<br>50 - 300mg<br>gem.168mg     | 9 weken                | PSQI: + effect   |
| Endicott 2012  | pooled: 3 RCT's<br>and 1 open label=<br>Sheehan, 2013           | n = 2171<br>GAD             | quetiapine XR<br>50 -150 - 300mg             | 8 weken<br>(3 RCT's)   | PSQI: + effect   |
| Sheehan 2013   | open label stabilis.,<br>double blind main-<br>tenance post hoc | n = 432<br>GAD              | quetiapine XR<br>50 - 300mg (gem.<br>163 mg) | 12-18 we;<br>tot 52 we | PSQI: + effect<br>(n.s.?)                                |

Gebruikte afkortingen: RCT= gerandomiseerde, gecontroleerde studie; stabilis. = stabilisation;  
PTSD = posttraumatisch traumatische stressstoornis; PD = ziekte van Parkinson; AD = ziekte van  
Alzheimer; MDD = majeure depressieve stoornis; GAD = gegeneraliseerde angststoornis;  
XR = Extended Release;  
VAS = Visual Analogue Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index;  
PSG = polysomnografie;  
SL = inslaaplatentie;  
TST = totale geslapen tijd;  
WASO = wakkere tijd tijdens de nacht;  
+ = gunstig effect, statistisch significant; + n.s. = gunstig effect, niet statistisch significant

Er vonden ook twee, dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde cross-over studies bij gezonde volwassenen plaats waarbij er blootstelling was aan akoestische stimuli tijdens de nacht, wat als model voor insomnia en het aantonen van slaapverbeterende eigenschappen van een farmacon wordt aanvaard. Cohrs et al. (12) vergeleken bij 14 gezonde mannen de effecten op de slaap met placebo, quetiapine 25 mg en quetiapine 100 mg. Een toename in objectieve polysomnografische parameters (TST, SE, stadium N2 slaap) en een verbetering van de subjectieve slaapkwaliteit werden vastgesteld. Tevens werd een afname in nachtelijke cortisol excretie vastgesteld, dewelke een verminderde activiteit van de HPA-as reflecteert (Cohrs et al., 2004).

Karsten et al. (13) vergeleken in een gelijkaardig opgezette studie bij 19 gezonde personen de effecten van placebo, mirtazapine 7,5 mg (off-label AD) en quetiapine 50 mg. Zowel mirtazapine 7,5 mg als quetiapine 50 mg verhoogden de TST met een ½ uur en verminderden het aantal ontwakingen met 35-40% in vergelijking met placebo. Met quetiapine was er een toename van stadium N2 slaap; met mirtazapine was er vooral een toename van stadium N3 slaap. Ook de subjectieve ervaringen waren gunstig: makkelijker inslapen en een betere slaapkwaliteit werden ervaren.

In een recent verschenen open label, follow-up studie (14) werden 40 patiënten met chronische insomnia gedurende een jaar behandeld met quetiapine 25 mg (n = 18) of olanzapine 5 mg (n = 22); er werd besloten tot lange termijn efficaciteit van de beide farmaca, zonder ontwikkeling van tolerantie.

Samengevat zijn de meeste data aangaande de sederende effecten van SGA afkomstig van studies bij patiënten met psychiatrische problematiek. Het gebruik van quetiapine voor de behandeling van insomnia, in de afwezigheid van comorbiditeit, werd in slechts 2 klinische trials van in totaal 31 patiënten geëvalueerd (Tassniyom, RCT, n=13; Wiegand, open label studie, n=18). Hierbij was er zowel de subjectieve ervaring als polysomnografische objectivering van verbeterde slaap. Ook twee RCT's bij gezonde volwassenen toonden zowel subjectieve als objectieve (PSG) verbetering van de slaap. De evidentie voor de positieve effecten op de slaap van SGA in casu quetiapine bij chronische insomnia blijft aldus zeer beperkt. Er vonden geen studies plaats die quetiapine vergeleken met een geregistreerd hypnoticum (bijvoorbeeld zolpidem).

### 3.5. Duur en stopzetting van de behandeling met antipsychotica in het kader van insomnia

Gezien de afwezigheid van aanbeveling voor het gebruik van AP bij chronische insomnia in de richtlijnen is er vanzelfsprekend geen advies over de duur van deze eventuele behandeling.

Cohrs et al. (8) beschrijven een belangrijke invloed van stopzetting op de slaapkwaliteit en slaapstructuur. Het onttrekken van een FGA bij schizofrene patiënten, die hiermee een gunstig effect op de slaap ervoeren, wordt gevolgd door een verandering in de slaapstructuur in omgekeerde richting, m.a.w. een afname van de slaapkwaliteit. Abrupte onttrekking van lange termijn gebruik van bijvoorbeeld haloperidol leidde tot een duidelijke afname van de TST, de hoeveelheden SWS en REMslaap, in wisselende mate geassocieerd met een toename in stadium N2 slaap en een verminderde SE. Sommige auteurs vonden deze veranderingen van voorbijgaande aard en zagen dat de slaapmetingen stabiliseerden 2-4 weken na onttrekking, naar niveaus tussen voorafgaand aan de behandeling en de periode van behandeling. Andere auteurs zagen een verdere afname van de slaapkwaliteit tussen 2 à 6 weken na onttrekking en een verband met herval in de psychose werd gelegd (8).

De duur van de eerder vermelde studies met SGA bij chronische/comorbide insomnia bedroeg veelal slechts enkele weken. In de recent verschenen open label, follow-up studie (14) werden patiënten met chronische insomnia gedurende een jaar behandeld.

In de richtlijn CANADA 2018 (15) wordt aanbevolen om "antipsychotica te stoppen bij volwassenen met primaire insomnia met gelijk welke behandelingsduur, of met secundaire insomnia waarbij onderliggende comorbiditeiten aangepakt worden; afbouw is niet nodig." De grootte van de voordelen van stopzetting in termen van cognitie, psychomotorische status, afname van neveneffecten van antipsychotica of mortaliteit zijn heden volgens deze richtlijn vooralsnog onduidelijk. Er wordt vermeld dat de meeste studies in dit verband 'power' misten om klinisch significante verschillen tussen groepen vast te kunnen stellen. Evidentie voor stopzetting in deze guideline is vooral gericht

naar patiënten met gedragsproblemen bij dementie (BPSD) maar wordt geëxtrapoleerd naar patiënten met insomnia zonder belangrijke psychiatrische comorbiditeit. Een kleine studie vond verslechtering van de slaapefficiëntie bij patiënten bij wie de antipsychotica afgebouwd werden. Tevens geeft CANADA 2018 aan dat afbouw niet nodig is bij gebruik van een lage dosis van het antipsychoticum voor de behandeling van insomnia gedurende een korte periode ( $\leq 6$  weken); bij gebruik gedurende een langere periode of bij bezorgdheid over mogelijke ongewenste effecten van onmiddellijk stoppen kan dosisafbouw worden overwogen. Indien afbouw aangewezen is wordt vermindering tot 75%, 50%, 25% van de originele dosis op wekelijkse of 2-wekelijkse basis geadviseerd waarna stopzetting (15).

Te bemerken is dat in de CANADA 2018 richtlijn nog de term “secundaire” insomnia wordt gebruikt. Het gebruik van deze term werd in 2005 in een National Institutes of Health statement afgeraden, de term “comorbide” insomnia werd geadviseerd. Het geassocieerd voorkomen van insomnia met talrijke medische en psychiatrische aandoeningen is immers zeer duidelijk, maar er zijn meestal geen gegevens over een eventuele causaliteit. Soms kan insomnia bovendien als een onderhoudende factor voor een andere ziekte bestaan en/of interfereren met de behandeling. Wanneer insomnia prominent aanwezig is, betekent dit meestal ook dat specifieke behandeling aangewezen is. De term “secundaire” insomnia draagt het risico van onvoldoende behandeling. Eens chronische insomnia aanwezig is, is specifieke behandeling veelal aangewezen.

Het omschakelen van een medicamenteuze behandeling met een AP voor insomnia naar het oplossen van de slaapproblemen met het toepassen van eenvoudige slaaphygiëne zoals in CANADA 2018 wordt aanbevolen is naar mijn mening te eenvoudig voorgesteld. Het toepassen van slaaphygiëne is bij de meeste patiënten met chronische insomnia reeds langdurig toegepast zonder gunstig effect, of dit zou reeds gebeurd zijn indien de richtlijnen voor behandeling voor chronische insomnia werden gevolgd. De kans op een geslaagde afbouw en stopzetting van een medicamenteuze behandeling voor insomnia lijkt ook groter indien eerst de nodige principes uit de cognitieve gedragstherapie voor insomnia worden toegepast alvorens een farmacon geleidelijk wordt afgebouwd.

Chronische insomnia is een ziekte die veelal persisteert gedurende maanden/jaren en het risico op herval of recidief is reëel. In de dagelijkse praktijk lijkt het mij dat, eens gekozen wordt voor off-label medicatie omwille van de ernstige, langdurige en anderszins onbehandelbare insomnia, men meestal dient uit te gaan van een duur van de behandeling van minstens enkele maanden om te trachten herstel van de slaap en het functioneren overdag te bekomen. Hierna kan, in de best mogelijke omstandigheden (bijvoorbeeld geen bijzondere stressfactoren) en bij blijvende aandacht voor optimale slaap-waak gewoonten getracht worden het farmacon geleidelijk af te bouwen.

### 3.6. Veiligheid van antipsychotica bij gebruik voor de behandeling van insomnia

CANADA 2018 beoordeelt het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie.

De neveneffecten van AP (metabool syndroom, extrapiramidale symptomen (EPS), QT-verlenging, orthostatische hypotensie, hyperprolactinemie, tardieve dyskinesieën,...) zijn bekend. Sommige bijwerkingen zijn zeer infrequent doch zeer ernstig wanneer ze plaatsvinden bv. maligne neuroleptisch syndroom.

De dosis van een AP nodig voor de behandeling van chronische insomnia is veelal veel lager dan de dosis voor behandeling van psychosen of andere indicatiestellingen. Echter de literatuur met betrekking tot nadelige effecten van AP rapporteert in het algemeen over AP gebruikt bij de hogere dosissen. Een eventuele afname van het risico op neveneffecten gezien de veel lagere gehanteerde dosis voor een effect op slapeloosheid is onvoldoende onderzocht.

#### 3.6.1. Quetiapine

Vooraf het gebruik van het SGA quetiapine als hypnoticum, off-label, lijkt wijd verspreid zijn. Hierbij is de voorgeschreven dosis veelal veel lager dan de dosis in andere indicaties bv. bij psychose 600 à 800 mg quetiapine per dag; bij insomnia veelal 25 à 100 mg per dag. Quetiapine en zijn talrijke

metabolieten hebben farmacologisch zeer diverse receptoreffecten dewelke mede worden bepaald door de dosis (zie 3.2.).

De belangrijkste gerapporteerde neveneffecten bij een dosis quetiapine van 25 à 100 mg, in de kleine studies van korte duur bij patiënten met insomnia (en comorbide ziekte) en gezonde volwassenen waren een droge mond en enige sufheid in de ochtend. Coe & Hong (2012) rapporteren in hun overzicht waarbij de veiligheid van een lage dosis quetiapine werd nagegaan ook over 2 retrospectieve studies. Een lage dosis quetiapine wordt door hen echter geformuleerd als  $\leq 200$ mg, een gewichtstoename (2 tot 5 kg) werd retrospectief vastgesteld bij inname gedurende +/- één jaar. Tevens verschenen er gevalsbeschrijvingen waarbij quetiapine werd geassocieerd aan rusteloze benen syndroom, akathisie, pneumonie, leverfalen, maligne neuroleptisch syndroom.

Een significante stijging in periodieke beenbewegingen tijdens de slaap werd geobserveerd bij een dosis van quetiapine 100 mg (12).

Quetiapine heeft ook enige reputatie gekregen als een middel dat misbruikt kan worden. Oraal, intranasaal en intraveneus misbruik wordt vermeld, vooral in forensische populaties, bij chronisch psychiatrische patiënten of bij een voorgeschiedenis van middelenmisbruik (6). Dit risico op misbruik is aldus mogelijk niet te extrapoleren naar de algemene populatie van de patiënten met insomnia.

Als ontwenningssyndroom van AP/quetiapine worden in de literatuur symptomen beschreven van misselijkheid, slapeloosheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid.

### 3.7. Gebruik van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia

De geregistreerde hypnotica, BZ en BZRA, zijn enkel geïndiceerd voor korte termijngebruik gedurende maximaal enkele weken (1,2). Naast de risico's op neveneffecten is de werkzaamheid van BZ op langere termijn (meer dan enkele weken) niet bewezen. Langdurig gebruik van BZ kan ook leiden tot een afname van de diepe slaap. Ook voor de BZRA blijft de aanbeveling het gebruik te beperken tot enkele weken. Chronische insomnia is echter een vaak jarenlang aanhoudende ziekte. In de praktijk is er het gebruik van off-label medicatie, waaronder sommige AP (zie 3.1.).

Hoog potente FGA worden, gezien hun neveneffecten (EPS, anticholinerg, cardiaal, ...) naar mijn mening uitsluitend verwacht ingezet te worden bij ernstige psychotische/psychiatrische problematiek, niet bij insomnia zonder ernstige comorbiditeit. Laag potente FGA worden, omwille van hun sederende eigenschappen, soms breder ingezet. In de klinische praktijk lijken deze vooral nog te worden gebruikt bij patiënten met ernstige op de voorgrond staande insomnia naast psychiatrische comorbiditeit en/of een (voorgeschiedenis van) middelenmisbruik.

Het gebruik van laag potente FGA bij chronische insomnia zonder comorbiditeit dient naar mijn mening, gezien de mogelijke neveneffecten, strikt te worden voorbehouden voor ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere meer conventionele wijze behandelbaar bleek. De gehanteerde dosissen zijn dan vanzelfsprekend best zo laag mogelijk en trage optitrering is aangewezen om overmatige sedatie te voorkomen.

De evidentie voor de positieve effecten op de slaap van SGA bij chronische insomnia blijft beperkt. Vooral het gebruik van quetiapine als off-label hypnoticum, in lage dosering, lijkt wijd verspreid te zijn. Een hogere dosis van quetiapine lijkt een verstorend effect op de slaap te kunnen hebben, met toename van de SL en WASO, en afname van de hoeveelheid SWS bij gezonde personen en patiënten met schizofrenie (9). Bij een lagere dosis quetiapine toonde de literatuur (10, 11, 12, 13, 14) eerder aanwijzingen voor een positief effect op de slaap, met toename van de TST, in het bijzonder stadium N2 slaap, verbetering van de SE en de subjectief ervaren slaapkwaliteit.

Er is onvoldoende evidentie om te besluiten wat de risico/baten verhouding is bij het gebruik van SGA/quetiapine in lage dosis en op langere termijn, vergeleken met andere slaapmiddelen bij patiënten met chronische insomnia zonder psychiatrische comorbiditeit. Er is meer informatie nodig om de relatieve risico's en voordelen te beoordelen, voorafgaand aan het gebruik van deze farmaca als eerstelijns therapie voor de behandeling van insomnia. Gezien de gekende negatieve effecten van SGA bij de hogere dosissen dient hun eventueel gebruik als onderdeel van de behandeling van insomnia erg te worden beperkt.

### 3.8. Gebruik van antipsychotica voor insomnie bij ouderen/in woonzorgcentra

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

Er zijn geen aparte analyses van efficaciteit bij oudere volwassenen. Farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van talrijke farmaca verschillen tussen jongeren en ouderen, en lagere doseringen zijn vaak noodzakelijk.

CANADA 2018 beoordeelt het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie. De auteurs vermelden als potentiële risico's van het gebruik van antipsychotica bij de oudere populatie toegenomen risico van overlijden, cerebrovasculaire accidenten, extrapiramidale symptomen, gangstoornissen en valaccidenten, somnolentie, oedeem, urineweginfecties, gewichtstoename en diabetes.

## 4. Besluit

Chronische insomnie is een vaak jarenlang bestaande ziekte met een belangrijke weerslag op het functioneren, de gezondheid en de levenskwaliteit.

Klassieke hypnotica worden enkel aanbevolen voor korte termijn gebruik gedurende maximaal enkele weken. In de praktijk is er het gebruik van off-label medicatie (zie 3.1.), veelal gedurende langere termijn, om de belangrijke weerslag van chronische insomnie te trachten verhelpen.

Een nauwgezette afweging van alle voor- en nadelen van het gebruik van (off-label) medicatie is steeds aan de orde. Het gebrek aan wetenschappelijk onderbouwde evidentie in de off-label indicatie betekent niet per definitie een afwezigheid van werkzaamheid. Er zijn met betrekking tot de sederende SGA, met name quetiapine gezien het veelvuldig off-label gebruik hiervan als hypnoticum, onvoldoende gegevens aangaande de effectiviteit en de neveneffecten op lange termijn; al volstaat in de praktijk vaak een veel lagere dosis quetiapine voor de behandeling van insomnie dan voor de geregistreerde indicaties.

Tevens dienen zowel de nadelige gevolgen van de ziekte als van de behandeling te worden overwogen. De afweging in welke mate de risico's van bijvoorbeeld quetiapine voor de behandeling van insomnie opwegen tegen de gezondheidsrisico's van insomnie kan een complex gegeven zijn, zeker ook bij het in beschouwing nemen van levenskwaliteit. Het is in deze ook discutabel op welke wijze de gewenste effecten van een hypnoticum best worden bepaald of gemeten: door de subjectieve ervaring van de slaap door de persoon en/of objectieve polysomnografische parameters en/of door de mogelijkheden tot goed functioneren in de wakkere periode en het welbevinden van de patiënt.

## 5. Referenties

1. EUR 2017 - Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al.: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnie. *Journal of sleep research*. 2017;26(6):675-700.
2. WOREL 2018 - Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al.: Aanpak van slaapkachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBM PracticeNet Werkgroep. 2018.
3. USA 2016 - Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al.: Management of Chronic Insomnie Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2016;165(2):125-133.
4. AASM 2017 - Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al.: Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnie in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 15;13(2):307-349.
5. Krystal AD: Antidepressant and Antipsychotic Drugs. *Sleep Med Clin*. 2010;5(4):571-589.
6. Montebello ME, Brett J: Misuse and Associated Harms of Quetiapine and Other Atypical Antipsychotics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;34:125-139.
7. Monti JM, Monti D: Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):133-148.

8. Cohrs S: Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939-962.
9. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR: The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev*. 2017;33:51-57.
10. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C et al.: Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep medicine*. 2016;22:13-17.
11. Anderson SL, Vande Griend JP: Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:394-402.
12. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z et al.: Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul;174(3):421-429.
13. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J et al.: Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2017;31(3):327-337.
14. Khaledi-Paveh B., Maazinezhad S., Rezaie L, et al.: Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. *Sleep Sci*. 2021;14(1):27-32.
15. CANADA 2018 - Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al.: Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician*. 2018;64(1):17-27.



# Monitoring



# Surveillance

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Prof. Filip Bouckaert, KUL



Consensusvergadering 25 11 2021

RIZIV

Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen

**Juryvraag 6:**

**Monitoring**

Filip Bouckaert, MD PhD

deeltijds hoogleraar, KU Leuven

psychiater & hoofdarts Universitair Psychiatrisch Centrum (UPC) KU Leuven

## 1. Inleiding

De bibliografiegroep bestudeerde via een grondige literatuurstudie het gebruik van antipsychotica in de volgende populaties: patiënten met gedragsmatige en psychologische symptomen bij dementie (BPSD), patiënten met insomnia zonder psychiatrische co morbiditeit en patiënten met delier zonder kritische ziekte. Daarnaast werd het voorschrijven van antipsychotica bij kinderen voor verschillende (off-label) indicaties beschreven.

Monitoring van de werking en bijwerkingen van antipsychotica is het onderwerp van dit hoofdstuk. Monitoring kan worden gedefinieerd als het bewaken, controleren en volgen van tekenen of waarden, het uitvoeren van metingen met een bepaalde doelstelling en volgens een bepaalde strategie.

De bibliografiegroep nam vooral de focus op de bijwerkingen van antipsychotica, en in het bijzonder voor specifieke doelgroepen (kinderen, dementerenden, ...). De bibliografiegroep bracht een mooi overzicht van voorstellen van monitoring voor de verschillende beschreven populaties.

Wat hieronder volgt zijn aanvullingen en beschouwingen bij deze literatuurstudie, vanuit praktijkervaring en aanvullende literatuur.

## 2. Welke medische parameters moeten worden opgevolgd?

Monitoring dient voldoende breed te worden toegepast en start bij een regelmatige en multidisciplinaire medicatie-review, waarbij de indicatiestelling voor het desbetreffende farmacon kritisch in vraag dient gesteld te worden, en een rationale voor het (nog verder) voorschrijven dient teruggevonden worden in het patiëntendossier.

Naast de indicatiestelling dient onze aandacht te gaan naar de monitoring van de duurtijd van voorschrijven, monitoring bij de afbouw/stopzetting, en monitoring van de werking en bijwerkingen van het product. Naast deze klinische monitoring dienen ook technische parameters te worden opgevolgd.

### 1. klinische parameters.

1. Indicatie: bij voorschrijven van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen, gaat het voornamelijk over off-label indicaties, die vanuit de therapeutische vrijheid van de arts tot de voorschrijf- mogelijkheden behoren. Echter, het helder noteren van de rationale van het voorschrijven dient in het medisch dossier te worden opgenomen. We verwijzen naar de volgende publicaties, die goede praktijkvoering bij het off-label voorschrijven in het algemeen proberen aan te moedigen:
  1. KCE Rapport 252 AS: pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_252A\\_off\\_label\\_gebruik\\_Geneesmiddelen\\_Synthese.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252A_off_label_gebruik_Geneesmiddelen_Synthese.pdf)
  2. Study on off-label use of medicinal products in the EU [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf)
  3. Declaration of good off-label use practice [https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP\\_Declaration.pdf](https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP_Declaration.pdf)
2. Duurtijd van voorschrijven: de bibliografiegroep wijst terecht op het belang van het tijdelijk voorschrijven van antipsychotica bij de desbetreffende indicaties, zo ook het voorschrijven van haloperidol bij delier. Het risico op tardieve dyskinesie bij het niet stopzetten van een (eerste generatie)

antipsychoticum zoals haloperidol is bij ouderen overigens 6x groter dan bij jongvolwassenen (1).

3. Monitoring bij afbouw en stopzetten

1. Abrupt stopzetten dient te worden vermeden, tenzij dit nodig is omwille van een medische urgentie. Zo kan het nodig zijn om abrupt clozapine stop te zetten (ikv agranulocytose). Het gevaar werd reeds door de bibliografiegroep beschreven ('adverse reactions related to withdrawal of antipsychotics – remarks regarding clozapine', i.e. cholinergic rebound & rebound psychosis). Wat niet door de bibliografiegroep werd beschreven is de onttrekkingscatatonie (withdrawal catatonia), wat meestal ontstaat binnen de twee weken door het abrupt stopzetten van benzodiazepines, maar ook in klinische praktijk wordt gezien en in de literatuur wordt beschreven bij abrupt stopzetten van antipsychotica, in het bijzonder clozapine (2).
  2. Monitoring bij afbouw: voorzichtig afbouwen dient deel uit te maken van hoogkwalitatief voorschrijfgedrag. Horowitz et al. (2021) beschreven enkele principes die relevant zijn wanneer vermindering of stopzetting van antipsychotica aan de orde zijn (3). Ze stellen een hyperbole in plaats van een lineaire vermindering van antipsychotica voor, waardoor de reductie in D2-blokkade minder abrupt is en er minder risico is op herval en/of ontwikkelen van psychotische symptomen (de novo bij off-label gebruik).
4. Werking (partiële respons/respons/remissie): afhankelijk van indicatiestelling dienen er specifieke uitkomstmaten te worden opgevolgd, teneinde te kunnen weten of het antipsychoticum leidt tot een (partiële) respons of remissie.
5. Bijwerkingen: via anamnese en klinisch onderzoek in kaart te brengen. De bibliografietekst vermeldt terecht dat klinici die niet bereid zijn om kinderen (die behandeld worden met antipsychotica) te monitoren voor bijwerkingen deze producten beter niet voorschrijven. Dit geldt overigens niet enkel voor de doelgroep kinderen, maar voor alle leeftijdsgroepen, en los van de indicatie voor antipsychotica (on én off-label).
1. Voor antipsychotica geïnduceerde bewegingsstoornissen (akathisie, dyskinesie, dystonie of parkinsonisme) zijn in functie van het type bewegingsstoornis verschillende schalen voorhanden.
  2. Voor antipsychotica geïnduceerde metabole bijwerkingen worden veelal gewicht/BMI, buikontrek, bloeddruk en gerichte bloednames (cholesterol/triglyceriden/nuchtere glycemie) opgevolgd.

2. Technische (labo) onderzoeken: zie praktijkvoorbeeld tabel 1.

**3. Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?**

1. Zie praktijkvoorbeeld tabel 1

**4. Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?**

1. Arts

1. Off label: bespreken met patiënt (cfr supra) en noteren in het dossier
2. Psychoeducatie: werking en bijwerkingen van de antipsychotica bespreken + wijzen op het belang van levensstijl-aspecten zoals voldoende bewegen, niet roken, gezond eten en nastreven van een goed slaappatroon
3. Opvolging van werking en bijwerkingen
4. Nemen van de parameters
5. Het interpreteren en opvolgen van de resultaten
6. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

2. Verpleegkundige

1. Psychoeducatie (cfr supra)
2. Opvolging van werking en bijwerkingen
3. Nemen van de parameters
4. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

3. De klinisch farmacoloog (<https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/organisatie-van-de-gezondheidszorg/kwaliteit-van-zorg/farmaceutische-zorg/klinische#wat> ) kan klinici-voorschrijvers bijstaan in het medicatie-review proces om werking en bijwerking beter te kunnen begrijpen. De klinische farmacie beoogt immers “een farmaceutische zorg waarbij de staat en efficiëntie, effectiviteit en veiligheid van de farmacotherapie naadloos worden verzekerd door een multidisciplinair zorgteam binnen een globaal zorgbeleid”. Het is van belang dat de overheid/overheden verder (blijven) investeren in het opleiden en beschikbaar stellen van deze specifieke beroepsgroep.

|  | Baseline | 4-8 weken* | 12-16 weken* | 24-28 w | jaarlijks |  |
|--|----------|------------|--------------|---------|-----------|--|
|  | Baseline | 1 maand    | 3 maand      | 6 maand | Jaarlijks | opmerkingen  |
| <b>Anamnese</b>                                      |          |            |              |         |           |  |
| Somatische klachten                                  | X        | X          | X            | X       | X         | Zie Cahn et al. 2008   |
| Sexuele/reproductieve functie + anticonceptie        | X        |            |              |         | X         |  |
| Familiale geschiedenis                               | X        |            |              |         | (X)       | Familiaal relevante events?  |
| Rookhabitus  | X        |            |              |         | X         |  |
| <b>Klinisch Onderzoek</b>                            |          |            |              |         |           |  |
| Sedatie  | X        | X          | X            | X       | X         |  |
| Extrapyramidale tekens                               | X        |            |              | X       | X         |  |
| <b>Parameters</b>                                    |          |            |              |         |           |  |
| Gewicht/BMI  | X        | X          | X            | X       | X         |  |
| Buikontrek   | X        | X          | X            | X       | X         | Bij ieder contact volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)  |
| Bloeddruk & pols                                     | X        | X          | X            | X       | X         |  |
| Nuchtere glucose                                     | X        |            | X            |         | X         |  |
| Nuchter lipiden profiel (TG, HDL-C, LDL-C, tot Chol) | X        |            | X            |         | X         |  |
| Hematologie (RBC; WBC, thrombo)                      | X        | (X)        | (X)          |         | (X)       | In het bijzonder voor clozapine  |
| Prolactine vooral bij risperidone en amisulpiride    | X        |            |              |         |           | Op indicatie volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)   |
| Clozapine spiegel                                    |          |            |              |         |           | Op indicatie:<br>- Compliance?<br>- Rookstop (spiegel kan verdubbelen)<br>- Behoorlijke dosis met onvoldoende respons: titreren behandeling  |
| ECG  | X        |            |              |         | (X)       |  |
| EEG  | (X)      |            |              |         |           | - Bij eerste psychose als differentiële diagnose<br><br>- op indicatie<br><br>- EEG voor en na opstarten clozapine, eventueel bij dosisverhoging indien aanwijzingen voor mogelijke epileptische symptomen |
| HCG  | X        |            |              |         | (X)       | Op indicatie   |

\*Bij opstart of titratie

**Tabel 1. Praktijkvoorbeeld (UPC KU Leuven 2020) van klinisch en technisch op te volgen parameters bij het voorschrijven van antipsychotica.** Schema gebaseerd op literatuur en expert opinion (refs 4 tem 11).

## Referenties:

- (1) Kane JM, Woerner M & Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Aug; 8(4 Suppl):52S-56S.
- (2) Lander M, Bastiampillai T & Sareen J. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Transl Psychiatry*. 2018 Jul 31;8(1):139.
- (3) Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, et al. A method for tapering antipsychotic treatment that may minimize the risk of relapse. *Schizophrenia Bulletin* 2021. 47(4),1116-1129.
- (4) Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr*. 2008. 50(9), 579-591.
- (5) De Hert M, Cohen D, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011. 10(2), 138-151.
- (6) De Hert M, Correll C, Bobes J, et al (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011; 10(1), 52-77.
- (7) De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). 2009. *Eur Psychiatry*, 24(6), 412-424.
- (8) De Hert M, Detraux J, Van Winckel H, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrin*, 2012, 8, 114-126.
- (9) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017. 21(2), 82-90. doi:10.1080/13651501.2017.1291839
- (10) Martens N, Destoop M, Goossens B, et al. Somatic and pharmacological nurse care in 2b-teams in Flanders: a cross-sectional explorative study. *Tijdschr Psychiatr*, 2018. 60(6), 374-385.
- (11) Stroup TS, & Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, 2018. 17(3), 341-356. doi:10.1002/wps.20567





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

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

[Drukwerk](#): RIZIV