



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 12 mei 2022

# Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen



**Juryrapport**  
Korte tekst

## Promotor

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

en

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

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS

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

## Organisatiecomité

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

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

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

*Voorzitter van de jury:* I. LEUNCKENS

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

## Bibliografiegroep

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

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

## Deskundigen (sprekers)

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

## Praktische voorbereiding

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

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

# Consensusvergadering

12 mei 2022

## Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen

**Juryrapport**  
Korte tekst

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

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

# Samenstelling van de jury

## Vertegenwoordigers van de artsen

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

## Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Ilke Montag  
Svetlana Sholokhova

## Vertegenwoordigers van de apothekers

Siska Desplenter  
Magali Van Steenkiste

## Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

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

## Vertegenwoordigers van het publiek

Sabine Gössing-Henry

## Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

# Inhoudstafel

<b>LIJST VAN AFKORTINGEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INLEIDING</b> .....	<b>2</b>
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Overzicht van de specialiteiten .....	5
i.4. Voorafgaande opmerkingen van de jury .....	5
<b>BESLUITEN</b> .....	<b>6</b>
1. <b>Algemene inleiding over de antipsychotica</b> .....	6
1.1. <i>Wat zijn de farmacologische eigenschappen van typische (1<sup>e</sup> generatie) en atypische (2<sup>e</sup> generatie) antipsychotica?</i> .....	6
1.2. <i>Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?</i> .....	8
1.3. <i>Wat zijn de belangrijkste groepen van ongewenste effecten met klinische relevantie?</i> .....	9
2. <b>Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)</b> .....	12
2.1. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van de typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat is de plaats van de atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?</i> .....	12
2.2. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?</i> .....	13
2.3. <i>Bestaan er specifieke aanbevelingen rond de deprescribing van antipsychotica binnen de aanpak van BPSD?</i> .....	15
2.4. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van BPSD?</i> .....	16
3. <b>Delirium en agitatie</b> .....	17
3.1. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?</i> .....	17
3.2. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?</i> .....	18
3.3. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?</i> .....	19
3.4. <i>Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?</i> .....	20
3.5. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van delirium?</i> .....	20
3.6. <i>Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van agitatie?</i> .....	21
4. <b>Insomnia</b> .....	22
4.1. <i>Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?</i> .....	22
4.2. <i>Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?</i> .....	23
4.3. <i>Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?</i> .....	24

4.4. Veiligheid: Wat zijn de ongewenste effecten van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat zijn de ongewenste effecten van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? .....	24
4.5. Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?.....	25
4.6. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia? .....	25
5. Veiligheid kinderen en jongeren .....	26
5.1. Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?.....	26
5.2. Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)? .....	27
5.3. Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren? .....	27
6. Monitoring .....	30
6.1. Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische (labo) onderzoeken? .....	30
6.2. Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden? .....	32
6.3. Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica? .....	32
7. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? ....	34
7.1. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum: bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)?.....	34
7.2. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij delirium?.....	35
7.3. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij agitatie? .....	35
7.4. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuissituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij insomnia? .....	35
<b>ALGEMEEN BESLUIT.....</b>	<b>36</b>

# Lijst van afkortingen

BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Body mass index
BPSD	Gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (Behavioral and psychological symptoms of dementia)
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CRA	Coördinerend en Raadgevend Arts
CVA	Cerebrovasculair accident
CYP	Cytochroom P450 enzym
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Electrocardiogram
EMA	European Medicines Agency
EPS	extrapyramidal symptoms
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First generation antipsychotic (1 <sup>e</sup> generatie antipsychotica, ofwel typische antipsychotica)
HAS	Haute Autorité de Santé
I.M.	Intramusculair
mg	Milligram
NPI	Neuropsychiatric Inventory
QT	QT interval : is de tijd vanaf het begin van het QRS-complex tot het einde van de T-golf (Electrocardiogram), die overeenkomt met de- en re-polarisatie van de hartspier
QTc	Corrected QT interval: is het QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie
RCT	Randomized controlled trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SGA	Second generation antipsychotic (2 <sup>e</sup> generatie antipsychotica, ofwel atypische antipsychotica)
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
T <sub>1/2</sub>	Halfwaardetijd
TD	Tardieve dyskinesie
T <sub>max</sub>	Gemiddelde tijd die het geneesmiddel nodig heeft om de maximale plasmaconcentratie (C <sub>max</sub> ) te bereiken
USA	United States of America (Verenigde Staten van Amerika)
WZC	Woonzorgcentrum

# Inleiding

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

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

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

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

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

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of de Minister van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

**Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.**

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail [consensus@riziv-inami.fgov.be](mailto:consensus@riziv-inami.fgov.be)).



# i.1. Methodologie van de consensusvergadering

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

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

---

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

## i.2. GRADE

### Niveaus van bewijskracht

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

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

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

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

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

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

### Graad van aanbeveling

#### Sterke aanbeveling

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

#### Zwakke aanbeveling

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

## i.3. Overzicht van de specialiteiten

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

## i.4. Voorafgaande opmerkingen van de jury

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

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

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

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

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

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

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

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

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



# Besluiten

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

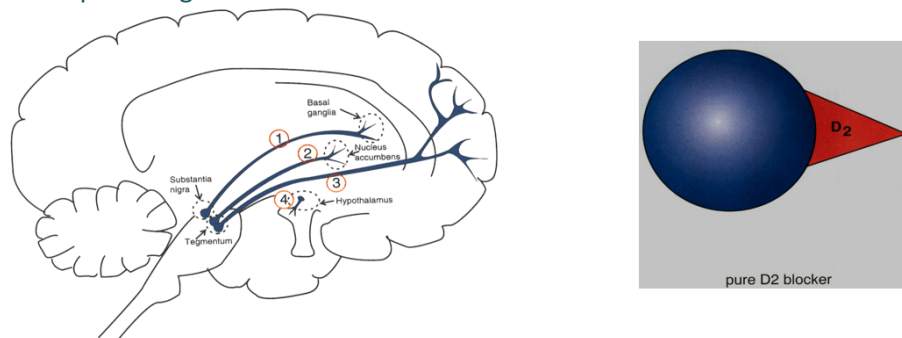
## 1. Algemene inleiding over de antipsychotica

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

De jury is van mening dat:

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

**Figuur 1.** Dopaminerge banen in de hersenen



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

EPS: extrapiramidale stoornissen

POS: positieve symptomen

NEG: negatieve symptomen

PROL: prolactine



- Antipsychotica worden onderverdeeld in:

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

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

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

**Tabel 1.** Samenvattende tabel

Dopaminerge banen	Typische antipsychotica (FGA)	Atypische antipsychotica (SGA)
Mesolimbische	D2-blokkade → minder positieve symptomen	D2-blokkade → minder positieve symptomen
Mesocorticale	D2 blokkade → meer negatieve symptomen	5HT <sub>2a</sub> -blokkade → minder D2-blokkade → minder negatieve symptomen
Nigrostriatale	D2-blokkade → EPS, TD, ...	5-HT <sub>2a</sub> -blokkade → minder D2-blokkade → minder EPS, TD, ...
Tuberoinfundibulaire	D2-blokkade → toegenomen prolactine	5-HT <sub>2a</sub> -blokkade → minder D2-blokkade

EPS: extrapiramidale stoornissen

TD: Tardieve dyskinesie

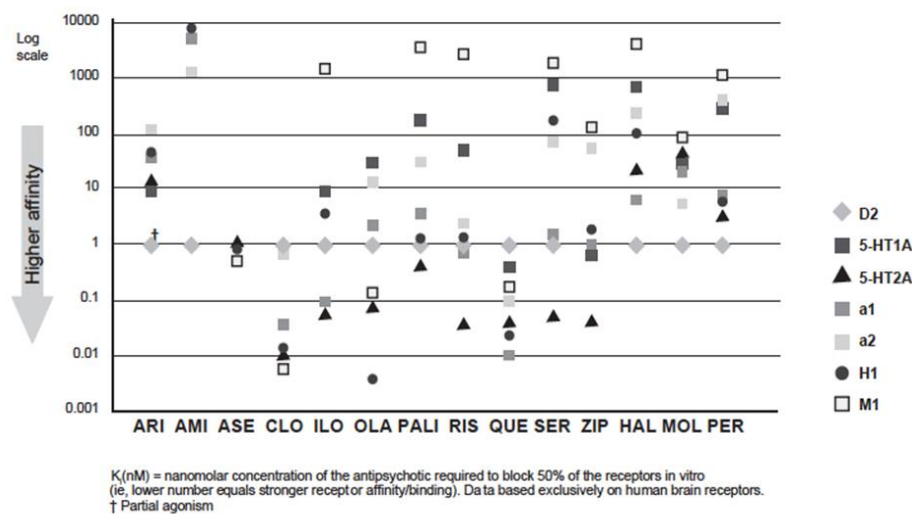


## 1.2. Zijn er relevante onderlinge verschillen binnen de atypische antipsychotica?

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

- Op basis van hun affiniteit voor de verschillende receptoren worden atypische antipsychotica onderverdeeld in:
  - 1/ de “-ons” (risperidon, paliperidon) en partiële dopamine-antagonist (aripirazol), met een zwakkere affiniteit voor de histaminerge en muscarine receptoren met als gevolgen minder sedatie en gewichtstoename, maar groter risico op extrapiramidale effecten.
  - 2/ de “-pines” (olanzapine, quetiapine et clozapine) die een sterke antagonistische affiniteit hebben voor de histaminerge en muscarine receptoren. Deze klasse heeft grotere sedatieve effecten en leidt tot een grotere gewichtstoename dan de “-ons”.
- Er moet rekening gehouden worden met dit verschillend receptorprofiel (farmacodynamiek) en met de farmacokinetische kenmerken (o.a. Tmax en T1/2) bij het instellen en het afbouwen van antipsychotica en het switchen tussen de verschillende antipsychotica.

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



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

**Tabel 2.** Type antipsychoticum, Tmax en T1/2

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

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

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

#### 1. naargelang de receptor:

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

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



**Antiserotonerge** ongewenste effecten:

- seksuele ongewenste effecten
- verhoging van de eetlust

**Anticholinerge** ongewenste effecten:

- centraal:
  - delirium
  - epileptisch insult
  - cognitieve dysfunctie
- perifeer:
  - cardiovasculair: aritmie
  - oculair: droge ogen, glaucoom
  - gastro-intestinaal: constipatie, ileus
  - uro-genitaal: urineretentie

**Antihistaminerge** ongewenste effecten: gewichtstoename, sedatie

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

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

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

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

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

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



**Tabel 3.** Ongewenste effecten-profielen van geselecteerde antipsychotica

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

De baten/risicoverhouding van typische antipsychotica (FGA) is ongunstig. Hun werkzaamheid in vergelijking met de placebo is laag voor agressie en onbestaande voor agitatie. Atypische antipsychotica (SGA) hebben een vergelijkbare of grotere werkzaamheid dan typische antipsychotica



(FGA), vooral bij negatieve symptomen. Vergeleken met typische antipsychotica (FGA) hebben ze minder schadelijke neurologische en psychische effecten, maar meer metabole ongewenste effecten (gewichtstoename - dyslipidemie - hyperglykemie).

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

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

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

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

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

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

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

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

**Tabel 4.** Veiligheid: effect en ongewenst effect

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

In het kader van de symptoombehandeling BPSD is er nog steeds een groot hiaat.

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

**Tabel 5.** Veiligheidsaspecten per atypisch antipsychoticum

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

Sommige populaties zijn gevoeliger voor ongewenste effecten:

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

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



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

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

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

Het langdurig gebruik van antipsychotica wordt afgeraden omdat er risico is voor blijvende gevolgen, algemene ongewenste effecten en interacties die levensbedreigend of invaliderend kunnen zijn.

Bij de start van de behandeling moet de indicatie geformuleerd worden in overleg met de patiënt en – desgevallend – met zijn vertegenwoordiger en het zorgteam (informed consent). Hierbij wordt bepaald wat de verwachtingen zijn en wordt een eindpunt reeds in overweging genomen. Het is belangrijk te weten dat BPSD ook spontaan kunnen afnemen zonder medicatie. Verbetering van de symptomen bij gebruik van medicatie hoeft niet altijd gerelateerd te zijn aan de behandeling.

De Canada 2018 richtlijn adviseert een nauwkeurige opvolging om de 1 à 2 weken, zeker bij hoge doseringen. Pas na 4 weken kan ten gronde geëvalueerd worden of de medicatie voor een klinische respons zorgt. De werkzaamheid van een behandeling langer dan 3 tot 6 maand is echter niet aangetoond. Vandaar dat na 3 tot 6 maand afbouw in overweging moet genomen worden.

Abrupt stoppen is niet aangewezen, door risico op rebound effecten (gastro-intestinale ongewenste effecten, warm of koud hebben, beven, myalgie, ongeduld, angst, rusteloosheid, slapeloosheid, ...). Afbouw moet geleidelijk, en in overleg met de patiënt/zijn vertegenwoordiger en het zorgteam gebeuren. Eén voorstel tot afbouwschema is de dosis met 25% te verminderen elke 2 weken, tot 25% van de startdosis, daarna stoppen. Een sneller ritme wordt niet aanbevolen, tenzij bij ernstige ongewenste effecten.

Bij recidief van BPSD moeten dezelfde afwegingen genomen worden als bij een eerste opstart (uitlokkende factoren evalueren, niet farmacologische opties, indicaties en doelstellingen...).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 2.4. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van BPSD?

Door het gebrek aan head-to-head vergelijkingsgegevens binnen de antipsychotische medicatie over werkzaamheid en nadelen kan geen specifiek middel aanbevolen worden. Er lijkt consensus te bestaan om typische antipsychotica (FGA) niet als eerstelijnsmiddel te gebruiken gezien het risico op extrapiramidale ongewenste effecten. Ook haloperidol wordt niet aanbevolen als eerstelijnsmiddel in afwezigheid van delirium. Atypische antipsychotica (SGA) zouden een positief effect hebben op BPSD. Monotherapie wordt aanbevolen.

Orale behandeling heeft de voorkeur. Indien de patiënt niet in staat is medicatie oraal in te nemen, kan tijdelijk een intramusculaire toediening overwogen worden van een middel met korte werkingsduur (olanzapine). Langwerkende injecteerbare antipsychotica moeten vermeden worden in de behandeling van BPSD behalve bij psychiatrische comorbiditeit met chronisch psychotische problematiek.

Er wordt gestart met een lage dosis. Voor oudere patiënten wil dit zeggen de helft tot een derde van de startdosis bij jongere patiënten. De dosis wordt verhoogd tot de laagst getolereerde, effectieve dosis. Bij de optitratie moet rekening gehouden worden met geneesmiddeleninteracties, halfwaardetijd, lever- en nierfunctie en monitoring van ongewenste effecten. In geval van ernstige ongewenste effecten wordt de medicatie gestopt. Bij matige ongewenste effecten wordt aangeraden de dosis te verminderen en indien de ongewenste effecten dan nog aanhouden te stoppen met de behandeling. Het gelijktijdig gebruik van anticholinergica moet worden vermeden.

De onderhoudsdosis moet er op gericht zijn toedieningen “zo nodig” te vermijden. Deze laatste geven meer ongewenste effecten en rebound.

Tijdens de behandelingsperiode moet de patiënt klinisch opgevolgd worden rekening houdend met het profiel van de patiënt, zijn context en de doelstelling bij start van de behandeling. De kortst mogelijke behandelingsduur wordt nagestreefd.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



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

### 3.1. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van delirium? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van delirium?

*De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.*

De jury verwijst allereerst naar de algemene opmerkingen over het off-label gebruik van antipsychotica (zie i.4.). De jury herinnert klinici er aan dat het zoeken naar en het oplossen van de oorzaken van het delirium vaak leidt naar voldoende verbetering.

In tweede instantie besluit de jury dat er onvoldoende evidentie is om in het kader van een kortdurend delirium een onderscheid te maken tussen typische (FGA) en atypische (SGA) antipsychotica. Hij behoudt de volgende elementen, in lijn met de bevindingen van de bibliografiegroep en de uiteenzetting van de deskundige:

De richtlijnen schuiven in het geval van delirium en na falen van niet-medicamenteuze strategieën, een kortdurend gebruik en snelle afbouw van haloperidol naar voor bij oncontroleerbare agitatie/distress, waarbij de veiligheid van de patiënt en anderen in gevaar is, eventueel in combinatie met benzodiazepines wanneer het delirium aanhoudt. De jury adviseert rekening te houden met mogelijke ongewenste effecten (bijv. 1 op 4 doet extrapiramidale symptomen, en deze komen mogelijk vaker voor bij off-label gebruik dan bij psychose).

- Haloperidol 0,5 - 1 mg oraal (maximum 2 mg/24 uur).
- Haloperidol 0,5 mg I.M. (maximum 2 mg/24 uur).

Voor symptoomcontrole op langere termijn lijkt risperidon meer aangewezen: 0,25 mg per dag, maximum 1 mg in 24 uur.

De jury adviseert de behandeling dagelijks te herzien en te stoppen van zodra de patiënt 2 nachten na elkaar goed geslapen heeft of na maximum 1 week.

Voor kwetsbare ouderen ('frailty') zijn haloperidol of risperidon aangewezen, en clozapine, olanzapine en quetiapine afgeraden.

De jury volgt de deskundige die concludeert dat de richtlijnen gebaseerd zijn op klinische consensus, eerder dan op wetenschappelijke evidentie. Het toepassen van de richtlijnen moet gebeuren in het licht van de context, o.m. de beschikbaarheid van niet-medicamenteuze interventies, de keuze van de patiënt, de eventuele ongewenste effecten, en de aard van de zorgomgeving, die op zijn beurt mee het beoogde behandelingseffect en het risico van mogelijke ongewenste effecten kleurt. Ook het algemene beleid en de richtlijnen met betrekking tot de inschatting en behandeling van delirium en agitatie en de nodige farmacologische kennis moeten in acht worden genomen.

---

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



De jury wijst er verder op, in navolging van de deskundige, dat er weinig onderzoek is verricht in kwetsbare populaties - wat het mogelijke aandeel van ongewenste effecten groter maakt en het gebruik van alternatieven meer vooropstelt (niet-medicamenteuze therapie en benzodiazepines).

Gezien ze out of scope waren bij het opzet van de literatuurstudie kan de jury geen uitspraken doen over het gebruik van droperidol en clotiapine op spoedgevallen, 2 frequent gebruikte antipsychotica in België; noch de deskundigen noch de bibliografiegroep deden er uitspraken over.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 3.2. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van agitatie?

*De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.*

De jury verwijst allereerst naar de algemene opmerkingen over het off-label gebruik van antipsychotica. Zie i.4. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige dat in geval van agitatie (bij afwezigheid van psychiatrische problematieken, voor zover gekend) benzodiazepines een voorkeur hebben boven antipsychotica, gezien ze minder ongewenste effecten hebben en gezien de betere subjectieve beleving van de patiënt. Bij ernstige agitatie en falen van alternatieven zijn antipsychotica aanbevolen. De jury doet geen uitspraak over de keuze van het medicament (typische/atypische).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





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

*De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.*

De studies - weliswaar van lage kwaliteit - suggereren dat de ongewenste effecten van antipsychotica toenemen naargelang de gebruiksduur en een hogere dosis. Op korte termijn is er vooral risico op extrapiramidale symptomen en dystonie (bij haloperidol) en QT-verlenging (bij atypische antipsychotica (SGA)). Gezien antipsychotica bij delirium kortdurend moeten worden gebruikt, moet vooral met deze effecten rekening gehouden worden.

Voorzichtigheid met antipsychotica is verder geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie. Haloperidol en risperidon worden dan ontraden, gezien het hoge risico op extrapiramidale effecten. Bij een geschikt bloedbeeld (leukocyten) kan dan eventueel clozapine worden overwogen. De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige die ook het gebruik van antipsychotica in deze gevallen ontraadt. Haloperidol is verder contra-geïndiceerd in combinatie met QT-verlengende geneesmiddelen, en antipsychotica moeten met voorzichtigheid worden aangewend bij mensen met een voorgeschiedenis met een verlengd QT-interval. De jury is akkoord met de deskundige die ook het gebruik van antipsychotica in deze gevallen ontraadt. Voor kwetsbare ouderen zijn haloperidol of risperidon aangewezen, en clozapine, olanzapine en quetiapine afgeraden.

Deze aanbevelingen worden echter niet ondersteund in de geselecteerde literatuur, al moet opgemerkt worden dat de kwaliteit van deze studies laag tot zeer laag was. Data over de duur van het delirium, de duur van het ziekenhuisverblijf en de kwaliteit van leven ontbreken vandaag, en de gehanteerde eindpunten met betrekking tot ernst en het verdwijnen van een delirium zijn verschillend over studies heen, alsook de definitie van delirium. De studies (nogmaals, van (zeer) lage kwaliteit, en dus mogelijk onbetrouwbaar) kunnen geen verschil aantonen tussen het gebruik van antipsychotica / atypische antipsychotica (SGA) enerzijds en placebo anderzijds in de mortaliteit van behandelde personen met delirium en het voorkomen van extrapiramidale symptomen bij behandelde personen met delirium. Voor de onderlinge vergelijking van verschillende atypische antipsychotica (SGA) werden geen studies van afdoende kwaliteit geselecteerd.

De jury wijst erop dat er noch door de richtlijnen, noch door de deskundige informatie bezorgd is over de combinatie van benzodiazepines en antipsychotica.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



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

*De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.*

Cf. supra (3.3.), ongewenste effecten van antipsychotica bij delirium. Zoals vermeld bij doeltreffendheid, zijn benzodiazepines meer aangewezen bij agitatie (los van psychiatrische stoornissen). De veiligheid van antipsychotica in de context van agitatie moet in het licht van deze aanbeveling worden bekeken.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

### 3.5. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van delirium?

De jury volgt de deskundige; haloperidol (in een lage dosis en gedurende korte tijd) is hierbij eerste keuze. Mogelijk alternatief is risperidon.

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

Bij kortdurend gebruik dient de keuze tussen verschillende antipsychotica niet te worden bepaald door het QTc-verlengend potentieel.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



### 3.6. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) binnen de aanpak van agitatie?

De jury sluit zich aan bij de visie van de deskundige; in geval van een farmacotherapeutische behandeling gaat de voorkeur voor agitatie van niet-psychotische/niet-manische aard naar benzodiazepines. Bij overweging van antipsychotica zijn olanzapine, haloperidol in combinatie met promethazine, of droperidol het meest doeltreffend.

Gezien het hogere risico op extrapiramidale symptomen is haloperidol tegenaangewezen.

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

De farmacodynamische kenmerken (receptorprofiel) kunnen mee de keuze van het product bepalen.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 4. Insomnia

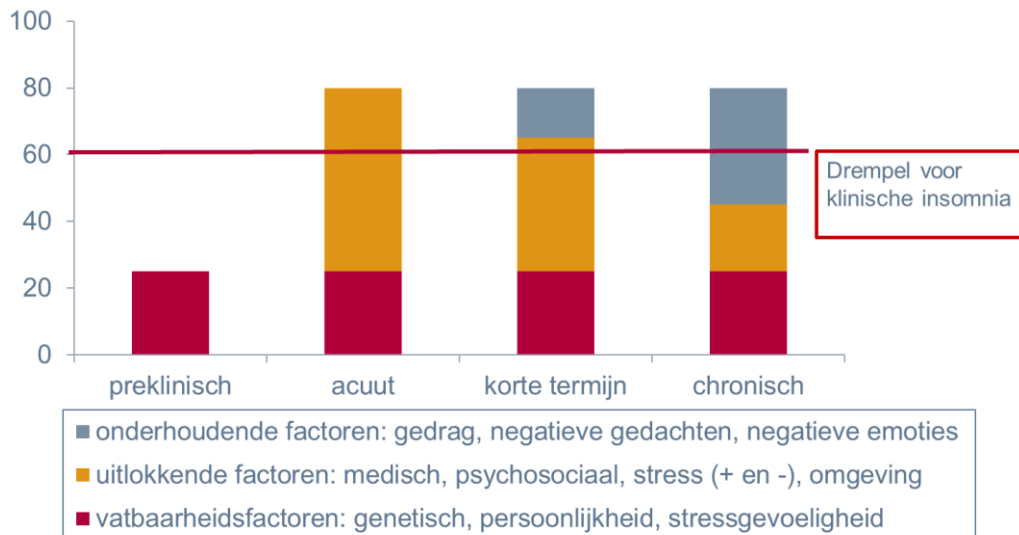
### 4.1. Doeltreffendheid: Wat is de plaats van typische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia? Wat is de plaats van atypische antipsychotica binnen de aanpak van insomnia?

Op basis van de gegevens die de jury ter beschikking heeft (literatuurstudie en mening van de deskundige) formuleert hij een gemeenschappelijk antwoord voor de typische en atypische antipsychotica.

De jury wijst erop, in navolging van de deskundige, dat de ongewenste effecten van onbehandelde chronische insomnia aanzienlijk zijn op verschillende vlakken: verhoogd cardiovasculair risico, kans op ongevallen door cognitieve problemen en vermoeidheid, verhoogd risico op diabetes type II en psychiatrische stoornissen, ...

Het is daarom een essentiële taak van de arts om een effectieve behandeling in te stellen. De meeste evidentie is er voor psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie. Bij chronische insomnia spelen immers onderhoudende factoren vaak een belangrijker rol dan uitlokkende en vatbaarheidsfactoren, cf. afbeelding hieronder.

**Figuur 3.** Pathofysiologie van insomnia: 3P- model van Spielman



Desalniettemin kunnen bij chronische insomnia hypnotica overwogen worden, zij het voor maximaal 28 dagen, en eventueel ook het off-label gebruik van antidepressiva, antihistaminica en – in allerlaatste instantie, zie ook hieronder – antipsychotica. Een chronische medicamenteuze behandeling kan enkel na een objectivering van de slaapproblemen (waarbij men dus niet enkel afgaat op de klacht van de patiënt).

De richtlijnen bevelen het gebruik van antipsychotica niet aan voor de behandeling van insomnia, en de bibliografiegroep weerhield geen kwaliteitsvolle studies; er is onvoldoende evidentie. De deskundige moet na eigen literatuuronderzoek besluiten dat de literatuur met betrekking tot effecten



van typische antipsychotica (FGA) op slaap zeer beperkt is, en dat de (positieve) effecten op slaap veelal in aanwezigheid van psychiatrische problematiek worden vastgesteld.

Desalniettemin kunnen vooral laag potente typische antipsychotica (FGA) en sommige atypische antipsychotica (SGA) een effect hebben op de slaap en slaapkwaliteit, ingevolge hun specifieke werkingsmechanismen (via receptoren). Echter, ook het tijdstip van toediening, de dosering, en farmacokinetische aspecten zoals Tmax, de halfwaardetijd van het farmacon en de gevormde metabolieten, zijn van belang.

De jury stelt vast dat de deskundige de inzet van hoog potente typische antipsychotica (FGA) ontraadt bij insomnia zonder ernstige comorbiditeit - maar uiteraard niet wanneer er ook sprake is van ernstige psychotische/psychiatrische problemen. De jury sluit zich hierbij aan.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

Laag potente typische antipsychotica (FGA) worden in de praktijk vaak gebruikt bij patiënten met ernstige op de voorgrond staande insomnia naast psychiatrische comorbiditeit en/of een (voorgeschiedenis van) middelenmisbruik. De jury volgt de deskundige toch wel als hij stelt dat, indien geen comorbiditeiten, deze middelen, gezien de mogelijke ongewenste effecten, enkel kunnen worden ingezet voor ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere meer conventionele wijze behandelbaar bleek. Er worden dan best zo laag mogelijke dosissen gehanteerd, en een trage optitrering is aangewezen om overmatige sedatie te voorkomen.

*(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

## 4.2. Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond duur van behandeling voor insomnia?

Gezien het gebruik van antipsychotica bij insomnia off label is en er slechts beperkte evidentie is voor de werkzaamheid (cf. supra), beveelt de jury aan om steeds het stopzetten te overwegen, na monitoring van de effecten en de nadelen van de medicatie. Enerzijds is het feit dat er waarschijnlijk geen tolerantie is voor antipsychotica, geen extra reden voor een versnelde afbouw. Anderzijds is het aannemelijk dat het effect van antipsychotica bij insomnia vaak wordt overschat. Immers, disfunctionele gedachten, gedrag en negatieve emoties hebben een belangrijk aandeel in het uitlokken en onderhouden van chronische insomnia, maar deze kunnen spontaan verbeteren tijdens een periode met betere slaap.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



### 4.3. Doeltreffendheid: Aanbevelingen rond deprescribing in het kader van een behandeling van insomnia?

De jury stelt, op basis van de voorstellen van de deskundige, volgende afbouwstrategie voor:

- 1) Als de patiënt een antipsychoticum gedurende een korte periode heeft genomen (bijv. < 6 weken), stop het gebruik van het antipsychoticum meteen.
- 2) Als de patiënt het antipsychoticum gedurende een langere periode heeft ingenomen, overweeg, om rebound effect te vermijden, eerst dosisafbouw vóór stoppen. -25% per 1 of 2 weken.

Alle patiënten moeten ondertussen en blijvend advies krijgen over niet-farmacologische benaderingen van de slaap.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

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

*De jury beantwoordt deze vragen (typische en atypische antipsychotica) met één antwoord omdat er z.i. geen onderscheid te vinden is in de voorliggende gegevens.*

Indien antipsychotica worden ingesteld bij chronische insomnia, gebeurt dit aan lage dosering. Daardoor zijn de ernstige ongewenste effecten doorgaans afwezig en moeten vooral hang-over, droge mond, gewichtstoename en prolactinestijging worden gemonitord. Mogelijks is de gewichtstoename gedragsmatig geïndiceerd (een door de medicatie uitgelokt hongergevoel installeert nieuwe eetgewoonten) en niet steeds reversibel. De kans op gewenning en misbruik zijn klein.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*



## 4.5. Wat is de plaats van antipsychotica versus andere therapeutische klassen binnen de medicamenteuze aanpak van insomnia?

Na psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie, is er een plaats voor hypnotica, zij het voor maximaal 28 dagen.

Off-label gebruik van antidepressiva, antihistaminica, en - in laatste instantie - antipsychotica kunnen overwogen worden, zij het enkel na een objectivering van de slaapstoornis (en niet afgaande op de klacht van de patiënt).

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 4.6. Is er, wat de antipsychotica betreft, een voorkeursbehandeling (product, toedieningsweg) voor de medicamenteuze aanpak van insomnia?

De jury ontving hierover geen informatie uit de literatuurstudie of van de deskundige, maar de logische toedieningswijze is per os.

*(Geen evidentie, sterke aanbeveling)*



## 5. Veiligheid kinderen en jongeren

### 5.1. Wat zijn de indicaties van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?

In het literatuuronderzoek wordt niet ingegaan op de indicaties voor antipsychotica bij kinderen en jongeren. Er moet worden opgemerkt dat er zeer weinig studies over het gebruik van antipsychotica door kinderen en adolescenten zijn die als wetenschappelijk sluitend kunnen worden beschouwd (de evidentie van de meeste studies in het literatuuronderzoek bleek van lage of zeer lage kwaliteit).

Antipsychotica zijn in de adolescentie, met name tijdens en na de puberteit alleen geïndiceerd voor psychose (*expert opinion*), en voor bepaalde gedragsstoornissen bij kinderen met mentale retardatie of autisme (alleen risperidon, *expert opinion*).

De deskundige geeft mee dat volgende indicaties goedgekeurd zijn door de FDA (USA) maar niet door EMA:

- persisterende agressie (zeer storend gedrag naar zichzelf en omgeving)
- prikkelbaarheid bij Autisme Spectrum Stoornis (overprikkeling)
- Gilles de la Tourette syndroom

Het voorschrift moet gebaseerd zijn op een juiste diagnose. Polymedicatie moet ook vermeden worden.

Overdreven en vroegtijdig voorschrijven in de eerste lijn mag niet het gevolg zijn van een gebrek aan toegang tot gespecialiseerde diagnostische en therapeutische zorg (*expert opinion*) en multidisciplinaire samenwerking. Volgens de jury moeten huisartsen en kinderartsen beter worden voorgelicht over de risico's van dit soort medicatie en de mogelijkheden van stopzetting/deprescribing.

Antipsychotica mogen pas worden voorgeschreven nadat andere mogelijke oplossingen zijn toegepast, waaronder psychotherapie (op basis van *expert opinion*).

**Bijzondere aandacht moet worden besteed aan kinderen jonger dan 6 jaar en aan kinderen met een verstandelijke handicap**, die binnen de groep "kinderen en adolescenten" het grootste risico lopen om ernstige reacties te ontwikkelen (*expert opinion*). Vanuit de praktijk wordt vastgesteld dat antipsychotica ook voorgeschreven worden aan kinderen jongeren dan 6 jaar voor insomnia en gedragsstoornissen, in het bijzonder voor kinderen met een verstandelijke beperking. Antipsychotica kunnen hier geen alternatief zijn voor andere therapieën/hulpverlening/ondersteuning/zorg.

De jury beveelt eveneens aan toegankelijke en betaalbare/terugbetaalde gespecialiseerde zorg te organiseren om, binnen een aanvaardbare termijn, diagnostiek te kunnen realiseren, zodat de opstart van medicatie, zoals nu vaak gebeurt, niet in de eerste lijn moet plaatsvinden!





## 5.2. Bestaan er specifieke veiligheidsaspecten bij kinderen en jongeren (tot 16 jaar)?

Het gebrek aan bewijsmateriaal over zowel sterfterisico's als ongewenste effecten van antipsychotica bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen wordt als zorgwekkend beschouwd en wijst op de noodzaak van grotere voorzichtigheid bij het voorschrijven van antipsychotica aan deze doelgroep.

Psychosen zijn zeer zeldzaam bij kinderen jonger dan 6 jaar. De adolescentie is een delicate periode vanuit het oogpunt van de puberteitsontwikkeling en daarom moet er een bijzonder belang gehecht worden aan seksuele ongewenste effecten.

In het algemeen komen ongewenste effecten zoals toegenomen eetlust, extrapiramidale symptomen en verhoogde prolactinespiegels vaker voor bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

Wat betreft de keuze van de voor te schrijven antipsychotica toont één studie aan dat typische antipsychotica (FGA) minder gewichtstoename veroorzaken dan atypische antipsychotica (SGA) (*GRADE B*), terwijl er geen verschil in het sedatieve effect bij kortdurend gebruik werd waargenomen (*GRADE B*). Toch is grote voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van haloperidol (zie 5.3.).

Van de atypische antipsychotica (SGA) lijkt aripiprazol minder gewichtstoename, maar meer sedatie te veroorzaken in vergelijking met quetiapine (*GRADE B*) en paliperidon (*GRADE B*), en waarschijnlijk in vergelijking met olanzapine of risperidon (*GRADE C*).

## 5.3. Welke monitoring is er nodig bij kinderen en jongeren?

Zeer zorgvuldige controle is geboden bij het voorschrijven van antipsychotica aan kinderen en adolescenten, omdat zij de neiging hebben sterker op dit soort medicatie te reageren dan volwassenen (*expert opinion*). Binnen een zorgpad is het belangrijk dat het (idealiter) multidisciplinair team de risico's en monitoring die nodig is, de duurtijd van de behandeling, een voorstel tot correcte afbouw en uitkomstmaten in een concreet plan met tools vastlegt met inbegrip van de verantwoordelijkheden van elke teamlid (*expert opinion*).

Er moet in het bijzonder gekeken worden naar eventuele dystonische reacties in de eerste dagen na inname van het geneesmiddel. Deze reacties zijn meestal van voorbijgaande aard. Dit geldt in het bijzonder voor haloperidol, dat eerder ernstige dystonische reacties veroorzaakt. Bovendien omvatten de symptomen van overdosering met haloperidol bij kinderen en adolescenten ook ongewone reacties zoals bradycardie (mogelijk als gevolg van hypothermie) en episoden van ernstige hypertensie (literatuurstudie ([syntheserapport](#)): Veiligheidsinformatie uit andere bronnen).

Voor atypische antipsychotica (SGA), met name quetiapine, is bloeddrukcontrole vereist vanaf het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling (literatuurstudie ([syntheserapport](#)): Veiligheidsinformatie uit andere bronnen).



Bij het voorschrijven van atypische antipsychotica (SGA) moet ook het gewicht van de patiënt in de gaten gehouden worden. Antipsychotica veroorzaken een neiging tot gewichtstoename in vergelijking met placebo (*GRADE B*) en veroorzaken meer gewichtstoename in vergelijking met typische antipsychotica (FGA) (*GRADE B*). Dit betreft ook het optreden van het maligne neurolepticasyndroom.

Samengevat verwijst de jury naar de NICE-richtlijnen (geciteerd door de deskundige):

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence/full-guideline-pdf-6785647416>

Kendall, T., Hollis, C., Stafford, M., Taylor, C., & Guideline Development Group (2013). Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f150. <https://doi.org/10.1136/bmj.f150>

(vertaling uit het Engels)

*Alvorens met antipsychotica te starten, moeten de volgende basisonderzoeken worden uitgevoerd en geregistreerd:*

- gewicht en grootte (allebei uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek
- pols- en bloeddruk
- nuchtere bloedglucose, geglyceerd hemoglobinegehalte (HbA1c), bloedlipidenprofiel en prolactinegehalte
- evaluatie van bewegingsstoornissen
- evaluatie van de nutritionele status, het dieet en het niveau van lichamelijke activiteit.

*Controleer en noteer regelmatig en systematisch de volgende elementen tijdens de behandeling, en in het bijzonder tijdens de titratie:*

- werkzaamheid, inclusief veranderingen in de symptomen en in gedrag
- ongewenste effecten van de behandeling, rekening houdende met het gedeeltelijk samenvallen van bepaalde ongewenste effecten en klinische kenmerken van schizofrenie (bijvoorbeeld tussen acathisie en agitatie of angst)
- het opduiken van bewegingsstoornissen
- gewicht, de eerste 6 weken wekelijks, dan na 12 weken, en daarna om de 6 maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- grootte, om de 6 maanden (uitgezet op een groeigrafiek)
- taille- en heupomtrek, om de zes maanden (uitgezet op een centielgrafiek)
- pols- en bloeddruk (uitgezet op een centielgrafiek) na 12 weken en dan om de 6 maanden
- nuchtere bloedglucose, HbA1c
- therapietrouw
- lichamelijke gezondheid.

Het team van zorgverleners uit de tweede lijn moet verantwoordelijk blijven voor het toezicht op de lichamelijke gezondheid en de effecten van antipsychotica gedurende minstens de eerste 12 maanden of totdat de toestand is gestabiliseerd. Daarna kan de verantwoordelijkheid voor dit toezicht worden overgedragen aan de eerstelijnszorg in het kader van afspraken omtrent gedeelde zorg.

#### *Lichamelijke gezondheidszorg*

Huisartsen en andere eerstelijns gezondheidszorgwerkers moeten de lichamelijke gezondheid van kinderen en adolescenten met psychose of schizofrenie minstens een keer per jaar controleren, rekening houdende met het feit dat mensen met schizofrenie een hoger risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen dan de algemene bevolking.



De jury doet de aanbeveling om in de software automatische alarmen op te nemen die de registratie van relevante parameters bij het voorschrijven van antipsychotica vergemakkelijken.

*Opmerking van de jury bij de NICE-richtlijn:*

HbA1c is niet terugbetaald bij niet-diabetes patiënten.



## 6. Monitoring

### 6.1. Welke medische parameters moeten worden opgevolgd? Enkel klinisch of ook door middel van technische (labo) onderzoeken?

Vermits het gaat om off label gebruik moet de eerste vraag zijn of deze therapie met antipsychotica effectief moet opgestart worden. Indien, na een correcte klinische evaluatie, toch gestart wordt, wordt er duidelijk weergegeven in het patiëntendossier waarom de keuze tot deze medicamenteuze behandeling werd gemaakt. Men moet ook zeker zijn dat men geen onderliggende pathologie mist, die de klachten en/of de verergering van de symptomen kunnen verklaren.

In functie van de indicatie (dementie, agitatie, delirium, insomnia) wordt er ook al een voorlopige duurtijd bepaald.

Ook aan het afbouwen en finaal stoppen van de medicamenteuze behandeling moet de nodige aandacht besteed worden (bruusk versus geleidelijk aan).

Het effect van de medicamenteuze behandeling moet ook in eerste instantie klinisch opgevolgd worden: partiële dan wel volledige remissie van de symptomen.

Tijdens de medicamenteuze behandeling moet er voldoende aandacht besteed worden aan het optreden van ongewenste effecten, inclusief de verandering in lichaamssamenstelling als via het opvolgen van labowaarden (gedetailleerde oplijsting cf. tabel 6).

De jury meent ook dat het noodzakelijk is om ook na het stopzetten van de medicatie de patiënt verder op te volgen om te controleren op mogelijke vertraagde effecten.

*(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

**Tabel 6.** Praktijkvoorbeeld (UPC KU Leuven 2020) van klinisch en technisch op te volgen parameters bij het voorschrijven van antipsychotica

	Baseline	4-8 weken*	12-16 weken*	24-28 weken	jaarlijks	
	Baseline	1 maand	3 maand	6 maand	Jaarlijks	opmerkingen
<b>Anamnese</b>						
Somatische klachten	x	x	x	x	x	Zie Cahn et al. 2008
Sexuele/reproductieve functie + anticonceptie	x				x	
Familiale geschiedenis	x				(x)	Familiaal relevante events?
Rookhabitus	x				x	
<b>Klinisch Onderzoek</b>						
Sedatie	x	x	x	x	x	
Extrapiramidale tekens	x			x	x	
<b>Parameters</b>						
Gewicht/BMI	x	x	x	x	x	
Buikontrek	x	x	x	x	x	Bij ieder contact volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)
Bloeddruk & pols	x	x	x	x	x	
Nuchtere glucose	x		x		x	
Nuchter lipiden profiel (TG, HDL-C, LDL-C, tot Chol)	x		x		x	
Hematologie (RBC; WBC, thrombo)	x	(x)	(x)		(x)	In het bijzonder voor clozapine
Prolactine vooral bij risperidon en amisulpride	x					Op indicatie volgens Nederlandse consensus (Cahn et al., 2008)
Clozapine spiegel						Op indicatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compliance?</li> <li>- Rookstop (spiegel kan verdubbelen)</li> <li>- Behoorlijke dosis met onvoldoende respons: titreren behandeling</li> </ul>
ECG	x				(x)	
EEG	(x)					- Bij eerste psychose als differentiële diagnose - op indicatie - EEG voor en na opstarten clozapine, eventueel bij dosisverhoging indien aanwijzingen voor mogelijke epileptische symptomen
HCG	x				(x)	Op indicatie

\*Bij opstart of titratie



## 6.2. Hoe frequent moet dergelijke opvolging uitgevoerd worden?

De aanbevelingen voor opvolging bij dementie en insomnia zijn afgeleid van deze die gehanteerd worden bij patiënten met schizofrenie. Voor de indicatie dementie op zich bestaan er geen richtlijnen. Gezien het gaat om een zeer kwetsbare populatie, moet de frequentie en de uitgebreidheid van het klinisch onderzoek en technische onderzoeken ook kritisch geëvalueerd worden in functie van de context van de patiënt en zijn mantelzorg. De uitkomsten van deze testen kunnen richtinggevend zijn om de therapie vroegtijdig te stoppen dan wel tot een verdere verhoging van de dosis over te gaan.

Het voorstel van monitoring door de deskundige kan als leidraad dienen voor de reguliere praktijkvoering, maar moet individueel per patiënt, in samenspraak met de mantelzorg bekeken worden naar praktische haalbaarheid.

Zie tabel 6.

Voor kinderen en jongeren raadt de jury aan om jaarlijks de laboratoriumonderzoeken te herhalen wanneer het gaat om stabiele patiënten met een normaal lichamelijk onderzoek en vroegere normale bloedwaarden. Klinisch onderzoek wordt uitgevoerd tijdens de verschillende vervolgonderzoeken, als onderdeel van standaardzorg. Voor meer details: zie punt 5.3.

De jury is tevens van mening dat bijkomend wetenschappelijk onderzoek nodig is om te bepalen wanneer en hoe frequent de opsporing van QTc-verlenging/elektrocardiogram moet gebeuren.

*(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

## 6.3. Wat is de rol van de verschillende gezondheidszorgberoepen in de opvolging van dergelijke behandeling met antipsychotica?

De jury sluit zich aan bij het voorstel van de deskundige over de taken voor verschillende gezondheidszorgberoepen:

### 1) Arts

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



## 2) Verpleegkundige

1. Psycho-educatie (cfr supra)
2. Opvolging van werking en ongewenste effecten
3. Nemen van de parameters
4. Het inplannen van de opvolging van de klinische en technische parameters

## 3) De klinisch farmacoloog / apotheker

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

De opvolging van dergelijke behandeling gebeurt best door een arts in multidisciplinaire samenwerking (specialisten, huisartsen, kinderartsen). De arts (of het team) dat de patiënten onder antipsychotica opvolgt, moet over voldoende expertise beschikken (en deze ook onderhouden) om dit in deze patiëntenpopulaties te doen.

Gezien er bij veel van deze patiënten comorbiditeiten en bijhorende polyfarmacie aanwezig zijn, kan de inbreng van een klinisch farmacoloog/apotheker een absolute meerwaarde betekenen.

Zowel in het kader van preventie als van behandeling moet de nodige aandacht besteed worden aan leefstijl: rookstop, gezonde voeding (correcte, niet overdreven, hoeveelheden), voldoende beweging en slaap. Eventueel kan dit digitaal ondersteund worden (*expert opinion*).

De jury meent eveneens dat er voldoende ondersteuning moet zijn voor de niet-professionele zorgverleners/mantelzorgers. Hun inbreng bij de continue monitoring van deze ‘patiënten onder antipsychotica’ is zeker noodzakelijk.

Tevens moeten er op verpleegafdelingen waar dergelijke patiënten verblijven een voldoende goed opgeleide bestaffing voorzien worden.

En is er nood aan verdere uitbouw van de klinische farmacologie ook buiten de ziekenhuizen.

En moet er verder blijvend ingezet worden op informatisering om zowel de klinische als de biologische opvolging transmuraal te vergemakkelijken.



## 7. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum?

### 7.1. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum: bij gedrags- en psychologische symptomen ten gevolge van dementie (BPSD)?

Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten met dementie best zo lang mogelijk thuis opgevangen worden. Dit zou een gunstig effect hebben op het verloop van de ziekte maar vormt tegelijk een belasting voor de mantelzorger. Patiënten met minder storende BPSD en dus met een lage Neuropsychiatric Inventory (NPI) score – wat ook de ernst van de dementie is – zouden eerder geschikt zijn voor een verblijf in de thuisituatie. Opvang, ondersteuning en opleiding van de mantelzorger zou een positieve invloed hebben op draagkracht en kwaliteit van de zorg voor de patiënt.

Indien de opvang thuis te moeilijk wordt, verdient een opname in een gespecialiseerde instelling zoals Woonzorgcentra (WZC) de voorkeur boven een escalerende medicamenteuze behandeling. Adequate opleiding van personeel in WZC lijkt essentieel in de aanpak van patiënten met dementie en BPSD, dit met het oog op niet-farmacologische ondersteuning al dan niet in combinatie met medicatie.

Een externe liaison samenwerking met een gespecialiseerde geriatrische/psychiatrische dienst kan een meerwaarde zijn en kan belastende handelingen voor de patiënt vermijden; dit in de vorm van teleconsult, dagziekenhuis, specialistisch consult ter plaatse.

Bij communicatie tussen de verschillende zorgverleners is een gedocumenteerd patiëntendossier essentieel. Met betrekking tot het gebruik van antipsychotica is informatie over potentiële ongewenste effecten relevant. Scoring met gevalideerde schalen kan behulpzaam zijn. Bij interpretatie hiervan moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt. Vroegtijdige zorgplanning is hier een essentieel onderdeel.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*





## 7.2. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij delirium?

De aanpak van delirium in de thuisituatie of woonzorgcentrum lijkt vooral te worden bepaald door de ernst van het delirium (met bijhorende distress) en de onderliggende oorzaak. Ook de zorgomgeving en de mate waarin andere interventies kunnen aangeboden worden spelen een grote rol. Gebruik van deze mogelijkheden zowel in de thuisituatie als in woonzorgcentra is afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 7.3. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij agitatie?

Het gebruik van antipsychotica bij ernstige agitatie heeft geen plaats in de thuisituatie. Gebruik hiervan in woonzorgcentra is afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

## 7.4. Bestaat er een verschil in de aanpak van patiënten in de thuisituatie versus in een woonzorgcentrum? Bij insomnie?

Zowel in een woonzorgcentrum als in de thuisituatie is het risico op schade door gebruik van antipsychotica hoger bij langduriger gebruik en bij een oudere populatie. Niet-gebruik hiervan in de thuisituatie en in de woonzorgcentra is spijtig genoeg afhankelijk van de kennis en de beschikbaarheid van de mantelzorger, resp. verpleegkundige en medische opvolging en alternatieve niet-medicamenteuze mogelijkheden.

*(GRADE C, sterke aanbeveling)*

# Algemeen besluit

In het algemeen geldt dat:

- de evidentie voor het effect van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen klein is, en dat er mogelijk nadelen zijn verbonden aan het gebruik van deze middelen buiten indicatie.
- het off-label gebruik van antipsychotica pas kan na een grondige analyse van het toestandbeeld van de patiënt. Naast het toestandbeeld van de patiënt moet er ook rekening gehouden worden met de verwachtingen van de omgeving. Vaak is er van daaruit druk om snel tot een farmacologische interventie te komen. Welk diagnostisch concept is van toepassing, wat verstaat de behandelaar onder dit concept? En welke onderliggende oorzaken kunnen er worden geïdentificeerd? zijn eveneens belangrijke te stellen vragen.
- er bij de behandeling van de klachten bij voorkeur wordt gefocust op de behandeling van de onderliggende oorzaken, eerder dan dat er gewerkt wordt op het symptoom/syndroom. Waar mogelijk wordt gekozen voor niet-medicamenteuze interventies. Daarbij wordt steeds gestreefd naar de veiligheid van de patiënt, zijn omgeving, de mantelzorger en de behandelaar (in die volgorde).
- het gebruik van antipsychotica pas overwogen kan worden als er geen andere mogelijkheid is. Het ingestelde product wordt idealiter gekozen in functie van de vooropgestelde behandelingsdoelstelling, eventuele comorbiditeiten, veiligheidsaspecten en de farmacologische en farmacokinetische eigenschappen van de producten. Het is belangrijk dat een behandelaar goed op de hoogte is van deze eigenschappen.
- het gebruik van antipsychotica bij de in de consensusvergadering besproken klachten beperkt moet worden in de tijd – zo kort mogelijk – en de effecten moeten gemonitord worden bij de patiënt (subjectief en objectief) en de mantelzorger. Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de eventuele ongewenste effecten. Behandelaars moeten afbouw of stop overwegen bij onvoldoende doeltreffendheid van de ingestelde antipsychotica.
- De jury betreurt dat antipsychotica vaak gebruikt worden in situaties waar geen aangepaste hulpverlening (te weinig ‘handen aan het bed’) of infrastructuur aanwezig is. Spijtig genoeg zijn antipsychotica dan soms een laatste redmiddel om een toestand in een thuissituatie of een instelling haalbaar te maken. De maatschappij schiet hierin tekort. De jury meent dat in deze discussie niet alleen naar de voorschrijver mag gekeken worden en dat het probleem zowel op het micro- als op het meso- en macroniveau multidisciplinair moet aangepakt worden.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **BPSD** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Bij ouderen is er weinig bewijs voor het gebruik van antipsychotica. Zij kunnen overwogen worden in de behandeling van matige of ernstige psychotische symptomen, ernstige agitatie en/of agressie. De baten/risicoverhouding van typische antipsychotica (FGA) is ongunstig. Atypische antipsychotica (SGA) hebben een vergelijkbare of grotere werkzaamheid dan typische antipsychotica (FGA) en hebben minder schadelijke neurologische en psychische effecten.



- *Qua veiligheid :*

Bij patiënten met dementie en BPSD zijn voornamelijk vallen, gangstoornissen en extrapiramidaal syndroom opvallend. Tevens zou er een hogere kans zijn op CVA en mortaliteit. Het gebruik van antipsychotica bij BPSD moet daarom beperkt blijven. De dosis moet zo laag als mogelijk gehouden worden, en de therapieduur zo kort mogelijk. Een opvolging om de 1 à 2 weken moet worden ingebouwd. De werkzaamheid van een behandeling langer dan 3 tot 6 maand is niet aangetoond. Abrupt stoppen is niet aangewezen, door risico op reboundeffecten.

- *Qua voorkeursbehandeling :*

Bij de keuze van het antipsychoticum moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **delirium** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Er is geen evidentie om een onderscheid te maken tussen typische antipsychotica (FGA) en atypische antipsychotica (SGA) bij een kortdurend delirium. In geval van falende niet-medicamenteuze strategieën en een bedreigde veiligheid van de patiënt en anderen, hebben de richtlijnen een voorkeur voor kortdurend gebruik en snelle afbouw van haloperidol, eventueel in combinatie met benzodiazepines. Contextfactoren, waaronder de keuze van de patiënt en de nodige farmacologische kennis, zijn mede bepalend in het toepassen van deze aanbeveling.

- *Qua veiligheid:*

De ongewenste effecten van antipsychotica nemen toe bij hoge dosering en langere gebruiksduur. Gezien het gebruik van antipsychotica bij delirium in principe kortdurend is, zijn vooral de ongewenste effecten op korte termijn van belang. Dit betreft een risico op extrapiramidale symptomen en dystonie (bij haloperidol) en QTc-verlenging (bij atypische antipsychotica (SGA)). Comorbiditeit met de ziekte van Parkinson of Lewy body-dementie, een verlengd QTc-interval in de voorgeschiedenis of het gelijktijdig gebruik met QTc-verlengende geneesmiddelen, of een delirium bij kwetsbare ouderen vraagt om een nauwkeurige keuze van het middel.

- *Qua voorkeursbehandeling:*

Haloperidol (in lage dosis en gedurende korte tijd) is de eerste keuze; risperidon is een alternatief. Een toediening per os (druppels of tablet) geniet de voorkeur; de intramusculaire optie kan overwogen worden bij een zeer ernstige delirium.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **agitatie** concludeert de jury:

- *Qua doeltreffendheid:*

Benzodiazepines hebben de voorkeur boven antipsychotica, gezien ze een betere subjectieve beleving geven bij de patiënt en ze minder ongewenste effecten hebben. Antipsychotica kunnen worden ingezet bij falen van benzodiazepines of ernstige agitatie.

- *Qua veiligheid:*

De veiligheid van antipsychotica valt af te leiden uit het farmacodynamisch profiel van de producten, maar zoals eerder gesteld zijn benzodiazepines te verkiezen boven antipsychotica in het geval van agitatie.



- *Qua voorkeursbehandeling:*

Bij overweging van antipsychotica in geval van agitatie zijn olanzapine, haloperidol, promethazine of droperidol het meest doeltreffend, waarbij haloperidol het grootste risico inhoudt op extrapyramidale symptomen, en het farmacodynamisch profiel doorslaggevend is. Een intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij ernstige agitatie, omwille van de snellere werking.

Voor het gebruik van antipsychotica bij **insomnia** concludeert de jury :

- *Qua doeltreffendheid:*

- De behandeling van chronische insomnia is belangrijk vanuit preventief oogpunt. De meeste evidentie is er voor psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie. Eventueel kunnen hypnotica worden overwogen, voor maximum 28 dagen. Een langere medicamenteuze behandeling kan, mits objectivering van de slaapstoornis, met antidepressiva, antihistaminica en – in allerlaatste instantie, bij ernstige refractaire insomnia die op geen enkele andere conventionele wijze behandelaar bleek – met antipsychotica, gezien de mogelijke ongewenste effecten. In dat geval zijn in afwezigheid van psychiatrische problemen vooral laag potente typische antipsychotica (FGA) en sommige atypische antipsychotica (SGA) aanbevolen. In geval van psychiatrische comorbiditeit kunnen hoog potente typische antipsychotica (FGA) worden overwogen.
- Antipsychotica voor insomnia worden best zo laag mogelijk gedoseerd. De evidentie is beperkt ; de jury beveelt dan ook aan om steeds het stopzetten te overwegen, na monitoring van de effecten en de ongewenste effecten.
- Er is waarschijnlijk geen tolerantie voor antipsychotica. Stopzetting van het middel kan meteen wanneer de patiënt het middel slechts kortdurend (bijv. < 6 weken) heeft genomen. Bij langere inname, wordt best dosisafbouw overwogen, -25% per 1 of 2 weken, om reboundeffecten te vermijden. Ondertussen moeten patiënten geadviseerd worden over niet-farmacologische benaderingen van slaapproblemen.

- *Qua veiligheid:*

Gezien bij insomnia, wanneer antipsychotica worden gebruikt, een lage dosering wordt vooropgesteld, zijn de ernstige ongewenste effecten doorgaans afwezig. Er moet vooral rekening gehouden worden met hang-over, droge mond, gewichtstoename en prolactinstijging. De kans op gewenning en misbruik is klein.

- *Qua voorkeursbehandeling:*

Antipsychotica worden bij voorkeur per os ingenomen wanneer gebruikt voor insomnia.

De jury vindt onderstaande tabel over de **belangrijkste indicaties** van de verschillende antipsychotica, aangebracht door de deskundige (Constant), zeer interessant:

### **Belangrijkste indicaties**

*Typische sedatieve antipsychotica (chloorprotixeen, clotiapine, levomepromazine, pipamperon, promazine, zuclopenthixol)*

Psychotische stoornissen

Psychotische agitatie: angst gekoppeld aan een psychose, zelfs een ernstige vorm van angst, slaapproblemen gekoppeld aan psychotische stoornissen

*Incisieve typische antipsychotica (haloperidol)*

Acute psychotische stoornissen en onderhoudsbehandeling

Psychotische agitatie



Acute manische episode

Verwarde toestand, agitatie bij organische psychische stoornissen (of alcoholontwenning die niet reageert op benzodiazepines)

Hyperkinesieën (zenuwtics, chorea van Huntington of Sydenham, syndroom van Gilles de la Tourette)

### *Atypische antipsychotica*

#### *Clozapine*

Behandelingsresistente schizofrenie

Neurologische en oncontroleerbare ongewenste effecten in de vorm van extrapiramidale reacties of tardieve dyskinesieën

#### *Risperidon*

Schizofreniën en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling

Acute manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie of in combinatie met stemmingsstabilisatoren of benzodiazepinen

Psychotische symptomen of agressie bij dementie

Bepaalde gedragsstoornissen bij kinderen en volwassenen met een mentale achterstand of autisme

#### *Olanzapine*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling

Agitatie en gedragsstoornissen bij patiënten met schizofrenie of een manische episode (voor de i.m.-vorm)

Acute manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie of in combinatie met lithium of valproaat

Profylaxie van recidiven bij patiënten met een bipolaire stoornis waarvan de acute manische episode heeft gereageerd op olanzapine (beperkt tot 12 maanden)

#### *Amisulpride*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling

#### *Quetiapine*

Schizofrenie en andere psychotische stoornissen, waaronder onderhoudsbehandeling

Manische episoden bij bipolaire stoornis, als monotherapie (gedurende 12 weken) of in combinatie met lithium of valproaat (gedurende 3 tot 6 weken)

Depressieve episoden bij bipolaire stoornis

Preventie van recidive bij bipolaire stoornis

Seroquel XR® wordt aangewezen als augmentatiebehandeling bij unipolaire depressieve stoornis indien antidepressiva als monotherapie niet is gelukt.

#### *Sertindol*

Schizofrenie, in geval van onvoldoende therapeutische respons en/of intolerantie voor ten minste één ander antipsychoticum

#### *Aripiprazol*

Stabilisatie en preventie van acute manische episoden bij bipolaire stoornis

Schizofrenie

#### *Paliperidon*

Schizofrenie

#### *Asenapine*

Acute manische episoden bij bipolaire stoornis type I