

## Indicatie

Behandeling van schizofrenie, matig tot ernstige episode.

Ernstig depressieve episode bij bipolaire stoornis.

Preventief voor recidief van een manische of depressieve episode bij patiënten met een bipolaire stoornis die eerder goed reageerden op quetiapine.(1)

Off label: delier of psychose bij Parkinson of 'Lewy body'-dementie.(2)

Delier en agitatie/agressie en psychose bij dementie.(3)

Deze laatste indicaties worden hier besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

### Delier

**Quetiapine** wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van een delier wegens weinig bewijs voor effectiviteit en bijwerkingen, vooral sedatie en vallen.

Wanneer bij een delier wordt gekozen voor een antipsychoticum gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

### Agitatie/agressie of psychose bij dementie

**Quetiapine** wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van, agitatie/agressie of psychose bij dementie wegens weinig bewijs voor effectiviteit en bijwerkingen, vooral sedatie en vallen.

Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

### Delier bij de ziekte van Parkinson of Lewy body dementie

**Quetiapine** wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van een delier bij de ziekte van Parkinson of Lewy body dementie wegens weinig bewijs voor effectiviteit en bijwerkingen, vooral sedatie en vallen.

Bij de behandeling van delier of psychose bij de ziekte van Parkinson of Lewy body dementie gaat de voorkeur uit naar **clozapine**.

**Dosering:** bij ouderen starten met 50 mg per dag en de dosis langzaam ophogen in stappen van 50 mg per dag.

Er kan op indicatie gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(4)

### Gebbruiksgemak:

Tablet, omhuld: 2x daagse dosering. Fijnmalen: ja.

Tablet met gereguleerde afgifte: 1x daagse dosering. Fijnmalen: nee.

**Stoppen van de medicatie:** geadviseerd wordt om geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. Quetiapine werd niet in deze trials bestudeerd.(5)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(6,7)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestuurde oude patiënten is voor:

*Delier:* zeer klein aantal (21 patiënten).(8)

*Agitatie/agressie en psychose bij dementie:* middel groot aantal (>400 patiënten).(11-17)

*Psychoses bij de ziekte van Parkinson:* zeer klein aantal (64 patiënten).(18-20)

### **Effectiviteit:**

#### **Delier**

Quetiapine (40 mg, n=21) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 84 jaar) in vergelijking met placebo na 10 weken een sneller herstel van 82% (p=0,026) op de Delirium Rating Scale, Revised-98 Severity score (DRS-R-98) en een 58% snellere verbetering op de DRS-R-98 niet-cognitieve subscore (p=0,048).(8)

Twee kleine open label studies gaven verbetering van delier na gemiddeld 5-6 dagen.(9,10)

#### **Agitatie/agressie bij dementie**

##### *Meta-analyse en review*

In een netwerk meta-analyse met 36 RCTs werden een groot aantal middelen, waaronder antipsychotica, bij 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82±5 jaar, 69% vrouw) voor de behandeling van agitatie bij dementie bestudeerd. Quetiapine was niet significant beter dan placebo (OR 1.08 (95%BI 0.69-1.68). Risperidon was het meest effectief (OR 1,96; 95% BI, 1,49–2,59).(11)

##### *Placebogecontroleerde studies*

Quetiapine is in een hoge dosering (200 mg: n=117) en lage dosering (100 mg: n=124) vergeleken met placebo (n=92) gedurende 10 weken bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) met agitatie bij dementie. Quetiapine in de hogere dosering (200 mg) gaf een significant klinisch verbetering in vergelijking met placebo (p=0,014). De lagere dosering quetiapine (100 mg) verschilde nauwelijks ten opzichte van placebo (p=0,457).(12)

#### **Psychose bij dementie**

Quetiapine (96,9 mg) is bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar, n=284) met een psychose bij de ziekte van Alzheimer vergeleken met haloperidol (1,9 mg) of placebo. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd, maar de verschillen waren onderling niet statistisch significant verschillend.(13)

*In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.*

In een meta-analyse van Schneider et al. (2006) (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebogecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd.

De auteurs concludeerden dat risperidon en aripiprazol effectief waren in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie.(14)

Quetiapine (200 mg, n=40) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 82±6 jaar) met agitatie/agressie en psychose bij dementie een significante afname van de NPI-scores voor zowel quetiapine (69%) als placebo (79%). De CGI-C score nam significant af voor quetiapine (p=0,009 na 6 weken), maar veranderde niet significant in de placebogroep (p=0,48).(15)

De vergelijkende studies tussen quetiapine en andere antipsychotica worden in de uitgebreide tekst besproken.(16,17)

### **Psychose bij ziekte van Parkinson**

Quetiapine (75-200 mg, n=21) is gedurende 12 weken vergeleken met placebo (n=10) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 73±6 jaar, 44% vrouw) met hallucinaties. Er was een verbetering zowel met quetiapine als placebo op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-dagelijkse activiteiten): quetiapine: 34,2±7,9; placebo: 30,7±11,9 en op de UPDRS-Motor score (quetiapine: 34±8 en placebo: 31±12).(18)

In een placebogecontroleerde RCT werden 58 patiënten (gemiddelde leeftijd 75±8 jaar, 29 met dementie) met een psychose bij de ziekte van Parkinson behandeld met een gemiddelde dosis van 119±56 mg quetiapine (n=30) of met placebo (n=28). Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingen in de Brief Psychiatric Rating Scale of andere secundaire parameters.(19)

In een rater-blinded studie werden quetiapine (n=13, leeftijd 72±9) en clozapine (n=14, 71±9) gedurende 22 weken vergeleken bij de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson. Er was een significante daling van wanen (p=0.011) en een trend van een verminderde frequente van hallucinaties (p=0.097) met clozapine ten opzichte van quetiapine. Eén patiënt met clozapine ontwikkelde leukopenie.(20)

### **Bijwerkingen:**

#### *Algemene bijwerkingen*

Bij het gebruik van quetiapine (25-150 mg, n=13) moesten 2 patiënten (gemiddelde leeftijd 72±9 jaar) stoppen vanwege ernstige paranoïde wanen en 4 patiënten vanwege gebrek aan effectiviteit.(20)

#### *Sterfte*

Het gebruik van quetiapine gaf gedurende de eerste 30 dagen na start van het middel een verhoogd risico op overlijden vergeleken bij het niet gebruik van antipsychotica door patiënten >70 jaar (OR 1,8 95% BI 1,1-3,0).(21)

Een andere studie toonde geen significant toegenomen risico op mortaliteit gedurende de eerste 30 dagen bij het gebruik van quetiapine (50 mg) door ouderen (gemiddelde leeftijd 78±6 jaar) vergeleken met niet-gebruikers (HR 1,2 95% BI 0,7-1,8). Ook bij een lagere dosering quetiapine (< 50 mg) werd dit niet aangetoond (HR 0,7 95% BI 0,5-1,0, p=0,03).(22)

In een review van zesendertig observationele studies bij oudere patiënten, varieerde het gebruik van de met quetiapine geassocieerde mortaliteit van 5,3 tot 38,4 per 100 persoonsjaren.(23)

#### *Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme*

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten met Lewy body dementie (n=23), dementie met parkinsonisme (n=9) of de ziekte van Alzheimer (n=8) gedurende 10 weken werden geen significante verschillen in effectiviteit aangetoond. Quetiapine gaf geen verergering in parkinsonisme.(24)

#### *Vallen, sufheid*

Quetiapine gaf in vergelijking met placebo bij ouderen voor een significant toegenomen valrisico, valincidentie en cognitieve vermindering. Vergeleken met risperidon en olanzapine gaf quetiapine een significant toegenomen valrisico en valincidentie.(23)

Quetiapine (200 mg, n=117), quetiapine (100 mg, n=124) en placebo (n=92) zijn vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar). Slaperigheid en sedatie kwamen vaker voor bij quetiapine in vergelijking met placebo. Zichtbare wonden opgelopen door vallen kwamen voor bij quetiapine 200 mg (26%), quetiapine 100 mg (40%) en placebo (38%). Respectievelijk was het risico op een beschadiging aan het hoofd door het vallen: 4%, 10% en 10%.(12)

Quetiapine (96,9 mg) vergeleken met haloperidol (1,9 mg) of placebo gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) slaperigheid bij respectievelijk 25%, 36% en 4% van de patiënten. Parkinsonisme kwam het meeste voor bij het gebruik van haloperidol.(13)

Quetiapine (137,5 mg) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 76±7 jaar, n=184) slaperigheid (31%), valincidentie (24%) en duizeligheid (17%).(25)

Quetiapine (45 mg) gaf bij geen van de ouderen (gemiddelde leeftijd 67 jaar) met een delier ernstige sedatie of slaperigheid gedurende de dag.(10)

#### *Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident*

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohort studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar) met dementie trad zowel bij quetiapine (n=6, gemiddelde leeftijd 81 jaar), risperidon (n=23, gemiddelde leeftijd 83 jaar) en olanzapine (n=10, gemiddelde leeftijd 69 jaar) een CVA/TIA op, respectievelijk 0,35%, 0,30% en 0,11%.(26)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(27)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50)

voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(28)

### *Pneumonie*

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1.6; 95% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(29)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) zorgden in vergelijking met quetiapine voor een toegenomen risico op pneumonie in oudere patiënten.(30)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(31)

Een meta-analyse van observationele studies geeft (op basis van zeven studies) de indicatie dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(32)

**Interactiepotentieel:** middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** quetiapine heeft bij ouderen een iets verlengde halfwaardetijd van 9-11 uur, deze is normaal 7 uur. Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.(2)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Ouderen: starten met 50 mg per dag en de dosis langzaam verhogen in stappen van 50 mg per dag.(1)

Er kan op indicatie gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(4)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** startdosering tablet: 25 mg, voor tablet met gereguleerde afgifte: 50 mg. Dagelijks verhogen met 25-50 mg, totdat een effectieve dosis is bereikt.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Tablet, omhuld: 2x daagse dosering. Fijnmalen: ja.

Tablet met gereguleerde afgifte: 1x daagse dosering. Fijnmalen: nee.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Er moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico op suïcide gerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapine behandeling.

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupt staken van quetiapine. Het wordt geadviseerd om geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. Quetiapine werd niet in deze trials gebruikt.(5)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruiken tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben. Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen.(32)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(6,7)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

*Delier:* zeer klein aantal (21 patiënten).(8)

*Agitatie/agressie en psychose bij dementie: middel groot aantal (>400 patiënten).(11-16)*  
*Psychoses bij de ziekte van Parkinson: zeer klein aantal (64 patiënten).(17-19)*

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 4.838 mannen en 6.930 vrouwen.

75+ jaar: 3.938 mannen en 6.156 vrouwen.

Quetiapine is sinds 1997 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

### **Delier**

In een RCT is het gebruik van quetiapine (40 mg, n=21) vergeleken met placebo (n=21) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 84 jaar, 71% vrouw) met een delier. Het herstel van een delier werd gemeten op de DRS-R-98 severity score (Delirium Rating Scale). Bij het gebruik van quetiapine herstelde na 10 dagen 82% sneller (p=0,026) in vergelijking met placebo. Het gebruik van quetiapine zorgde voor een 58% snellere verbetering (p=0,048) dan placebo op de DRS-R-98 niet-cognitieve subscore.(8)

In een kleine openlabel studie zonder controlegroep werd het gebruik van quetiapine (93±23 mg) gedurende 3 maanden onderzocht bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 74±7 jaar, 0% vrouw, n=12) met een delier bij schizofrenie. Gemiddeld duurde het 6±2 dagen voor stabilisatie. De DRS nam af van gemiddeld 18,25±6,05 tot 0,63±1,21 (p=0,03). De GCI-S (Clinical Global Impressions-Severity) nam af van gemiddeld 3,00±0,43 tot 1,36±0,67 (p=0,03).(9)

In een openlabel studie werd het gebruik van quetiapine (gemiddeld 45 mg) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 17% vrouw, n=12) met een delier onderzocht. De gemiddelde DRS-J (Japanse DRS-score) verbeterde statistisch significant (p=0,256), deze score was bij aanvang: 18,1±4,2 en 9,3±1,6 na remissie. Na gemiddeld 5 dagen waren alle patiënten in remissie.(10)

### **Agitatie/agressie bij dementie**

#### *Meta-analyse en review*

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden een groot aantal middelen, waaronder antipsychotica, bij 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82±5 jaar, 69% vrouw) voor de behandeling van agitatie bij dementie bestudeerd. Risperidon (OR 1,96; 95% BI, 1,49–2,59), dextromethorphan/quinidine (OR 3,04; 95% BI, 1,63–5,66) en selectieve serotonine heropnameremmers als geneesmiddelengroep (OR 1,61; 95% BI, 1,02–2,53) waren significant meer effectief dan placebo. Quetiapine was iets beter (niet significant) dan placebo (OR 1.08 (95%BI 0.69-1.68). Van alle bestudeerde antipsychotica was haloperidol het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37).(11)

#### *Placebogecontroleerde studies*

Quetiapine is in een hoge dosering (200 mg: n=117) en lage dosering (100 mg: n=124) vergeleken met placebo (n=92) gedurende 10 weken bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) met agitatie bij dementie. Quetiapine in de hogere dosering (200 mg) gaf een significant klinisch verbetering in vergelijking met placebo (p=0,014). De lagere

dosering quetiapine (100 mg) verschilde nauwelijks ten opzichte van placebo ( $p=0,457$ ).<sup>(12)</sup>

### **Psychose bij dementie**

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde trial werd bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar, % vrouw niet bekend,  $n=284$ ) met een psychose de ziekte van Alzheimer het gebruik van quetiapine (96,9 mg) vergeleken met haloperidol (1,9 mg) of placebo. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd, maar de verschillen waren onderling niet statistisch significant. De BPRS-agitatie scores verbeterde voor quetiapine in vergelijking met placebo, maar niet voor quetiapine in vergelijking met haloperidol. De BPRS-energie score (afwezigheid van reactie) verslechterde voor haloperidol in vergelijking met quetiapine, maar niet voor quetiapine in vergelijking met placebo.<sup>(13)</sup>

*In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.*

In een meta-analyse van Schneider et al. (2006) (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebogecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat risperidon en aripiprazol effectief waren in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie.<sup>(14)</sup>

In een 6-weekse dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd  $82\pm 6$  jaar) met agitatie/agressie en psychose bij dementie gaf quetiapine (200 mg,  $n=40$ ) een significante afname van de NPI-scores voor zowel quetiapine (69%) als placebo (79%). De CGI-C score nam significant af voor quetiapine ( $p=0,009$  na 6 weken), maar veranderde niet significant in de placebogroep ( $p=0,48$ ).<sup>(15)</sup>

Het gebruik van quetiapine (gemiddeld 57 mg), olanzapine (gemiddeld 5,5 mg) of risperidon (gemiddeld 1 mg) is bij ouderen (gemiddelde leeftijd  $78\pm 8$  jaar, 56% vrouw) onderzocht. Dit is een beschrijvende analyse van de CATIE-AD studie. Een grotere verbetering in totale NPI werd aangetoond in vergelijking met placebo voor olanzapine ( $p=0,007$ ) en risperidon ( $p<0,001$ ). In totale BPRS was er geen verschil tussen placebo of een behandeling met antipsychotica, behalve de BPRS 'withdrawn depression factor', de olanzapine groep liet een verslechtering in symptomen zien vergeleken met quetiapine (LS mean difference: 0,3,  $p=0,009$ ). De CGI-C scores waren na 12 weken niet significant verschillend tussen de groepen. Het percentage patiënten dat 'verbeterd' of 'erg verbeterd' was voor vergelijkbaar voor quetiapine (52%), olanzapine (45%), risperidon (61%) en placebo (40%).<sup>(16)</sup>

In een 8-weekse studie is bij oudere patiënten met dementie (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 58% vrouw) is het gebruik van quetiapine ( $77\pm 40$  mg,  $n=34$ ) vergeleken met risperidon ( $0,9\pm 0,3$  mg,  $n=31$ ). Beide middelen waren effectief. De afname van baseline tot week 8 op NPI-scores (Neuropsychiatric Inventory scores) was voor quetiapine van 25,6 naar 17,5 en voor risperidon van 25,7 tot 16,6 (beide met  $p<0,001$  vs. baseline). Tussen deze middelen was er geen significant verschil in NPI-scores. De meest patiënten verbeterden ook klinisch, dit werd gemeten met de CGI-verbetering scores: 68% voor quetiapine en 71% voor risperidon.<sup>(17)</sup>

### **Psychose bij ziekte van Parkinson:**

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie is het gebruik van quetiapine (75-200 mg, n=21) vergeleken met placebo (n=10) bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten (gemiddelde leeftijd 73±6 jaar, 44% vrouw) met de ziekte van Parkinson. Na 12 weken werd een niet significante verbetering aangetoond tussen quetiapine en placebo in UPDRS- dagelijkse activiteiten (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (quetiapine: 34,2±7,9, placebo: 30,7±11,9) en UPDRS-Motor (quetiapine: 34±8 en placebo: 31±12) scores.(18)

In een placebogecontroleerde RCT werden 58 patiënten (gemiddelde leeftijd 75±8 jaar, 29 met dementie) met een psychose bij de ziekte van Parkinson behandeld met een gemiddelde dosis van 119±56 mg quetiapine (n=30) of met placebo (n=28). De behandeling moest voortijdig (< 3 maanden) worden gestopt bij 15 patiënten met quetiapine en 11 met placebo. Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingen in de Brief Psychiatric Rating Scale, de motore score van de Unified Parkinson's Disease Rating Scale, , de Mini-Mental State Examination, de Hamilton Rating Scale for Depression, de Epworth Sleepiness Score, en de Clinical Global Impression Scale.(19)

In een rater-blinded studie werden quetiapine (n=13, leeftijd 72±9) en clozapine (n=14, 71±9) gedurende 22 weken vergeleken bij de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson. Op basis van de Clinical Global Impression of Change waren de middelen vergelijkbaar. Er was een significante daling van wanen (p=0.011) en een trend van een verminderde frequente van hallucinaties (p=0.097) met clozapine ten opzichte van quetiapine. Eén patiënt met clozapine ontwikkelde leukopenie.(20)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

#### *Algemene bijwerkingen*

Quetiapine (25-150 mg, n=13) is vergeleken met clozapine (6,3-50 mg n=14) bij ouderen met Parkinson (gemiddelde leeftijd 72±9 jaar, 41% vrouw) gedurende 12 weken. Bij het gebruik van quetiapine stopten 2 patiënten vanwege ernstige paranoïde desillusies en 4 patiënten vanwege gebrek aan effectiviteit. Bij het gebruik van clozapine waren er 3 patiënten die moesten stoppen met de studie vanwege ernstige paranoïde desillusies. Bij 3 patiënten met clozapine nam het leukocytenaantal af, na stoppen met clozapine herstelde dit weer.(20)

### *Sterfte*

Met behulp van een databasestudie werd bij patiënten (>70 jaar, % vrouw niet bekend) met parkinsonisme het risico op overlijden onderzocht gedurende de eerste 30 dagen na start met het middel. Gedurende de studieperiode van 6 jaar overleden 5.391 patiënten, vergeleken met 25.937 patiënten die bleven leven. Patiënten die atypische antipsychotica gebruikten hadden een hoger risico om te overlijden (OR 2,0 95% BI 1,4-2,7). Het gebruik van quetiapine vergeleken met het niet gebruik van antipsychotica gaf ook een verhoogd risico op overlijden (OR 1,8 95% BI 1,1-3,0).(21)

Een 5-jarige retrospectieve studie toonde bij patiënten met dementie geen toegenomen risico op mortaliteit gedurende de eerste 30 dagen bij quetiapine (50 mg, gemiddelde leeftijd 78±6 jaar, n= 4.277, 2% vrouw) vergeleken met niet-gebruikers (HR 1,2 95% BI 0,7-1,8). Ook bij een lagere dosering quetiapine (< 50 mg) werd dit niet aangetoond (HR 0,7 95% BI 0,5-1,0, p=0,03).(22)

In een review van zesendertig observationele studies bij oudere patiënten, varieerde het gebruik van de met quetiapine geassocieerde mortaliteit van 5,3 tot 38,4 per 100 persoonsjaren.(23)

### *Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme*

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie zijn patiënten met Lewy body dementie (n=23), dementie met parkinsonisme (n=9) of de ziekte van Alzheimer (n=8) gedurende 10 weken onderzocht. Er werden geen significante verschillen in effectiviteit aangetoond, mogelijk door een onverwacht groot placebo-effect. Quetiapine zorgde niet voor een verergering in parkinsonisme.(24)

### *Vallen, sufheid*

Quetiapine gaf in vergelijking met placebo bij ouderen voor een significant toegenomen valrisico, valincidentie en cognitieve vermindering. Vergeleken met risperidon en olanzapine gaf quetiapine een significant toegenomen valrisico en valincidentie.(23)

Quetiapine (200 mg, n=117), quetiapine (100 mg, n=124) en placebo (n=92) zijn vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar). Slaperigheid en sedatie kwamen vaker voor bij quetiapine in vergelijking met placebo. Zichtbare wonden opgelopen door vallen kwamen voor bij quetiapine 200 mg (26%), quetiapine 100 mg (40%) en placebo (38%). Respectievelijk was het risico op een beschadiging aan het hoofd door het vallen: 4%, 10% en 10%.(12)

Quetiapine (96,9 mg) vergeleken met haloperidol (1,9 mg) of placebo gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) slaperigheid bij respectievelijk 25%, 36% en 4% van de patiënten. Parkinsonisme kwam het meeste voor bij het gebruik van haloperidol.(13)

Quetiapine (137,5 mg) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 76±7 jaar, n=184) slaperigheid (31%), valincidentie (24%) en duizeligheid (17%).(25)

Quetiapine (45 mg) gaf bij geen van de ouderen (gemiddelde leeftijd 67 jaar) met een delier ernstige sedatie of slaperigheid gedurende de dag.(10)

### *Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident*

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohort studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar) met dementie trad zowel bij quetiapine (n=6, gemiddelde leeftijd 81 jaar), risperidon (n=23, gemiddelde leeftijd 83 jaar) en olanzapine (n=10, gemiddelde leeftijd 69 jaar) een CVA/TIA op, respectievelijk 0,35%, 0,30% en 0,11%.(26)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(27)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(28)

### *Pneumonie*

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1.6; 95% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(29)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) zorgden in vergelijking met quetiapine voor een toegenomen risico op pneumonie in oudere patiënten.(30)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(31)

Een meta-analyse van observationele studies geeft (op basis van zeven studies) de indicatie dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(33)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Oudere patiënten kunnen extra gevoelig zijn voor extrapiramidale symptomen.(1)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** zeer vaak (>10%) droge mond, hoofdpijn.

**Delier:** niet gemeld.

**Duizeligheid:** zeer vaak (>10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie:** zeer vaak (>10%) extrapiramidale symptomen (gemeld bij bipolaire depressie), wazig zien, asthenie, syncope. Soms (0,1-1%) convulsies. Zeer zelden (0,1-0,01%): rabdomyolyse.

**Sedatieve effecten:** zeer vaak (>10%) slaperigheid, met name in het begin van de behandeling.

**Orthostatische effecten:** vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** vaak (1-10%) meer eetlust, braken. Soms (0,1-1%) dysfagie.

**Hemostase en bloedbeeldveranderingen:** zeer vaak (>10%) afname van Hb. Bij het gebruik van quetiapine is ernstige neutropenie gemeld binnen een aantal maanden na de start van dit middel. Postmarketing zijn enkele fatale gevallen gemeld. Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** vaak (1-10%) tachycardie, palpitaties, voorbijgaande leukopenie, neutropenie, eosinofilie, hyponatriëmie. Soms (0,1-1%) tardieve dyskinesie, QT-verlenging.(34)

Bradycardie, trombocytopenie, anemie, afname van het aantal bloedplaatjes.

Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (frequentie niet bekend).

**Cognitie:** vaak (1-10%) abnormale dromen, nachtmerries, suïcidale gedachten en gedrag, irritatie. Beroerte (frequentie niet bekend).

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

*Afname concentratie quetiapine*

De plasmaconcentratie van quetiapine daalt door krachtige CYP3A4-inductoren etravirine en oxcarbazepine. Gelijktijdig gebruik met grapefruitsap wordt afgeraden. Gelijktijdige toediening van quetiapine met carbamazepine, verhoogt de klaring van quetiapine aanzienlijk. Dit vermindert de systemische blootstelling van quetiapine.

#### *Toename concentratie quetiapine*

De plasmaconcentratie van quetiapine stijgt door atazanavir, krachtige CYP3A4-remmers, HCV-middelen en HIV-proteaseremmers.

#### *Overige interacties*

Quetiapine dient voorzichtig gebruikt te worden in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen, alcohol en middelen met anticholinergische (muscarine) effecten en middelen die de elektrolytenbalans verstoren of het QT-interval verlengen.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Bij het gebruik van quetiapine is er een risico op verergering van het metabole profiel, waaronder verandering in gewicht, bloedglucose en lipiden. Hyperglykemie en of de ontwikkeling of verergering van diabetes, die incidenteel geassocieerd zijn met ketoacidose/coma (zelden fataal), komt zelden voor.

Quetiapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden door patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, QT-verlenging in de familie anamnese of cerebrovasculaire ziekte. Ook moet opgelet worden voor hypotensie predisponerende factoren.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van quetiapine door patiënten die eerder convulsies hebben doorgemaakt.

Quetiapine moet vanwege anticholinergische effecten voorzichtig worden gebruikt door patiënten met een diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of aanverwante aandoeningen, verhoogde intra-oculaire druk of nauwe kamerhoek glaucoom.

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum met een brede receptoraffiniteit. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-metaboliet norquetiapine gaan een interactie aan met een breedspectrum van neurotransmitterreceptoren.

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 tot het actieve N-desalkylquetiapine en inactieve metabolieten. Het wordt via de nieren (73%) en de feces (21%) geëlimineerd. De halfwaardetijd is normaliter 7 uur en bij ouderen iets verlengd: 9-11 uur.(1,2)

#### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet bekend.

#### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet bekend.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Niet bekend.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Niet bekend.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

**Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Informeer uw arts onmiddellijk als u duizeligheid of een hevig gevoel van slaperigheid ervaart. Dit zou bij oudere patiënten het risico op verwonding door een ongeval (zoals vallen) kunnen verhogen.

De bijwerking braken kan vaak en voornamelijk bij ouderen voorkomen.(2)

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

U moet extra voorzichtig zijn met dit middel als u een oudere patiënt bent die lijdt aan dementie (verlies van functies van de hersenen). Als dat zo is, moet u quetiapine niet innemen, omdat de groep van geneesmiddelen waartoe dit middel behoort bij oudere patiënten met dementie het risico op een beroerte of in sommige gevallen het risico op overlijden kan verhogen. Ook moet u extra voorzichtig zijn als u een oudere patiënt bent met de ziekte van Parkinson/parkinsonisme.(2)

**Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [quetiapine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [quetiapine](#).
3. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0110.pdf>
4. TDM monografie [quetiapine](#).
5. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013,Mar 28; (3):CD007726.
6. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#).
7. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2018,Jan;64(1):17-27.
8. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. J Psychosom Res. 2010, Nov;69(5):485-90.
9. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003,Mar;16(1):29-31.
10. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. J Clin Psychiatry. 2003, Nov;64(11):1316-21.
11. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a

- systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018,84(7):1445-1456.
12. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res*. 2007, Feb;4(1):81-93.
  13. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006,14:767-776.
  14. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006,355:1525-1538.
  15. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008,pr;23(4):393-400.
  16. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008, Jul;165(7):844-54.
  17. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H et al. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry*. 2007, Sep;22(6):395-403.
  18. Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005,20(8):958-963.
  19. Rabey, J. M., Prokhorov, T., Miniovitz, A., Dobronevsky, E., & Klein, C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2007,22(3),313-318.
  20. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006, November;29(6):331-7.
  21. Marras C, Gruneir A, Wang X, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012, Feb;20(2):149-58.
  22. Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc*. 2010, Jun;58(6):1027-34.
  23. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016, Feb;41(1):7-18.
  24. Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007,68(17): 1356-1363.
  25. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP et al. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther*. 2000, Sep;22(9):1068-84.
  26. Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SA. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol*. 2005, Sep;19(5):473-82.

27. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TCG, et al. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous Thromboembolism in Elderly Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010,30:526-530.
28. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33:753-758.
29. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008, 56(4):661-666.
30. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015,Dec;24(12):1271-80.
31. Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Use and Risk of Hospitalization or Death Due to Pneumonia in Persons With and Those Without Alzheimer Disease. *Chest.* 2016,Dec;150(6):1233-1241.
32. [Stopcriteria.](#)
33. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2018,Nov;32(11):1167-1181.
34. [Kortdurend antipsychoticagebruik en QTc tijd.](#)