



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina  
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.18.2016

Data ukończenia: 17 czerwca 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	14
3.2. Ograniczenia analizy klinicznej .....	17
<b>4. Piśmiennictwo .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>19</b>
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	19

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.18.2016, na podstawie którego zostały wydane:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 215/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną donepezilum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
- Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rivastigminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
- Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną quetiapinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych

## 2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 29.05.2019 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas prac nad raportem BOR.434.11.2016 i AOTM-RK-434-21/2013.

Dokonano także przeglądu abstraktów, odnalezionych w ramach przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu przeglądu systematycznego, pod kątem rekomendacji i wytycznych klinicznych. Przeszukano również bazę informacji Trip (<https://www.tripdatabase.com/>), zastosowano słowa kluczowe dotyczące jednostek chorobowych: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy bodies, Dementia.

Łącznie odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego (NICE 2018, BAP 2017), otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (NICE 2017, BAP 2017), zaburzenia psychiczne u pacjentów z otępieniem (PTMR 2018, NICE 2017, APA 2016). W odnalezionych wytycznych, w których poruszono kwestie dot. leczenia otępienia z ciałami Lewy'ego, wskazano iż, w pierwszej linii leczenia należy stosować donepezyl lub rywastygminę.

Rekomendacje obejmujące leczenie otępienia w przebiegu choroby Parkinsona zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy (w tym donepezylu) w pierwszej linii leczenia.

Wytyczne odnoszące się do leczenia zaburzeń psychicznych u pacjentów z otępieniem (dot. stosowania kwetiapiny) wskazują:

- iż, chorzy z LBD i otępieniem w chorobie Parkinsona są szczególnie podatni na objawy pozapiramidowe i upadki. Najbezpieczniejszym lekiem dla tych chorych jest kwetiapina w niskich dawkach (12,5–25 mg). Wytyczne wymieniają także kwetiapinę obok rysperydonu i olanzapiny (w pobudzeniu/agresji w II linii leczenia) oraz kwetiapinę obok rysperydonu, aripirazolu i olanzapiny (w I linii leczenia psychozy) u pacjentów w przebiegu leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych w otępieniu alzheimerowskim (PTMR 2018);
- na możliwość rozważenia stosowania kwetiapiny w leczeniu halucynacji i urojeń u osób z chorobą Parkinsona, którzy nie mają zaburzeń poznawczych (NICE 2017);
- że nie było wystarczających dowodów z badań dotyczących kwetiapiny w celu ustalenia, czy jest ona skuteczna w leczeniu pobudzenia lub psychozy, i wydaje się, że nie jest lepsza niż placebo w leczeniu ogółem behawioralnych lub psychologicznych objawów otępienia ogółem. W wytycznych wskazano, że wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, podkreślają, iż dla pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego lub otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, **kwetiapinę** i klozapinę uznano za najbardziej odpowiednie leki ze względu na ryzyko pogorszenia objawów motorycznych w przypadku stosowania innych leków przeciwpyschotycznych (APA 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania donepezylu, rywastygminy i kwetiapiny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Otępienie z ciałami Lewy'ego</b>	
<b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> NICE	<u>Wytyczne dotyczą oceny, leczenia i wsparcie dla osób żyjących z demencją i ich opiekunów.</u> Farmakologiczne postępowanie u pacjentów z otępieniem (nie Alzheimerem): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaoferuj <b>donepezyl</b> lub <b>rywastygminę</b> osobom z łagodną do umiarkowanej demencją z ciałami Lewy'ego.</li> <li>• Stosowanie galantaminy należy rozważyć tylko u osób z łagodną lub umiarkowaną demencją z ciałami Lewy'ego, jeśli donepezyl i rywastygmina nie są tolerowane.</li> <li>• Rozważ <b>donepezyl</b> lub <b>rywastygminę</b> dla osób z ciężką demencją z ciałami Lewy'ego.</li> <li>• Rozważ stosowanie memantyny u osób z demencją z ciałami Lewy'ego, jeśli inhibitory AChE nie są tolerowane lub są przeciwwskazane.</li> <li>• Stosowanie <b>inhibitorów AChE</b> lub memantyny należy brać pod uwagę tylko u osób z otępieniem naczyniowym, jeśli podejrzewa się współistniejącą chorobę Alzheimera, otępienie z chorobą Parkinsona lub otępienie z ciałami Lewy'ego.</li> </ul>
<b>BAP 2017</b> (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> BAP, przedstawiono konflikty interesów autorów pracy	<u>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej lekami stosowanymi w leczeniu otępienia.</u> Leki stosowane w otępieniu z ciałami Lewy'ego: <b>Inhibitory cholinesterazy:</b> istnieją dowody typu I popierające stosowanie rywastygminy i donepezylu w leczeniu <u>otępienia z ciałami Lewy'ego</u> jak i otępieniu związanym z chorobą Parkinsona [Rekomendacja A]. <sup>^</sup>
<b>Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona</b>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2017</b> (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> NICE</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Parkinsona u osób dorosłych.</u> Demencja w przebiegu choroby Parkinsona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaoferuj <b>inhibitor cholinesterazy</b> osobom z łagodnym lub umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona.</li> <li>• Rozważ <b>inhibitor cholinesterazy</b> dla osób z ciężką otępieniem związanym z chorobą Parkinsona.</li> <li>• Rozważ memantynę dla osób z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, tylko wtedy, gdy inhibitory cholinesterazy nie są tolerowane lub są przeciwwskazane.</li> </ul>
<p><b>BAP 2017</b> (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> BAP, przedstawiono konflikty interesów autorów pracy</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej lekami stosowanymi w leczeniu otępienia.</u> Leki stosowane w otępieniu z ciałami Lewy'ego: <b>Inhibitory cholinesterazy:</b> istnieją dowody typu I popierające stosowanie rywastygminy i donepezylu w leczeniu otępienia z ciałami Lewy'ego jak i <u>otępieniu związanym z chorobą Parkinsona</u> [Rekomendacja A].<sup>^</sup></p>
<b>Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem</b>	
<p><b>PTMR 2018</b> (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą leczenia pobudzenia u chorych z otępieniem dla lekarzy POZ</u> Leczenie farmakologiczne pobudzenia w otępieniu. Niezależnie od stwierdzanych przyczyn pobudzenia pierwszym krokiem terapeutycznym są oddziaływania niefarmakologiczne. <u>Leki przeciwpsychotyczne</u> Większość leków przeciwpsychotycznych (LPP) ma działanie sedatywne; ich efektywność przeciwpsychotyczna w populacji pacjentów z otępieniem jest wyraźnie niższa niż w schizofrenii. Należy wnikliwie oceniać stosunek korzyści ze stosowania tych leków do ryzyka u pacjentów z otępieniem. Analiza badań kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania olanzapiny, aripirazolu, rysperydonu i <b>kwetiapiny</b> w BPSD (behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia, ang. behavioural and psychological symptoms of dementia) wykazała, że ryzyko zgonu było ok. 1,7 razy wyższe u chorych stosujących ww. leki. Najczęstszą przyczyną zgonu były zaburzenia rytmu serca i zapalenie płuc. Każdy z LPP wykazuje specyficzne działania, co wymusza ostrożność, np. <b>kwetiapina</b> może obniżyć ciśnienie tętnicze krwi, powodując upadki; olanzapina zwiększa ryzyko zaburzeń świadomości; haloperidol powinien być stosowany tylko doraźnie w stanach pobudzenia i majaczeniu, ponieważ charakteryzuje go nieliniowy wzrost stężenia w surowicy krwi i szybkie wyzwalanie objawów pozapiramidowych. Przeciwwskazane są połączenia z takimi antybiotykami, jak ciprofloksacyna i moksifloksacyna, z lekami antyarytmicznymi klasy I (chinidyna) i klasy III (amiodaron, sotalol) oraz innymi (bepridyl, dolasetron). Najbezpieczniejszym lekiem w opanowaniu pobudzenia o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, pochodzenia niepsychotycznego oraz zaburzeń świadomości jest tiapryd. Ten selektywny antagonist receptorów dopaminowych D2 i D3 wykazuje słabą aktywność przeciwpsychotyczną. Nie ma działania cholinolitycznego i jest relatywnie dobrze tolerowany w porównaniu z innymi LPP. W pobudzeniu spowodowanym obecnością psychozy można stosować rysperydon, jednak lek ten nie powinien być stosowany w otępieniu naczyniowym lub mieszanym. Haloperidol nie powinien być lekiem ani pierwszego, ani drugiego rzutu. Uwaga – chorzy z LBD (Otępienie z ciałami Lewy'ego, ang. dementia with Lewy bodies) i otępieniem w chorobie Parkinsona są szczególnie podatni na objawy pozapiramidowe i upadki. Najbezpieczniejszym lekiem dla tych chorych jest <b>kwetiapina</b> w niskich dawkach (12,5–25 mg). W wytycznych wskazano (w przebiegu leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych w otępieniu alzheimerowskim), że w przypadku*:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• pobudzenia/agresji w II linii leczenia można stosować (jeżeli wystąpią objawy psychotyczne): rysperydon 0,5-2 mg, <b>kwetiapinę</b> 25-150 mg lub olanzapinę 2,5-10 mg;</li> <li>• w I linii leczenia psychozy można stosować rysperydon 0,25–2 mg lub <b>kwetiapinę</b> 25–150 mg lub aripirazol 5–15 mg lub olanzapinę 2,5–7,5 mg.</li> </ul> </p> <hr/> <p>*Opisywane w rekomendacjach dawki maksymalne leków odnoszą się do młodszych chorych z pobudzeniem w przebiegu otępienia, bez poważnych obciążeń somatycznych. Im starszy pacjent, im większa współchorobowość, tym mniejsze dawki leków należy stosować.</p>
<p><b>NICE 2017</b> (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> NICE</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Parkinsona u osób dorosłych.</u> Objawy psychotyczne (halucynacje i urojenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważ stosowanie <b>kwetiapiny</b> w leczeniu halucynacji i urojeń u osób z chorobą Parkinsona, którzy nie mają zaburzeń poznawczych.</li> <li>• Należy pamiętać, że osoby z chorobą Parkinsona potrzebują niższych dawek kwetiapiny i klozapiny niż pacjenci w innych wskazaniach.</li> </ul>
<p><b>APA 2016</b> (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów pracy</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu pobudzenia lub psychozy u pacjentów z demencją.</u> Stosowanie określonych leków przeciwpsychotycznych, w zależności od kontekstu klinicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amerykańskie towarzystwo psychiatryczne (APA) rekomenduje, w przypadku braku majaczenia (delirium), gdy nie jest wskazane nagłe leczenie przeciwpsychotyczne, aby nie stosować haloperidolu jako leku pierwszego rzutu [1B]*.</li> <li>• APA rekomenduje, aby u pacjentów z otępieniem z pobudzeniem lub psychozą nie stosować długotrwale działającego leku przeciwpsychotycznego w formie iniekcji, chyba że występują wskazania dla współwystępującego przewlekłego zaburzenia psychotycznego [1B]*.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych wskazano, że dokonanie wyboru spośród leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wymaga uwzględnienia szeregu czynników.</p> <p>Dane z randomizowanych badań kontrolowanych placebo sugerują skuteczność rysperydonu w leczeniu psychozy i skuteczność: rysperydonu, olanzapiny i aripiprazolu w leczeniu pobudzenia. Nie było wystarczających dowodów z badań dotyczących <b>kwetiapiny</b> w celu ustalenia, czy jest ona skuteczna w leczeniu pobudzenia lub psychozy, i wydaje się, że nie jest lepsza niż placebo w leczeniu ogółem behawioralnych lub psychologicznych objawów otępienia. Jeśli chodzi o potencjalne ryzyko, połączone dane z randomizowanych badań wskazują na większe ryzyko zgonu z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w porównaniu z placebo, ale nie wykazują znaczących różnic w śmiertelności między placebo a poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jednakże całkowita liczba zgonów w każdym badaniu była niewielka.</p> <p>Brak danych porównawczych typu head-to-head wśród leków przeciwpsychotycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa utrudnia określenie konkretnego środka przeciwpsychotycznego jako najbardziej odpowiedniego do stosowania jako środek pierwszego rzutu w leczeniu pobudzenia lub psychozy u osób z demencją.</p> <p>W wytycznych wskazano, że wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, podkreślają, iż dla pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego lub otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, <b>kwetiapinę</b> i klozapinę uznano za najbardziej odpowiednie leki ze względu na ryzyko pogorszenia objawów motorycznych w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych.</p>

**APA** - American Psychiatric Association; **BAP** - British Association for Psychopharmacology; **NHS** - National Health Service; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PTMR** - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

^Typ I – Dowody pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych lub co najmniej jedno duże, dobrej jakości, randomizowane badanie kontrolowane lub replikowane (ang. replicated), mniejsze, randomizowane badania kontrolowane. Rekomendacja A – oparta bezpośrednio na dowodach typu I. za: Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 22: 343–96.

\*GRADE, Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty,), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane <http://www.gradeworkinggroup.org> [30.05.2019 r.]

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania

- Donepezylu we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
- Kwetiapina we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem;
- Rywastygmina we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2019 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2017 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.18.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

##### Interwencje, populacja:

- Donepezyl: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
- Kwetiapina: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
- Rywastygmina: otępienie z ciałami Lewy'ego

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków w analizowanych populacjach pacjentów.

##### Typ badań:

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy),
- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

#### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono następujące publikacje, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

##### Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

- Meng 2018 – metaanaliza oceniająca skuteczność inhibitorów cholinesterazy i memantyny u pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona
- Velayudhan 2017 – przegląd aktualnych dowodów w leczeniu otępienia z ciałami Lewy'ego.

##### Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

- Farlow 2017 – przegląd systematyczny aktualnych dowodów dotyczących korzyści i szkód stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych u osób dorosłych z otępieniem
- Wolf 2017 – przegląd aktualnych dowodów dotyczących zbadania zależności stosowania leków przeciwpsychotycznych z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów z demencją. W ramach przeglądu przeprowadzono metaanalizę oraz analizę metaregresji.

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona</b>			
<b>Meng 2018</b>	<b>Cel:</b> porównawcza ocena skuteczności inhibitorów cholinesterazy i memantyny u	<b>Kryteria włączenia:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena funkcji poznawczej,</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Źródło finansowania:</b> grants z Hebei Provincial Science and Technology Support Program (grant no. 12276104D-18 to JHW) i The Major Medicine and Science Research Project (grant no. zd 2013001 to JHW).</p>	<p>pacjentów z: upośledzeniem funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona (CIND - PD), chorobą Parkinsona z otępieniem (PDD) i otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> metaanaliza. Przeszukano bazy Cochrane Library, Pubmed, Embase i Web of Science. Data odcięcia dla badań lipiec 2018 r.</p> <p>Do metaanalizy włączono 15 RCT: Donepezyl vs. PLC (6 RCT) Rywastygmina vs. PLC (5 RCT) Memantyna vs. PLC (4 RCT)</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory cholinoesterazy, w tym donepezyl (5-10 mg/dzień) i rywastygmina (3-12 mg/dzień, dawka zróżnicowana)</p> <p><b>Komparator:</b> PLC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> W ramieniu donepezyl i rywastygmina od 10 do 24 tyg.</p>	<p>- pacjenci z PD byli włączeni, pod warunkiem spełnienia klinicznych kryteriów diagnostycznych Society Brain Bank dla PD w Wielkiej Brytanii lub mieli klinicznie uzasadnioną i prawdopodobną diagnozę PD, i jednocześnie chorowali na demencję,</p> <p>- spełniali kryteria diagnostyczne wg Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders czwarte wydanie / poprawione czwarte wydanie lub kryteria Movement Disorders Society, przynajmniej 1 rok po wystąpieniu objawów PD;</p> <p>- pacjenci z DLB zostali włączeni, jeśli spełnili kliniczne i patologiczne kryteria diagnozy DLB</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> nie podano</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> w ramieniu donepezyl (od 7 do 195) i w ramieniu rywastygmina (od 27 do 362)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólne wrażenie kliniczne,</li> <li>Objawy behawioralne i funkcje motoryczne,</li> <li>Bezpieczeństwo (upadki i zdarzenia niepożądane)</li> </ul>
<p><b>Velayudhan 2017</b> <b>Źródło finansowania:</b> Brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd postępów w leczeniu otępienia z ciałami Lewy'ego (LBD), włączając potencjalne nowe terapie.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd bazy PubMed. Włączano badania od 2010 r. Pomnadtto przeszukano bazy Cochrane i Clinicaltrials.gov.</p> <p>Do przeglądu włączono dwie metaanalizy (Matsunaga 2015 – 17 RCT i Stinton 2015) dla leków donepezyl i rywastygmina.</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory cholinoesterazy, w tym donepezyl (5-10 mg/dzień) i rywastygmina (dawka zróżnicowana)</p> <p><b>Komparator:</b> PLC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 52 tyg. dla badań z donepezylem.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Dorośli pacjenci z otępieniem z ciałami Lewy'ego.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> Matsunaga 2015 (1798 pacjentów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy behawioralne i funkcje motoryczne,</li> <li>Ocena czynności codziennego życia (ADL) i ogólnego funkcjonowania</li> </ul>
<b>Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem</b>			
<p><b>Farlow 2017</b> <b>Źródło finansowania:</b> Elsevier Evidence-based Medicine Center.</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny aktualnych dowodów dotyczących korzyści i szkód stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych u osób dorosłych z otępieniem</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny baz PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov od 2010 do czerwca 2016 r.</p> <p>Do przeglądu włączono jedną wysokiej jakości metaanalizę oraz opublikowane i niepublikowane dane z 8 RCT i 12 dużych badań obserwacyjnych.</p> <p><b>Interwencja:</b> atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, olanzapina, kwetiapina (40–100mg/dzień), aripiprazol, zyprazydon, asenapina, iloperidon i paliperidon</p> <p><b>Komparator:</b> PLC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> nie podano</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Dorośle osoby z demencją i zaburzeniami zachowania</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> nie podano</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> kwetiapina: N=541 (5 RCT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwentarz neuropsychiatryczny, całkowity wynik</li> <li>Krótką skalę oceny psychiatrycznej, łączny wynik</li> <li>Ogólne wrażenie kliniczne</li> <li>Senność</li> <li>Urazy lub upadki</li> <li>Nieprawidłowy chód</li> <li>Obrzęk</li> <li>Infekcje dróg moczowych</li> <li>Zawał</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>Wolf 2017</b> <b>Źródło finansowania:</b> Wszystkie badania włączone do</p>	<p><b>Cel:</b> zbadanie, czy stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z demencją łączy się z pogorszeniem funkcji poznawczych</p> <p><b>Rodzaj badania:</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Dorośle osoby z objawami behawioralnymi i psychologicznymi w przebiegu demencji</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) – krótkie narzędzie przesiewowe do oceny otępień</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
przeglądu były sponsorowane Współpraca z AstraZeneca, Janssen-Cilag	Przeгляд baz MEDLINE, SCOPUS i CENTRAL (data przeglądu wrzesień 2014) i ClinicalStudyResults (data przeglądu 2008). W ramach przeglądu przeprowadzono metaanalizę oraz analizę metaregresji.  Do przeglądu włączono 10 RCT (13 ramion; 11 porównań)  <b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyczne, w tym: aripiprazol, chlorpromazyna, klozapina, flupentiksol, haloperidol, melperon, olanzapina, pimozyd, pipamperon, <b>kwetiapina</b> , rysperydon, sulpiryd, tiorydazyna, zyprazydon lub zuklopentyksol  <b>Komparator:</b> PLC  <b>Okres obserwacji:</b> co najmniej 1 tydzień	nie podano <b>Liczebność populacji:</b> N=1 585 (10 RCT) Wiek 80 (zakres 75-84) lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ang. ADAS-cog). – skala oceny poznawczej choroby Alzheimera</li> </ul>

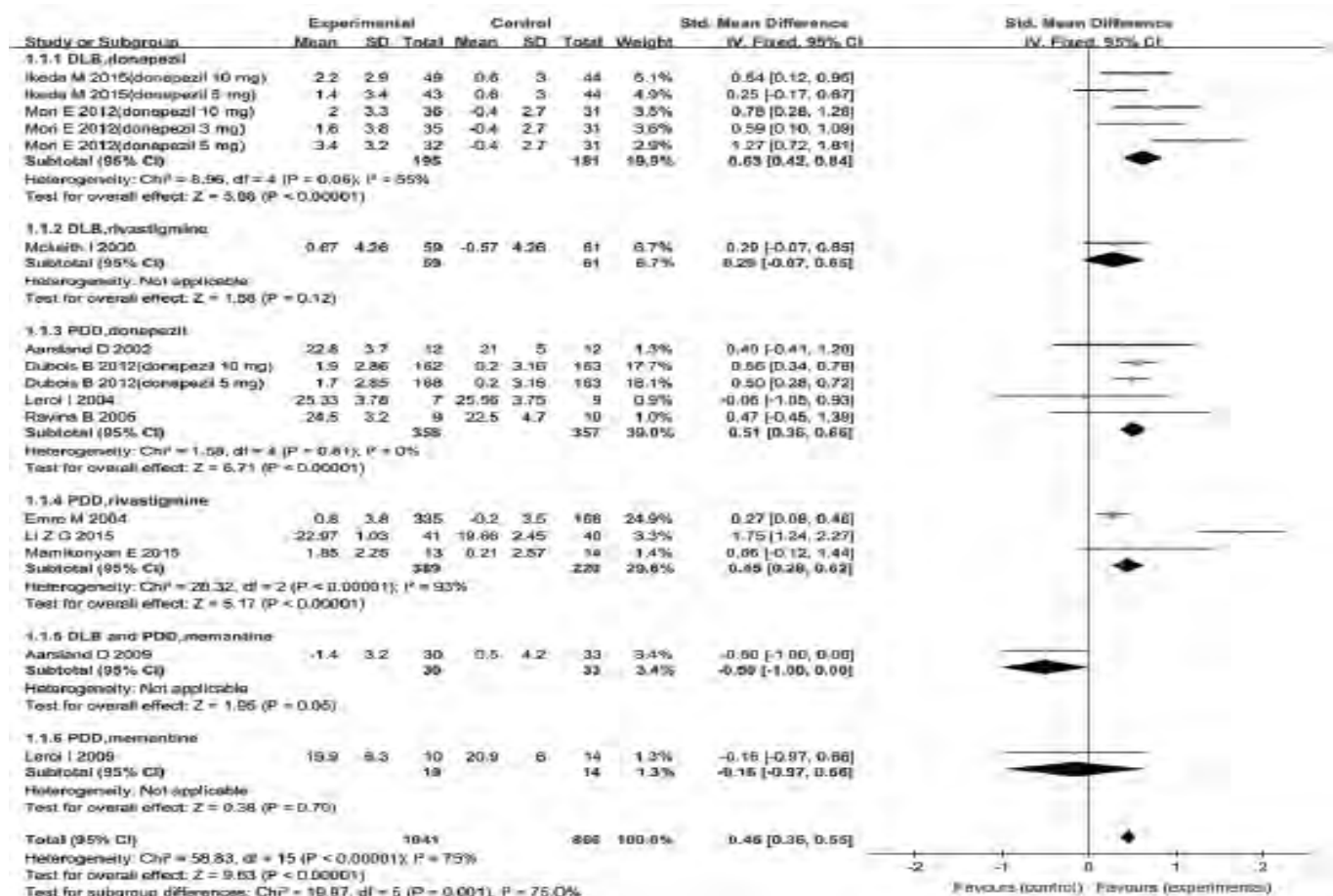
### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

##### Meng 2018

##### Ogólna funkcja poznawcza

W dwunastu badaniach oceniano funkcje poznawcze za pomocą skali Mini Mental State Examination (MMSE) i Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Standardowa średnia różnica u uczestników, którzy otrzymywali inhibitory cholinesterazy lub memantynę vs. placebo wynosiła 0,46 (95% CI: 0,36-0,55;  $P < 0,00001$ ), co sugeruje istotne korzyści. Wyniki w podgrupach kształtowały się następująco: dla donepezylu w DLB (SMD = 0,63; 95% CI: 0,42–0,84;  $P < 0,00001$ ) i w PDD (SMD = 0,51; 95% CI: 0,36-0,66;  $P < 0,00001$ ), dla rywastygminy w PDD (SMD = 0,45; 95% CI: 0,28–0,62;  $P < 0,00001$ ). W przypadku rywastygminy u pacjentów z DLB i memantyny u pacjentów z DLB lub PDD nie wykazano korzyści.



Rysunek 1. Metaanaliza wyników poznawczych

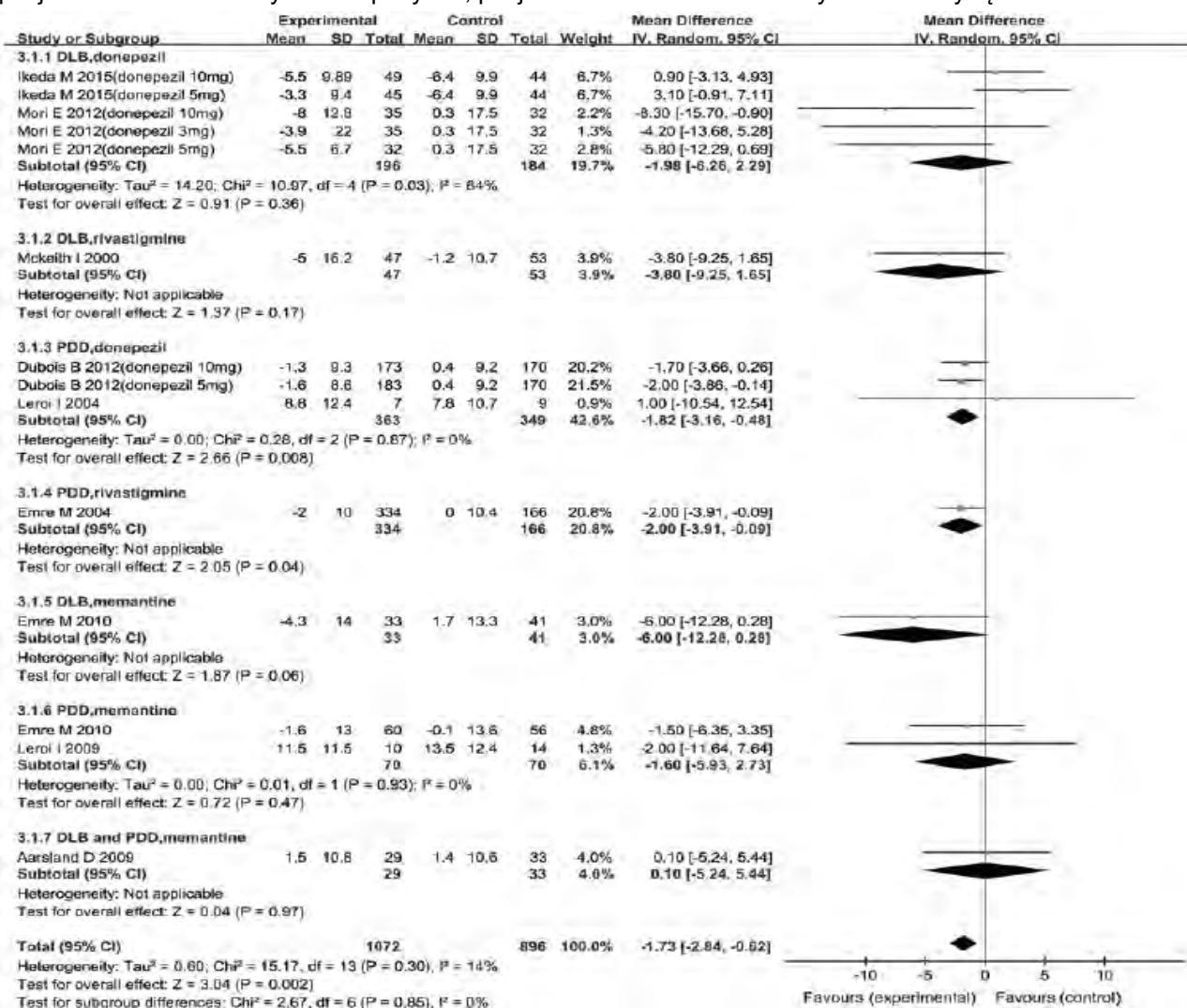
Metaanaliza wyników poznawczych określonych przez Mini - Mental State Examination i Montreal Cognitive Assessment dla różnych leków i dawek. Współczynnik ryzyka jest przedstawiony jako kwadraty, a poziome linie wskazują przedział ufności. Połączone wyniki dla wszystkich badań przedstawiono jako czarne diamenty. CI- przedział ufności; IV- odwrotna wariancja; SD- odchylenie standardowe; df- stopnie swobody; PDD- choroba Parkinsona z demencją; DLB- demencja z ciałami Lewy'ego.

### Domeny poznawcze

W siedmiu badaniach przedstawiono wyniki dla domeny poznawczej, domeny uwagi, szybkości przetwarzania i funkcji wykonawczych. Wyniki metaanalizy wykazały, że inhibitory cholinesterazy i memantyna przyniosły znaczące korzyści w porównaniu z placebo (MD = 1,19; 95% CI: 0,65-1,73; P < 0,0001). Ponadto w trzech badaniach przedstawiono wyniki dla domeny pamięci. Metaanaliza wykazała, że u pacjentów leczonych inhibitorami cholinesterazy osiągnięto znaczącą poprawę w porównaniu z placebo (MD = 0,24; 95% CI: 0,11-0,37; P = 0,0003). Ponadto w trzech badaniach badano funkcje przestrzenne u pacjentów. Wyniki wskazywały, że inhibitory cholinesterazy nie poprawiały funkcji wzrokowo-przestrzennej w porównaniu z placebo (MD = 0,13; 95% CI: -0,45-0,71; P = 0,65). W czterech badaniach przedstawiono wyniki dla domeny języka. Metaanaliza wykazała, że inhibitory cholinesterazy wywierają znaczący wpływ na pacjentów w porównaniu z placebo (MD = 1,44; 95% CI: 0,34–2,53; P = 0,01).

### Ogólne wrażenie kliniczne

W siedmiu badaniach przedstawiono wyniki dotyczące ogólnych wrażeń klinicznych w skali Clinician's Global Impression of Change (CGIC). Wykazano znaczącą poprawę u uczestników leczonych w porównaniu z placebo (RR = 1,29; 95% CI: 1,15-1,45; P < 0,0001). Ponadto w następujących podgrupach stwierdzono istotne korzyści w porównaniu z grupą placebo: pacjenci DLB leczeni donepezylem 3 mg (RR = 2,06; 95% CI: 1,18–3,60), donepezylem 5 mg (RR = 2,13; 95% CI: 1,22 -3,70) i donepezylem 10 mg (RR = 1,93; 95% CI: 1,08-3,43); oraz pacjenci z PDD leczeni rywastygminą (RR = 1,37; 95% CI: 1,05-1,79). Nie wykazano istotnych korzyści dla pacjentów z PDD leczonych donepezylem, pacjentów z PDD i DLB leczonych memantyną.



Rysunek 2. Metaanaliza objawów behawioralnych według 10-pozycyjnej skali inwentaryzacji neuropsychiatrycznej

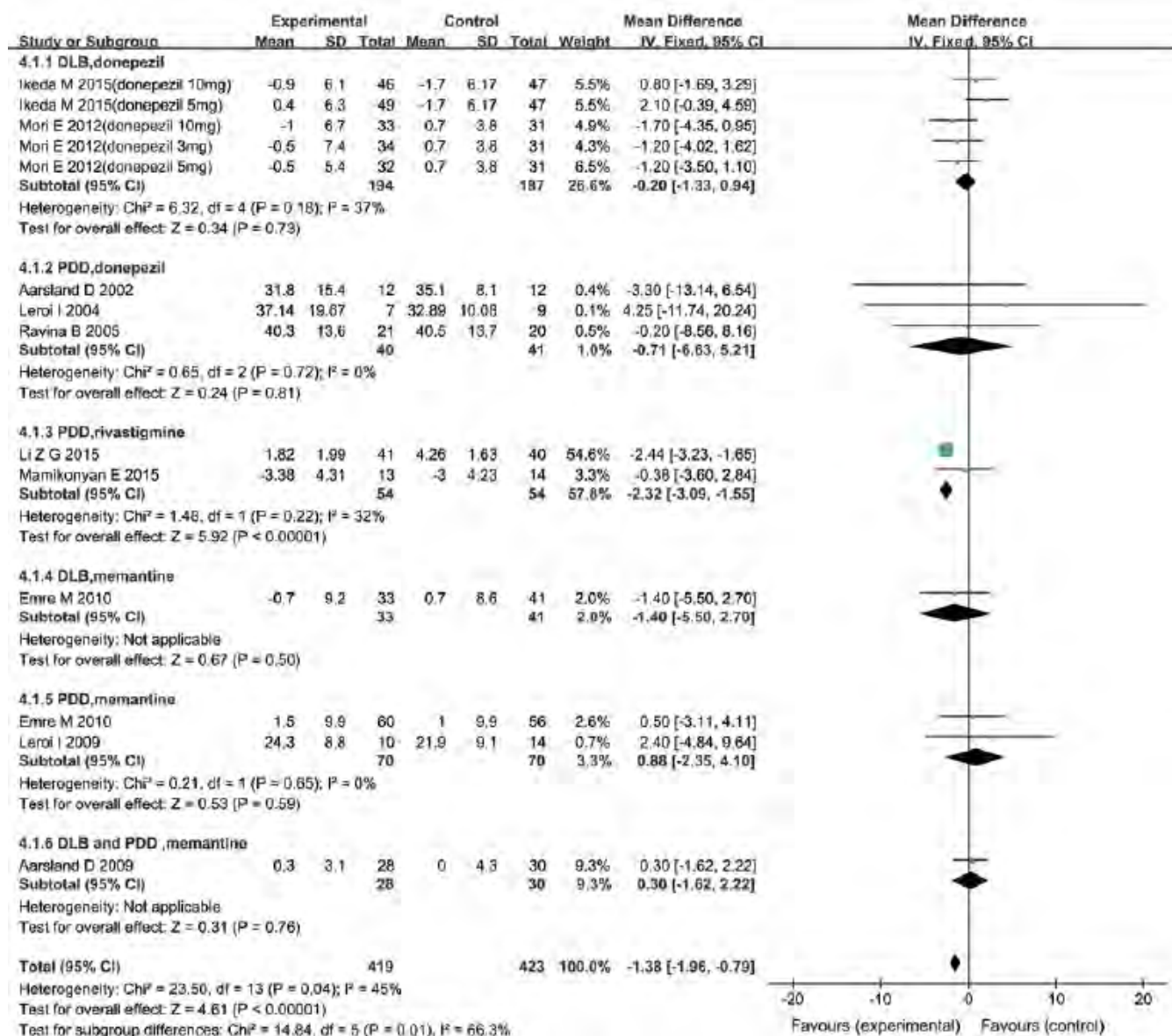
Współczynnik ryzyka jest przedstawiony jako kwadraty, poziome linie wskazują przedział ufności. Połączone wyniki dla wszystkich badań przedstawiono jako czarne diamenty. CI-przedział ufności; IV-odwrotna wariancja; SD-odchylenie standardowe; df-stopnie swobody; PDD-choroba Parkinsona z demencją; DLB- demencja z ciałami Lewy'ego.

### Objawy behawioralne

Metaanaliza inwentarza neuropsychiatrycznego (NPI-10) wykazała istotny wpływ na NPI wśród wszystkich badań [MD = -1,73; 95% CI: - (2,84–0,62); P = 0,002].

### Funkcje motoryczne

Łącznie w 10 badaniach oceniano funkcje motoryczne. W porównaniu z placebo pacjenci leczeni inhibitorami cholinesterazy i memantyną wykazywali poprawę funkcji motorycznych. Wyniki metaanalizy sugerują istotny wpływ leczenia w porównaniu z placebo [MD = -1,38; 95% CI: - (1,96-0,79); P <0,00001]. Jednak tylko rywastygmina u pacjentów z PDD wykazała znaczącą korzyść [MD = -2,32; 95% CI: - (3,09–1,55); P <0,00001], podczas gdy donepezyl u pacjentów z PDD lub DLB, rywastygmina u pacjentów z DLB i memantyna u pacjentów PDD i / lub DLB nie wpływały na poprawę funkcji motorycznych. Ponadto analiza podgrup wykazała, że różne dawki donepezilu także nie miały istotnego wpływu na poprawę funkcji motorycznych u pacjentów z DLB.



Rysunek 3. Metaanalizy funkcji motorycznych

Współczynnik ryzyka jest przedstawiony jako zielone kwadraty, a poziome linie wskazują przedział ufności. Połączone wyniki dla wszystkich badań przedstawiono jako czarne diamenty. CI- przedział ufności; IV- odwrotna wariancja; SD-odchylenie standardowe; df-stopnie swobody; PDD-choroba Parkinsona z demencją; DLB-demencja z ciałami Lewy'ego.



### Wnioski

Wyniki wskazały, iż inhibitory cholinesterazy miały korzystny wpływ na uwagę, szybkość przetwarzania, funkcje wykonawcze, pamięć i język, ale nie poprawiły poznawczo-przestrzennego poznania w porównaniu z placebo.

### Velayudhan 2017

Obecnie inhibitory cholinesterazy (ChEIs) są podstawową opcją leczenia dla LBD.

Metaanaliza obejmująca 17 RCT (1798 pacjentów) z 4 badaniami dla stosowania ChEIs w DLB [Matsunaga 2015] wykazała podobne wyniki do poprzednich metaanaliz, tj. donepezyl i rywastygmina były lepsze od placebo dla kilku punktów końcowych dot. skuteczności (poznanie, zaburzenia zachowania, czynności codziennego życia (ADL) i ocena ogólnego funkcjonowania) i nie pogarszały funkcji motorycznych.

Donepezyl w dawce 5 i 10 mg w 12-tyg. randomizowanym badaniu u pacjentów z DLB wykazał dobrą tolerancję; znaczącą ogólną, poznawczą i behawioralną poprawę oraz zmniejszał obciążenie opiekuna przy najwyższej dawce [Mori 2012].

W dłuższym, 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, w którym podawano donepezyl w dawce 5 mg / dobę u pacjentów z DLB wykazano, że lek był dobrze tolerowany i wywierał trwałe wpływy na funkcje poznawcze i objawy psychiczne do 52 tygodni [Ikeda 213].

### Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

### Farlow 2017

Dowody umiarkowanej jakości z RCT sugerują, że kwetiapina nie poprawia objawów behawioralnych i zwiększa ryzyko senności w porównaniu z placebo u dorosłych z demencją i zaburzeniami zachowania (Kurlan i in., 2007; Paleacu i in., 2008; Schneider i in., 2006; Tan i in., 2015; Tariot i in., 2006; Tariot i in., 2002; Zhong i in., 2007). Nie ma różnic w korzyściach i ryzyku stosowania między preparatami kwetiapiny o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu (danych nie pokazano) (De Deyn i in., 2012).

Tabela 3. Kwetiapina versus placebo u starszych osób z demencją i zaburzeniami behawioralnymi

Outcomes	Risk with intervention per 1000	Risk with comparator per 1000	Relative measure of association (95% confidence interval)	Number of participants (studies)	Quality (GRADE)	Comments
Neuropsychiatric Inventory, total score	NR	NR	MD -0.1 (-1.7;1.5) SMD 0.0 (-0.2;0.2)	428 (3 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002; Zhong et al., 2007)	Low	No difference
Brief Psychiatric Rating Scale, total score	NR	NR	MD -2.2 (-4.8;0.4) SMD -0.2 (-0.5;0.0)	215 (2 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference
Clinical Global Impression	NR	NR	MD -0.3 (-0.7;0.0) SMD -0.2 (-0.4;0.0)	541 (5 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002; Zhong et al., 2007)	Moderate	No difference
Somnolence	NR	NR	OR 5.88 (2.39, 14.47)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	Favors quetiapine
Injuries or falls	NR	NR	OR 0.86 (0.57, 1.29)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference
Abnormal gait	NR	NR	OR 1.98 (0.73, 5.39)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference
Edema	NR	NR	OR 1.51 (0.55, 4.19)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference
Urinary infection	NR	NR	OR 1.9 (0.95, 3.8)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference
Stroke	NR	NR	OR 1.13 (0.36, 3.56)	328 (4 RCTs) (Kurlan et al., 2007; Paleacu et al., 2008; Schneider et al., 2006; Tan et al., 2015; Tariot et al., 2006, 2002)	Low	No difference

Abbreviations: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD, mean difference; NR, not reported; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; SMD, standardized mean difference.  
Population: Older adults with dementia and behavioral disturbance  
Setting: Outpatient  
Intervention: Quetiapine (40-100 mg/day)  
Comparator: Placebo

### Wnioski autorów:

W trudnym do opanowania pobudzeniu u dorosłych z postępującą demencją, klinicyści mogą zalecać atypowe leki przeciwpsychotyczne z ciągłym monitorowaniem objawów behawioralnych, informowaniem pacjentów i ich rodzin lub opiekunów o znaczącym ryzyku działań niepożądanych i wyjściowym ryzyku ostrego zawału serca i pęknięcia kości. Przyszłe badania powinny rzucić światło na skuteczne i bezpieczne leczenie pobudzenia u poszczególnych pacjentów z otępieniem, chorobami współistniejącymi i podstawowym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności.

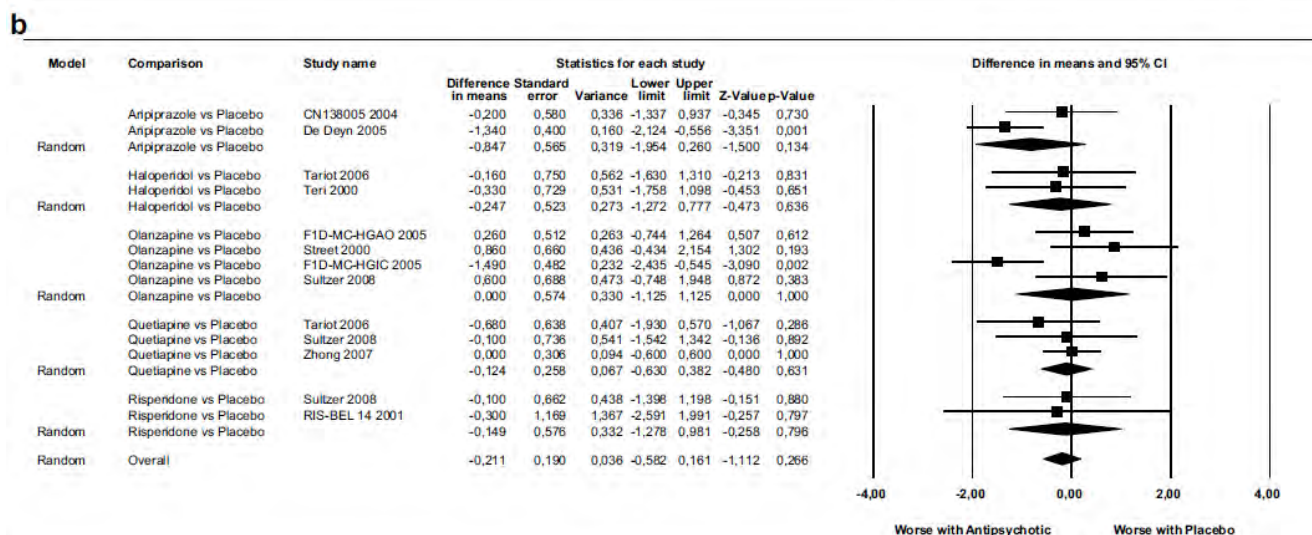
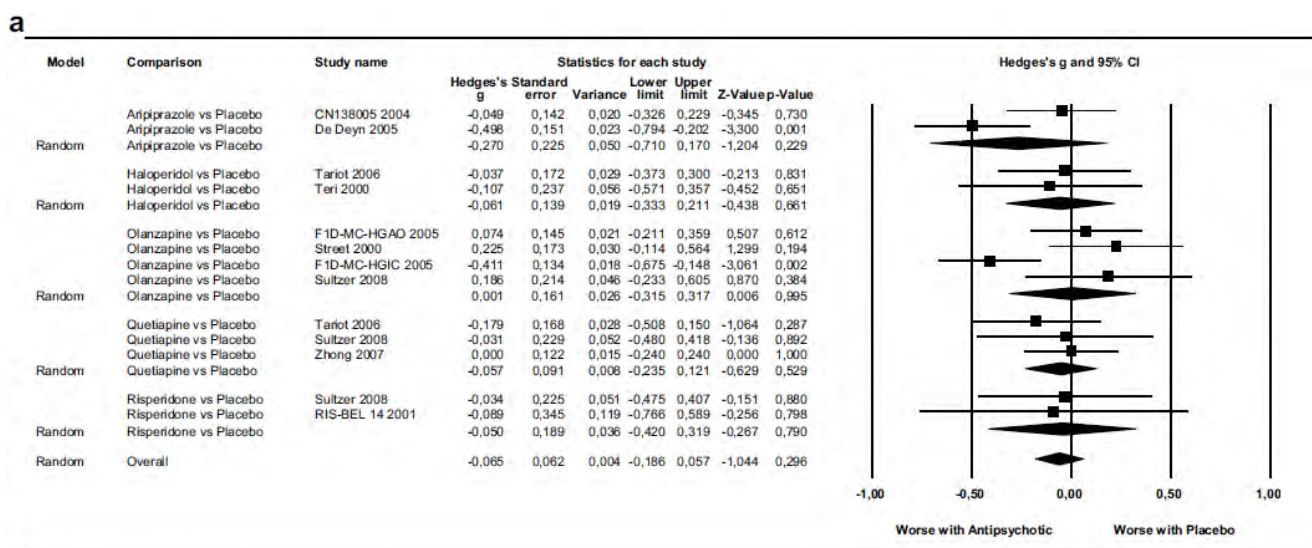
### Wolf 2017

W trzech badaniach (Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) z udziałem kwetiapiny nie wykazano istotnych różnic dla porównania z placebo. Test heterogeniczności nie był istotny (wartość Q = 0,76; df (Q) = 2,0; I<sup>2</sup> = 0; p = 0,69).

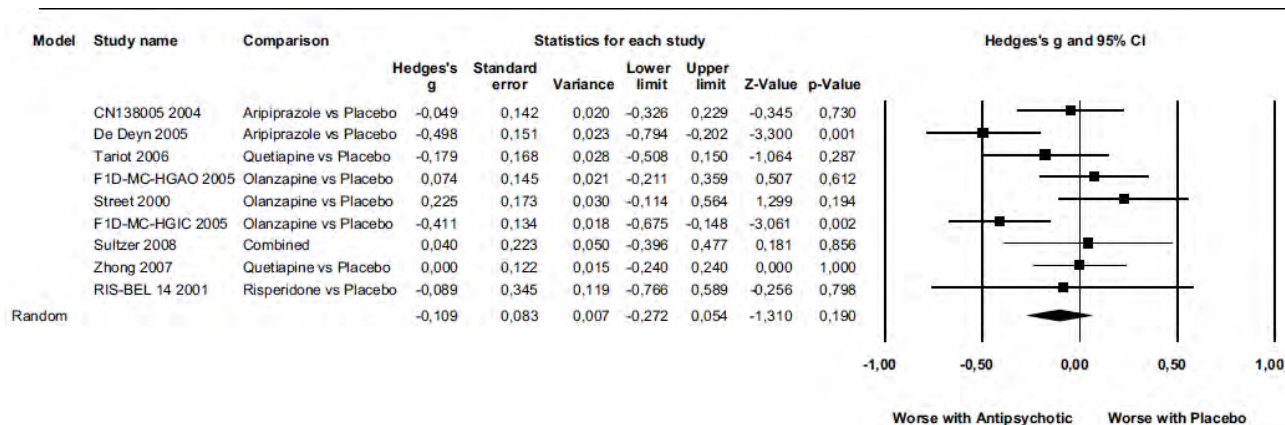
W ciągu 36 tygodni nastąpiła zmiana -2,67 punktów w MMSE u pacjentów leczonych SGA (olanzapina, kwetiapina, rysperydon) i -0,21 punktu u pacjentów otrzymujących placebo.

**Tabela 4. Badania z udziałem kwetiapiny włączone do metaanalizy**

Study name/ study protocol	First author and year of publication	Intervention substance	Daily dose in mg range (mean) [median]	Diagnosis	Setting	Blinding	MMSE at Baseline	MMSE mean change	Duration in weeks	Mean age in years (SD)	% of female par- ticipants	Data on cognitive course	Number of participants	Co-medica- tion
	Vigen 2011 [55]	Risperidone	(1.0)				15.7 (6.1)	-0.8					85	
		Quetiapine	(56.5)				14.9 (6.1)	-0.8					94	
		Placebo					14.7 (5.8)	-0.7					142	
5077 US-039	Tariot 2006 [49]	Quetiapine	[96.9]	AD	Nursing home Multicentre (USA)	Double blind	12.40 (5.09)	-1.58	10	81.92 (6.85)	72.5	MMSE	91	CHE inhibitors allowed
		Haloperidol	[1.9]				12.73 (5.60)	-1.06		83.55 (6.05)	67.0		94	
		Placebo					13.15 (5.44)	-0.9		83.93 (6.66)	79.8		99	
5077 US-046 (STAR)	Zhong 2007 [58]	Quetiapine	100-200	AD, VD	Nursing homes/ assisted living Multicentre (SA)	Double blind	5.2 (3.8)	0	10	83.2 (7.6)	75.5	MMSE	241	CHE inhibitors allowed



**Rysunek 4. Zbiorcza i grupowa analiza zmian oceny poznawczej mierzonej za pomocą skali MMSE dla porównania leków przeciwpsychotycznych i placebo**



**Rysunek 5. Zmiany w ocenie poznawczej mierzone za pomocą MMSE. Analiza zbiorcza leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w porównaniu z placebo**

#### Wnioski autorów:

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem nie miało statystycznie ani klinicznie istotnego wpływu na funkcje poznawcze w metaanalizie. Ciężkość otępienia lub czas trwania leczenia mogą mieć wpływ na pogorszenie funkcji poznawczych; wyniki te zależą jednak tylko od dwóch badań i muszą być uważnie interpretowane. Pożądanymi byłyby dalsze badania, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym otępieniem. Inne działania niepożądane, takie jak upadki lub CVAE (niekorzystne dla naczyń mózgowych działania niepożądane), można uznać za bardziej groźne. Ponieważ dostępnych jest tylko kilka innych strategii leczenia farmakologicznego BPSD (objawy behawioralne i psychologiczne w demencji), leki przeciwpsychotyczne należy podawać tylko po dokładnej ocenie stanu indywidualnego pacjenta i intensywnym monitorowaniu działań niepożądanych.

### 3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

##### Meng 2018

##### Upadki

Znaczna liczba pacjentów doświadcza upadków jako powikłanie PDD, w pięciu z włączonych badań odnaleziono informację o ilości upadków. Metaanaliza wykazała, że inhibitory cholinesterazy i memantyna nie zmniejszają znacząco liczby upadków w porównaniu z placebo (RR = 0,74; 95% CI: 0,51–1,08; P = 0,12), co wskazuje, że ww. leczenie nie zapobiega upadkom.

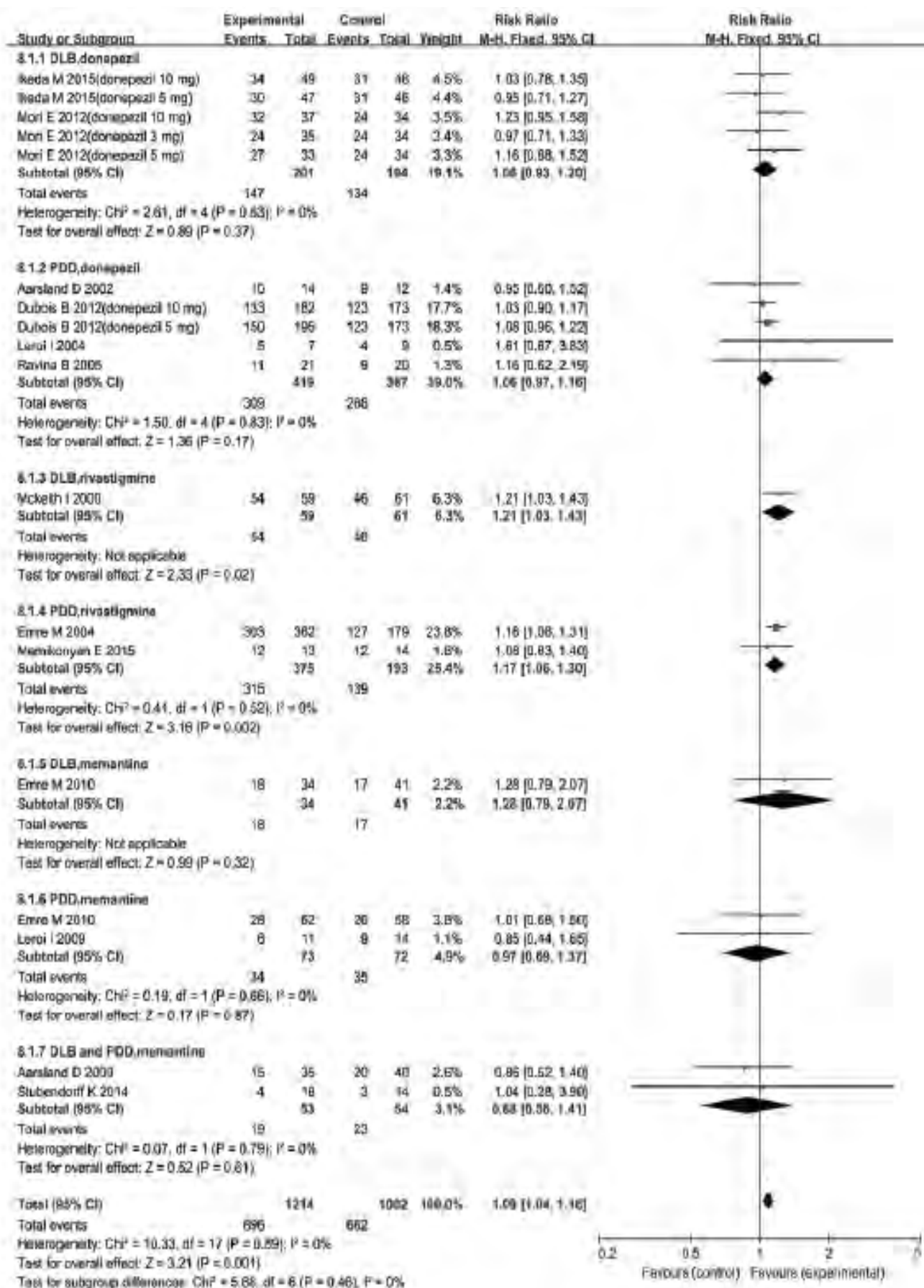
##### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane opisano w 13 badaniach. Powszechne działania niepożądane miały charakter cholinergiczny (nudności, wymioty), nasilenie choroby Parkinsona i objawy psychiczne (drżenie, upadek, senność, bezsenność, omamy), zakażenie dróg moczowych i zakażenie dróg oddechowych; jednak większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło w grupach leczonych w porównaniu z grupą placebo (RR = 1,09; 95% CI: 1,04–1,16; P = 0,001). Jednak wśród podgrup tylko grupa pacjentów leczonych rywastygminą doświadczyła znacznie więcej zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą placebo (RR = 1,18; 95% CI: 1,08–1,29; P = 0,0001). Donepezyl i memantyna nie powodowały wzrostu ilości działań niepożądanych w porównaniu z placebo.

##### Wnioski

Inhibitory cholinesterazy i memantyna nie zmniejszyły znacząco prawdopodobieństwa upadku. W porównaniu z placebo, więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory cholinesterazy i memantyny niż w grupie placebo. Jednak analiza podgrup wykazała, że tylko w grupie pacjentów leczonych rywastygminą wystąpiło znacznie więcej zdarzeń niepożądanych niż w grupie placebo, podczas gdy donepezyl i memantyna nie powodowały żadnych istotnych działań niepożądanych w porównaniu do placebo.





Rysunek 6. Metaanaliza zdarzeń niepożądanych



Współczynnik ryzyka jest przedstawiony jako kwadraty, a poziome linie wskazują przedział ufności. Połączone wyniki dla wszystkich badań przedstawiono jako czarne diamenty. CI-przedział ufności; M - H, Mantel - Haentzel; df- stopnie swobody; PDD-choroba Parkinsona z demencją; DLB-demencja z ciałami Lewy'ego.

### Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

Badania obserwacyjne dostarczyły dowodów niskiej jakości, że aripiprazol, rysperydon, kwetiapina i olanzapina są związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem ostrego zawału mięśnia sercowego; rysperydon i olanzapina wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem złamania biodra; a kwetiapina wiąże się z mniejszym ryzykiem śmiertelności w porównaniu z leczeniem bez leków przeciwpsychotycznych (Huybrechts i in., 2012; Jalbert i in., 2011; Jalbert i in., 2010; Lin i in., 2014).

**Tabela 5. Bezpieczeństwo atypowych leków przeciwpsychotycznych**

Outcomes Comparisons	Adjusted relative measure of association, 95% CI	Patients, reference to observational studies	Quality (GRADE)	Comments
<b>Atypical antipsychotics versus no antipsychotics</b>				
First in life hip fracture among new users	OR 1.36 (0.95;1.94)	69,027 ((Jalbert et al., 2010))	Low	No difference
First in life hip fracture among prevalent users	OR 1.33 (1.08;1.63)	69,027 ((Jalbert et al., 2010))	Low	Favors antipsychotics no
Acute myocardial infarction, NR	OR 2.74 (2.49;3.02)	56,910 (Lin et al., 2014)	Low	Favors antipsychotics no
<b>Aripiprazole versus no antipsychotics</b>				
Acute myocardial infarction, NR	OR 2.36 (1.19;4.66)	56,910 (Lin et al., 2014)	Low	Favors no aripiprazole
Non-cancer mortality, 180 days	HR 0.95 (0.78;1.15)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
CVD mortality, 180 days	HR 0.92 (0.69;1.22)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
Cerebrovascular mortality, 180 days	HR 0.43 (0.18;1.06)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
Respiratory mortality, 180 days	HR 1.36 (0.90;2.07)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
<b>Risperidone versus no antipsychotics</b>				
Acute myocardial infarction, NR	OR 2.52 (2.20;2.87)	56,910 (Lin et al., 2014)	Low	Favors no risperidone
First in life hip fracture, NR	OR 1.35 (1.07;1.70)	69,027 (Jalbert et al., 2010)	Low	Favors no risperidone
Incident diabetes, NR	OR 1.11 (0.86;1.43)	29,203 (Jalbert et al., 2011)	Low	No difference
<b>Olanzapine versus no antipsychotics</b>				
Acute myocardial infarction, NR	OR 2.55 (1.81;3.60)	56,910 (Lin et al., 2014)	Low	Favors no olanzapine
First in life hip fracture, NR	OR 1.41 (1.08;1.84)	69,027 (Jalbert et al., 2010)	Low	Favors no olanzapine
Incident diabetes, NR	OR 1.07 (0.79;1.44)	29,203 (Jalbert et al., 2011)	Low	No difference
Non-cancer mortality, 180 days	HR 1.01 (0.95;1.08)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
CVD mortality, 180 days	HR 1.00 (0.92;1.09)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
Cerebrovascular mortality, 180 days	HR 0.83 (0.68;1.01)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
Respiratory mortality, 180 days	HR 1.00 (0.85;1.17)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	No difference
<b>Quetiapine versus no antipsychotics</b>				
Acute myocardial infarction, NR	OR 2.62 (2.29;2.99)	56,910 (Lin et al., 2014)	Low	Favors no quetiapine
First in life hip fracture, NR	OR 1.30 (0.86;1.96)	69,027 (Jalbert et al., 2010)	Low	No difference
Incident diabetes, NR	OR 0.53 (0.26;1.08)	29,203 (Jalbert et al., 2011)	Low	No difference
Non-cancer mortality, 180 days	HR 0.83 (0.77;0.89)	75,445 (Huybrechts et al., 2012)	Low	Favors quetiapine

Badania obserwacyjne sugerują brak różnic w śmiertelności z ogółu przyczyn wśród atypowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu z olanzapiną (Azoulay et al., 2011; Chatterjee i in., 2012; Kales i in., 2012; Langballe i in., 2014; Liperoti i in., 2009; Vasilyeva i in., 2013; Wang i in., 2015).

**Tabela 6. Porównanie bezpieczeństwa atypowych leków przeciwpsychotycznych**

Outcomes Comparisons	Adjusted relative measure of association, 95% CI	Patients, reference to observational studies	Quality (GRADE)	Comments
Clozapine versus risperidone All-cause mortality, 6 months	HR 0.94 (0.49;1.79)	9279 (Liperoti et al., 2009)	Low	No difference
Olanzapine versus risperidone All-cause mortality, 6 months	HR 0.95 (0.80;1.12)	9279 (Liperoti et al., 2009)	Low	No difference
All-cause mortality, 180-365 days	HR 0.9 (0.4;1.7)	26,940 (Langballe et al., 2014)	Low	No difference
All-cause mortality, 730-2400 days	HR 1.0 (0.7;1.4)	26,940 (Langballe et al., 2014)	Low	No difference
All-cause mortality, 12 months	HR 1 (0.90;1.12)	33,604 (Kales et al., 2012)	Low	No difference
Quetiapine versus risperidone All-cause mortality, 6 months	HR 1.05 (0.80;1.39)	9279 (Liperoti et al., 2009)	Low	No difference
All-cause mortality, 180-365 days	HR 0.6 (0.3;1.3)	26,940 (Langballe et al., 2014)	Low	No difference
All-cause mortality, 730-2400 days	HR 1.4 (1.0;1.9)	26,940 (Langballe et al., 2014)	Low	Favors risperidone
All-cause mortality, 12 months	HR 0.74 (0.68;0.81)	33,604 (Kales et al., 2012)	Low	Favors quetiapine
Risperidone versus olanzapine Cerebrovascular adverse events, 8 years	HR 1.05 (0.95, 1.16)	12,145 (Chatterjee et al., 2012)	Low	No difference
Quetiapine versus olanzapine Cerebrovascular adverse events, 8 years	HR 0.88 (0.78, 0.99)	12,145 (Chatterjee et al., 2012)	Low	Favors quetiapine
Atypical versus conventional antipsychotics All-cause mortality, 6 months	HR 0.79 (0.7;0.85)	9279	Low	Favors atypical antipsychotics
Stroke (hospitalized), 10 years	OR 1.67 (1.21;2.30)	7460 (Wang et al., 2015)	Low	Favors conventional antipsychotics
Breast cancer, 5.3 years	RR 0.81 (0.63, 1.05)	106,372 (Azoulay et al., 2011)	Low	No difference
Risperidone versus conventional antipsychotics Extrapyramidal symptoms, 180 days	HR 0.65 (0.45;0.94)	8885 (Vasilyeva et al., 2013)	Low	Favors risperidone
Extrapyramidal symptoms, 360 days	HR 0.75 (0.54;1.05)	8885 (Vasilyeva et al., 2013)	Low	No difference
Breast cancer, 5.3 years	RR 0.86 (0.60, 1.25)	106,372 (Azoulay et al., 2011)	Low	No difference

Abbreviations: CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, relative risk.  
Population: Adults with indications for atypical antipsychotics  
Setting: Any  
Intervention: Atypical antipsychotics  
Comparator: Different atypical antipsychotics

## 3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

### Ograniczenia badań włączonych do opracowania

- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach,
- W wielu badaniach populacja niezgodna z wnioskowaną (szersza lub węższa).
- W badaniach stosowano różne dawki analizowanych leków lub nie podawano informacji o dawkowaniu.

## 4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Meng 2018</b>	Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. <i>Exp Ther Med</i> 2019 March;17(3):1611-24 .
<b>Velayudhan 2017</b>	Velayudhan L. New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> 2017;17(9):
<b>Farlow 2017</b>	Farlow MR. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia . <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2017;27(3):217-31.
<b>Wolf 2017</b>	Wolf A, Pajonk F-G, ORCID: <a href="http://.">http://.</a> Do antipsychotics lead to cognitive impairment in dementia? A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> 2017;267(3):187-98.
Wytyczne kliniczne	
<b>APA 2016</b>	Reus VI, Fochtmann LJ, Eyer AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, Lopez OL, Mahoney J, Pasic J, Tan ZS, Wills CD, Rhoads R, Yager J. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. <i>Am J Psychiatry</i> . 2016 May 1;173(5):543-6. <a href="https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807">https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807</a> [dostęp: 30.05.2019 r.]
<b>BAP 2017</b>	O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, Mittler P, Passmore P, Ritchie C, Robinson L, Sampson EL, Taylor JP, Thomas A, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. <i>J Psychopharmacol</i> . 2017 Feb;31(2):147-168.
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults. NICE guideline. Published: 19 July 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061">https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061</a> [dostęp: 30.05.2019 r.]
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline. Published: 20 June 2018. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/resources/dementia-assessment-management-and-support-for-people-living-with-dementia-and-their-carers-pdf-1837760199109">https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/resources/dementia-assessment-management-and-support-for-people-living-with-dementia-and-their-carers-pdf-1837760199109</a> [dostęp: 31.05.2019 r.]
<b>PTMR 2018</b>	Parnowski, Tadeusz, Agnieszka Borzym, Katarzyna Broczek, Agnieszka Mastalerz-Migas, and Tomasz Szafranski. 2018. "Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych z otępieniem dla lekarzy POZ". <i>Lekarz POZ</i> 4 (4): 239-262. <a href="https://www.termedia.pl/Journal/-98/pdf-33976-10?filename=rekomendacje%20leczenia.pdf">https://www.termedia.pl/Journal/-98/pdf-33976-10?filename=rekomendacje%20leczenia.pdf</a> [dostęp: 30.05.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 215/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 215/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną donepezylum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rywastygminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną kwetiapinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.
<b>Opracowanie AOTMiT Nr: BOR.434.18.2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w wybranych wskazaniach pozarejestryjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nr: BOR.434.18.2016. Warszawa, czerwiec 2016.

## 5. Załączniki

### 5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania otępienie z ciałami Lewy'ego (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)

Search	Query	Items found
#2	Search (((rivastigmine) OR Donepezil)) AND (((("Dementia"[Mesh] OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) AND (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh])) Filters: Publication date from 2017/01/01	6
#1	Search (((rivastigmine) OR Donepezil)) AND (((("Dementia"[Mesh] OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) AND (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh]))	181

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla wskazania otępienie z ciałami Lewy'ego (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp diffuse Lewy body disease/	7954
2	Lewy.af.	17240
3	Body.af.	1667252
4	2 and 3	15094
5	1 or 4	15094
6	exp dementia/	319949
7	Dementia.af.	181266
8	Dementias.af.	8416
9	Amentia.af.	28
10	Amentias.af.	0
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	346890
12	5 and 11	12148
13	rivastigmine.af.	7149
14	Donepezil.af.	12458
15	13 or 14	14888
16	12 and 15	893
17	limit 16 to yr="2017"	40

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla wskazania otępienie z ciałami Lewy'ego (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees	72
2	Lewy and Body (Word variations have been searched)	301
3	1 or 2	301
4	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	5181
5	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	11461
6	4 or 5	13414
7	rivastigmine or Donepezil (Word variations have been searched)	2019
8	3 and 6 and 7 Publication Year from 2017	44



**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

Search	Query	Items found
#1	Search (((((((((((((Parkinson's OR Parkinson)) AND Disease)) OR Parkinsonism) OR ((Agitans) AND Paralysis))) OR "Parkinson Disease"[Mesh])) AND Donepezil) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias))) Filters: Publication date from 2017/01/01	11

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla wskazania: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

# ▲	Searches	Results
1	exp dementia/	319949
2	Dementia.af.	181266
3	Dementias.af.	8416
4	Amentia.af.	28
5	Amentias.af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	346890
7	Donepezil.af.	12458
8	exp Parkinson disease/	135547
9	Parkinson's.af.	129403
10	Parkinson.af.	151033
11	9 or 10	175673
12	Disease.af.	7183904
13	11 and 12	166365
14	Parkinsonism.af.	32254
15	Paralysis.af.	90131
16	Agitans.af.	90
17	15 and 16	88
18	8 or 13 or 14 or 17	180747
19	6 and 7 and 18	1302
20	limit 19 to yr="2017"	64

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla wskazania: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	5181
2	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	11461
3	1 or 2	13414
4	Donepezil (Word variations have been searched)	1537
5	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	3670
6	Parkinson's or Parkinson (Word variations have been searched)	8861
7	Disease (Word variations have been searched)	333384
8	6 and 7	8654
9	Parkinsonism (Word variations have been searched)	1197
10	Paralysis and Agitans (Word variations have been searched)	10
11	5 or 8 or 9 or 10	9218
12	3 and 4 and 11 Publication Year from 2017	62

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

Search	Query	Items found
#1	Search ((Search ((quetiapine) AND (((((Diagnosis) AND Psychiatric)) OR (((Disorder) OR Disorders)) AND ((Behavior) OR Mental))) OR "Mental Disorders"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias))) Filters: Publication date from 2017/01/01	0

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla wskazania: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

# ▲	Searches	Results
1	exp dementia/	319949
2	Dementia.af.	181266
3	Dementias.af.	8416
4	Amentia.af.	28
5	Amentias.af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	346890
7	quetiapine.af.	22733
8	exp mental disease/	1829222
9	Disorder.af.	1566941
10	Disorders.af.	1023562
11	9 or 10	2204377
12	Mental.af.	833423
13	Behavior.af.	1284110
14	12 or 13	1952390
15	11 and 14	505385
16	Diagnosis.af.	4230834
17	Psychiatric.af.	315358
18	16 and 17	91866
19	8 or 15 or 18	1925789
20	6 and 7 and 19	2595
21	limit 20 to yr="2017"	143

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla wskazania: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2019)**

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	5181
2	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	11461
3	1 or 2	13414
4	MeSH descriptor: [Mental Disorders] explode all trees	64288
5	Disorder or Disorders (Word variations have been searched)	133274
6	Mental or Behavior (Word variations have been searched)	109633
7	5 and 6	36014
8	Diagnosis and Psychiatric (Word variations have been searched)	6816
9	4 or 7 or 8	83879
10	quetiapine (Word variations have been searched)	1822
11	3 and 9 and 10 Publication Year from 2017	57