

USO DI ANTIPSICOTICI NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA

Premessa

Il termine demenza indica una malattia del SNC che si caratterizza per il progressivo deterioramento delle funzioni cognitive della persona che ne è affetta. Esistono alcuni sottotipi di demenza, i principali sono il morbo di Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza con corpi di Lewy (DLB), la demenza fronto-temporale e altri tipi di demenza meno frequenti.

Sebbene le demenze siano caratterizzate principalmente da difficoltà di tipo cognitivo, è frequente la presenza di sintomi psichici, quali allucinazioni, deliri, apatia, irritabilità, aggressività, disibinizione comportamentale, tristezza, insonnia, che contribuiscono pesantemente alle difficoltà sperimentate sia dai pazienti che dalle persone che di loro si prendono cura.

Tale sintomatologia è osservabile in più del 90% delle persone affette da Alzheimer ed in generale è più frequente nelle persone affette da demenza che nella popolazione generale¹. Essi possono essere temporanei o persistenti ed, in genere, vengono trattati con terapia farmacologica.

L'uso di antipsicotici deve tener conto della valutazione comparativa dei benefici, intesi come remissione parziale o totale dei sintomi neuropsichiatrici, e dei potenziali rischi, consistenti in eventi avversi anche molto seri. In particolare molti di questi farmaci, soprattutto a causa delle loro proprietà anticolinergiche, possono causare stato confusionale e peggiorare le capacità cognitive; inoltre, nelle persone affette da morbo di Alzheimer, l'uso di antipsicotici è associato ad un più accelerato declino delle funzioni cognitive^{2,3}.

La letteratura internazionale testimonia dell'uso inappropriato di antipsicotici in persone affette da demenza. I motivi più frequenti di uso non appropriato di questi farmaci in questo contesto clinico, sono la prescrizione inappropriata (ad esempio per trattare i sintomi depressivi), in assenza di una documentata ragione che ne giustifichi l'uso; due o più antipsicotici prescritti contemporaneamente; dosaggi troppo alti e per periodi troppo lunghi senza controlli periodici che permettano di aggiustare il dosaggio del farmaco⁴.

Pertanto prima di iniziare un trattamento con antipsicotici in questi pazienti è necessaria un' accurata valutazione dei rischi-benefici.

Di seguito, in tabella viene riportata una nota di Allerta preparata dal Comitato sulla sicurezza dei Farmaci prodotto, già nel marzo del 2004, dall' Agenzia Regolatrice Inglese sui Farmaci⁵.

Nota di allerta relativa ai rischi benefici dell'uso di antipsicotici in pazienti affetti da demenza

- Il risperidone e l'olanzapina non devono essere utilizzati per il trattamento dei sintomi comportamentali della demenza;
- L'uso del risperidone per il trattamento di sintomi psicotici acuti in pazienti anziani con demenza deve essere limitato a trattamento breve e prescritto da uno specialista (l'olanzapina non è un farmaco da utilizzare per il trattamento in acuto)
- Coloro che prescrivono questi farmaci devono considerare attentamente il rischio di eventi cerebrovascolari prima di decidere di somministrarli a pazienti con storia pregressa di ictus o di altre patologie cerebrovascolari incluse l'ipertensione, il diabete, la fibrillazione atriale e l'essere fumatori;
- Deve essere rivista e rivalutata la terapia con antipsicotici atipici in tutti i pazienti con demenza trattati con questi farmaci. Molti di loro potrebbero essere trattati senza l'ausilio di farmaci.

Analogamente l'AIFA in un Comunicato del 21/07/2005 (derivato dalla discussione che si era svolta a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità il 19/3/2004 in merito alle note informative relative agli antipsicotici atipici quando utilizzati nei disturbi comportamentali e psicotici dei pazienti con demenza (BPSD)), ha dato indicazioni analoghe, che qui di seguito riportiamo.

Per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, viene individuato il seguente percorso clinico per giungere alla prescrizione degli antipsicotici nella demenza:

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare, infatti il trattamento va riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.);
2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace;
3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto;
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1/3 mesi e poi tentare di sospendere gradualmente il farmaco; Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente;
6. Alla luce della specifica dichiarazione dell'EMA, evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine;
7. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare;
8. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia degli antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati, con specifica scheda di segnalazione e al Responsabile della Farmacovigilanza della propria struttura (D. L.vo 95/2003).

Sempre nel comunicato del 25/7/2005 è stato disposto dall'AIFA un programma di farmacovigilanza attiva, che viene qui riportato:

Le disposizioni qui di seguito riportate riguardano sia gli antipsicotici di prima generazione sia quelli di seconda generazione (categoria ATC N05A).

- 1) Qualora un medico dei Centri Specialistici identificati dalle Regioni come esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza, sotto la propria e diretta responsabilità ritenga imprescindibile un trattamento con antipsicotici, dovrà compilare la scheda di inizio trattamento e, ai successivi controlli, la scheda di monitoraggio (riportata in allegato) per una valutazione prospettica del profilo di beneficio/rischio di tali farmaci, in pazienti affetti da disturbi psicotici e con demenza.
- 2) L'AIFA istituisce un data-base dei trattati con demenza assuntori di farmaci antipsicotici, sulla base delle schede di monitoraggio compilate dai suddetti Centri Specialistici.
- 3) Le visite di monitoraggio devono avere usualmente cadenza bimestrale. Pertanto, la dispensazione degli antipsicotici usualmente non deve superare i 60 giorni di terapia, in base alle disposizioni adottate dalle Regioni.
- 4) Copia delle schede dovrà essere trasmessa alla Farmacia del Presidio Ospedaliero di riferimento, che le trasmette trimestralmente all'AIFA e alla Regione di competenza (con successiva comunicazione saranno definite sia la metodologia che il programma di trasmissione dei dati alla scrivente Agenzia Italiana del Farmaco). Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici ed ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.
- 5) In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di [Farmacovigilanza](#).

Tali disposizioni dell'AIFA sono state recepite dalla Regione Lazio per cui **solo i centri specialistici (già U.V.A.) identificati dalla Regione stessa sono autorizzati alla prescrizione ed erogazione dei farmaci suddetti** per l'intero periodo di terapia che si ritiene necessario.

SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI

Metodi e risultati della ricerca bibliografica

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata seguendo i seguenti passi:

1. Ricerca e selezione delle linee guida esistenti sull'argomento, attraverso una ricerca sulle principali banche dati elettroniche e su siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative, e delle principali società scientifiche;

2. Ricerca e selezione di revisioni sistematiche di studi sperimentali (RS) sulla valutazione di efficacia dei trattamenti pubblicati dopo la più recente LG, identificata sulla base dei quesiti clinici posti dal gruppo di esperti;

3. Identificazione di studi randomizzati controllati (RCT) e studi controllati (CCT) per i quesiti clinici non adeguatamente trattati nelle RS selezionate;

La Strategia di ricerca ha portato all'identificazione di sei Linee Guida⁶⁻¹¹, di cui, cinque⁶⁻¹⁰ presentano almeno due dei requisiti propri di una linea guida basata sulle prove scientifiche (i.e. composizione multidisciplinare del panel e revisione sistematica della letteratura).

Tra queste linee guida di buona qualità, la NICE⁸ è risultata la più esaustiva oltre che la più aggiornata, per cui di seguito ne vengono riassunti i risultati e le principali raccomandazioni.

La valutazione della qualità delle prove è stata condotta utilizzando il metodo GRADE (ref).

Efficacia

(1) Antipsicotici tipici

La Linea Guida NICE⁸ riassume i risultati di una revisione sistematica Cochrane¹² che considerava l'efficacia dell'aloiperidolo per il controllo dell'agitazione in pazienti affetti da demenza.

(2) Antipsicotici atipici

La stessa linea guida, include 11 studi controllati randomizzati, condotti su un totale di 3.741 partecipanti, che soddisfacevano i necessari criteri di inclusione.

Gli antipsicotici considerati sono:

Aripirazolo vs. Placebo, 2 studi¹³⁻¹⁴, 464 partecipanti

Olanzapina vs placebo, 5 studi¹⁵⁻¹⁹, 1598 partecipanti

Quetiapina vs placebo, 2 studi²⁰⁻²¹, 252 partecipanti

Risperidone vs placebo, 5 studi²²⁻²⁶, 1905 partecipanti

Le principali misure di esito considerate sono (1) sintomi neuropsichiatrici, (2) sintomi psicotici, (3) comportamento aggressivo/agitazione.

Sintesi delle prove disponibili

- Nelle persone affette da morbo di Alzheimer o da demenza vascolare vi sono prove di qualità da moderata ad alta che, in confronto con il placebo, gli antipsicotici atipici (aripirazolo 15 mg/giorno per 10 settimane, l'olanzapina da 2.5 a 10 mg/giorno per 6-10 settimane, la quetiapina da 50 a 100mg/giorno per 26 settimane, il risperidone da 0.5 a 2mg/giorno per 10 - 13 settimane) sono moderatamente efficaci nel ridurre i sintomi neuropsichiatrici, misurati con le scale NPI (Neuropsychiatric Inventory) o BEHAVE-AD (Behavioral pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale). Tuttavia solo l'aripirazolo ed il risperidone hanno fornito risultati statisticamente significativi.
- Non vi sono prove sufficienti per stabilire l'efficacia dei farmaci in studio rispetto ai sintomi psicotici, il comportamento aggressivo o l'agitazione, eccetto che per il risperidone che sembra ridurre l'aggressività.
- Gli antipsicotici tipici sembrano avere effetti simili.

Purtroppo non vi sono studi clinici randomizzati con confronti diretti tra tipici ed atipici.

- Per quanto attiene agli antipsicotici atipici considerati, è stata condotta un'analisi di sottogruppo considerando solo i pazienti con sintomi psicotici significativi. L'unico risultato che raggiungeva la significatività statistica è nel confronto tra risperidone e placebo per quanto attiene al controllo dei sintomi psicotici ed era in favore del risperidone. Tutti gli altri confronti non raggiungevano mai la significatività statistica.
- Un ulteriore studio²⁷ ha confrontato l'antipsicotico atipico olanzapina con la benzodiazepina lorazepam per il controllo di sintomi non cognitivi in pazienti affetti da demenza che presentano comportamenti significativamente pericolosi per se stessi e per gli altri. Lo studio, che includeva 339 partecipanti, considerava gli effetti dei farmaci dopo 24 ore dalla loro somministrazione per via iniettiva ed è stato giudicato essere di qualità moderata. I risultati, da considerarsi comunque con cautela poiché provengono da un solo studio, risultavano statisticamente favorevoli all'olanzapina per quanto attiene al controllo dei sintomi psicotici, SMD -0.49 (IC da -0.67 a -0.14), mentre non si evidenziavano differenze per quanto attiene ai comportamenti aggressivi/agitazione.

I principali risultati degli studi in termini di efficacia del trattamento vengono presentati nelle Tabella 1.

Tabella 1 Efficacia degli antipsicotici tipici e atipici verso il placebo in persone affette da morbo di Alzheimer, demenza vascolare o forme miste

	Aloperidolo	Aripirazolo	Olanzapina	Queitapina	Risperidone
Efficacia del trattamento					
N. Studi (N. partecipanti)	5 (555)	2 (464)	5 (1862)	1 (62)	5 (1905)
Durata del trattamento	Da 3 a 16 settimane	10 settimane	Da 6 a 10 settimane	26 settimane	Da 10 a 13 settimane
Età dei partecipanti		55-95 anni	76-83 anni	85-88 anni	77-83 anni
Qualità delle prove (GRADE)	Moderata	Alta	Moderata	Moderata	Alta
Sintomi neuropsichiatrici	SMD -0.19 (da -0.40 a 0.01)	SMD -0.19 (da -0.38 a -0.01)	SMD -0.09 (da -0.23 a 0.05)	-	SMD -0.33 (da -0.47 a -0.20)
Sintomi psicotici	-	SMD -0.08 (da -0.26 a 0.11)	SMD -0.05 (da -0.21 a 0.11)	-	SMD -0.07 (da -0.22 a 0.08)
Comportamento aggressivo/agitazione	Comportamento aggressivo SMD -0.31 (da -0.49 a -0.13) Agitazione SMD -0.12 (da -0.33 a 0.08)		SMD -0.09 (da -0.34 a 0.16)	SMD 0.06 (da -0.45 a 0.57)	SMD -0.31 (da -0.45 a -0.17)

Sicurezza

La linea guida NICE ha preso in considerazione i risultati di due meta-analisi^{5, 28}, che valutavano l'incidenza di eventi avversi in pazienti affetti da demenza.

Gli antipsicotici considerati nelle meta-analisi erano:

- (1) Antipsicotici tipici: Aloperidolo, Clorpromazina, Tioridazina, Tiotixene, Trifluoperazine, Acetofenazina (75 to 267mg/giorno)
- (2) Antipsicotici atipici: Aripiprazolo, Olanzapina, Queitiapina e Risperidone

Tutti erano confrontati col placebo.

La misura utilizzata è l'NNTH (Number Needed To Harm), cioè, rispetto al placebo quante persone devono essere trattate con il farmaco in studio perchè si verifichi l'evento avverso.

Sintesi delle prove disponibili

- Rispetto alla sicurezza, tutti gli antipsicotici studiati, nel confronto col placebo, sembrano aumentare il rischio di morte (NNTH=100 per aripiprazolo, olanzapina e risperidone; NNTH=50 per quetiapina e aloperidolo).
- L'aloperidolo, l'olanzapina ed il risperidone aumentano anche il rischio di eventi cerebrovascolari (NNTH=100 per l'olanzapina e NNTH=34 per il risperidone). Per quanto attiene all'aloperidolo, nel confronto con l'olanzapina RR 1.1 (IC da 0.5 a 2.3) e con il risperidone RR 1.4 (IC da 0.7 a 2.8) dava risultati peggiori, sebbene non in modo statisticamente significativo. Non vi sono studi che valutino l'incidenza di questi eventi con gli altri antipsicotici.
- Per quanto attiene all'abbandono precoce del trattamento a causa di eventi avversi, il farmaco che sembrava comportarsi meglio era l'aripiprazolo con un NNTH di 34, il risperidone aveva un NNTH di 20, l'olanzapina di 17 e l'aloperidolo di 10.
- Rispetto agli effetti avversi individuali, gli studi disponibili permettevano di valutare l'incidenza di effetti collaterali individuali solo per l'olanzapina ed il risperidone. Per questi farmaci, nel confronto col placebo, si è osservato un aumentato rischio di sonnolenza, ostilità, confusione, febbre/raffreddore, deambulazione anormale, incontinenza urinaria, astenia, edemi periferici.
- Non vi sono studi clinici randomizzati controllati che valutano il rapporto rischi-benefici associato all'uso di antipsicotici nelle persone con demenza con corpi di Lewy. Comunque, vari studi osservazionali suggeriscono che più del 50% delle persone con DLB mostrano una marcata sensibilità sia agli antipsicotici tipici che atipici con un aumento della mortalità da due o tre volte²⁹⁻³⁰.
- In pazienti affetti da morbo di Alzheimer o con demenza vascolare che presentano uno stato di agitazione clinicamente osservabile, vi sono prove di qualità moderata, che suggeriscono che sia gli antipsicotici che le benzodiazepine, somministrati per via intramuscolo, possono ridurre i sintomi psicotici e l'agitazione/aggressività.
- A causa della scarsità delle prove disponibili, non è possibile stabilire se vi sia qualche differenza tra antipsicotici tipici e atipici nella somministrazione intramuscolo.

Per vedere i profili GRADE relativi a questi risultati consultare le Tabelle GRADE A16-26-28 e A16-33-40 in Appendice

Sulla base di questi risultati la Linea Guida ha sviluppato le seguenti raccomandazioni

RACCOMANDAZIONI

La prima riguarda l'intervento non farmacologico:

Alle persone che soffrono di disturbi comportamentali e psicologici legati alle demenze (BPSD) deve essere per prima cosa offerta una valutazione globale del loro status che permetta di stabilire la presenza di fattori che possano verosimilmente generare, aggravare o migliorare tale comportamento e che comprenda:

- la stato di salute
- la presenza di depressione
- una possibile sintomatologia dolorosa o comunque, fastidiosa, misconosciuta
- effetti collaterali di farmaci
- aspetti biografici, comprese le credenze religiose e spirituali e l'identità culturale
- fattori psico-sociali
- fattori fisico-ambientali
- analisi comportamentale e funzionale effettuata da professionisti competenti in collaborazione con i care-giver e gli operatori che di loro si occupano

Trattamento farmacologico con antipsicotici dei sintomi non cognitivi in persone affette da demenza

- Alle persone affette da demenza che sviluppano sintomi non di tipo cognitivo o comportamenti che richiedono trattamento, deve essere offerto un trattamento farmacologico in prima istanza solo se appaiono molto sofferenti o se vi è un immediato rischio di pericolo per loro stesse o per gli altri. Se il quadro clinico è meno severo bisogna, (è preferibile) indirizzarsi inizialmente verso interventi psicosociali;
- Alle persone affette da morbo di Alzheimer, demenza vascolare e da forme miste, con sintomi non cognitivi lievi o moderati, gli antipsicotici non devono essere prescritti perché aumentano il rischio di eventi avversi cerebrovascolari e di morte;
- Alle persone con demenza con corpi di Lewy (DLB), con sintomi non cognitivi lievi o moderati, gli antipsicotici non devono essere prescritti poiché esse sono particolarmente esposte al rischio di reazioni avverse;
- Alle persone affette da morbo di Alzheimer, demenza vascolare, forme miste o DLB con sintomi non cognitivi gravi (sintomi psicotici e/o comportamento agitato che causa grave angoscia), può essere prescritto un trattamento con antipsicotici solo dopo che sono state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - ✓ Un'approfondita discussione con il malato e/o con le persone che di lui si prendono cura sul rapporto rischi-benefici di questo trattamento. In particolare le persone vanno informate dei possibili rischi cardiovascolari, dell'aumentato rischio di ictus e del possibile peggioramento delle funzioni cognitive;
 - ✓ Le capacità cognitive vanno valutate ad intervalli regolari;
 - ✓ Se necessario, va valutata la possibilità di utilizzo di trattamenti alternativi (ad es. aromaterapia, stimolazione multi-sensoriale, musicoterapia, *pet-therapy*, massaggi), di cui ci sono alcune evidenze di efficacia clinica, anche se sono necessari ulteriori studi per valutarne il costo/beneficio.
 - ✓ I sintomi target vanno identificati, quantificati e documentati;
 - ✓ I cambiamenti nei sintomi target vanno valutati e documentati regolarmente;
 - ✓ Bisogna considerare gli effetti di eventuali sintomi depressivi;

- ✓ La scelta del tipo di antipsicotico da somministrare va fatta dopo un'analisi individuale dei rischi-benefici;
- ✓ La dose iniziale deve essere bassa e poi aggiustata in seguito;
- ✓ Il trattamento deve essere limitato nel tempo e regolarmente rivisto .
- Per le persone affette da DLB, i clinici dovrebbero monitorare i pazienti accuratamente a causa delle possibili reazioni avverse difficili da trattare, in particolare reazioni di sensibilità neurolettica (gravi sintomi extrapiramidali dopo l'assunzione del farmaco anche al dosaggio consigliato ovvero un acuto e grave deterioramento fisico, di cui non vi è alcuna apparente causa e che è successivo alla prescrizione dell'antipsicotico)

Trattamento farmacologico dei comportamenti che richiedono un trattamento urgente (violenza, aggressività marcata, estrema agitazione)

- Le persone con demenza che presentano comportamenti che possono essere rischiosi per loro stessi o per gli altri devono essere ricoverate in un posto sicuro, tranquillo e separato dagli altri pazienti.
- Il trattamento farmacologico, piuttosto che affrontare la condizione psichiatrica, deve avere lo scopo di calmare la persona affetta da demenza e ridurre i rischi collegati a questi sintomi. Lo scopo dei clinici dovrebbe essere quello di individuare un trattamento che riduca l'agitazione o l'aggressività senza sedare il paziente.
- Il comportamento violento dovrebbe essere trattato senza la prescrizione di alti dosaggi o di associazioni di farmaci, specialmente se la persona affetta da demenza è anziana e fragile. Dovrebbe essere pertanto utilizzata la dose efficace più bassa.
- I farmaci per il controllo del comportamento dovrebbero essere utilizzati con cautela, soprattutto se la persona affetta da demenza è già stata sedata, a causa dei seguenti rischi:
 - ✓ perdita della coscienza invece che sedazione;
 - ✓ iper sedazione con perdita della vigilanza;
 - ✓ deterioramento della relazione tra la persona affetta da demenza, le persone che la accudiscono ed il team socio-sanitario;
 - ✓ specifici problemi legati all'età e alla salute fisica e mentale del paziente.
- Alle persone che sono state sedate contro la loro volontà e a chi di loro si prende cura dovrebbe essere offerta l'opportunità di discutere la loro esperienza e dovrebbe essere loro spiegato con chiarezza il perché si è deciso di ricorrere alla sedazione.

Via di somministrazione del farmaco

- La somministrazione orale dovrebbe essere offerta prima di ricorrere a quella parenterale. La somministrazione per via endovenosa dovrebbe essere utilizzata solo in circostanze eccezionali;
- Dopo il trattamento per via parenterale, i segni vitali dovrebbero essere monitorati. Fino a quando la persona con demenza non ritorna ad essere attiva, ad intervalli regolari vanno monitorate la pressione sanguigna, le pulsazioni, la temperatura e la frequenza respiratoria;
- Se vi è necessità di un trattamento con antipsicotici per via intramuscolare, dovrebbero essere utilizzati l'aloiperidolo o l'olanzapina. Se è possibile, è preferibile utilizzare un singolo principio attivo piuttosto che una combinazione di sostanze;
- Se vi è necessità di tranquillizzare il paziente rapidamente, è da considerare l'associazione aloiperidolo e lorazepam;
- La somministrazione per via intramuscolo di diazepam e clorpromazina non è raccomandabile nelle persone affette da demenza;
- I sanitari che utilizzano l'aloiperidolo (o altri antipsicotici tipici) per via intramuscolo, devono monitorare attentamente il paziente a causa dei possibili effetti collaterali di tipo extrapiramidale e distonici. Se tali effetti collaterali diventano particolarmente fastidiosi, si dovrebbe prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci anticolinergici. Comunque, se si utilizzano gli anticolinergici, bisogna monitorare il deterioramento delle funzioni cognitive.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry* 2005; 20:490–6.
2. Holmes C, Fortenza O, Powell J, et al. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Carriers of apolipoprotein E epsilon 4 allele seem particularly susceptible to their effects. *British Medical Journal* 1997; 314:1411; author reply 1412.
3. McShane R, Keene J, Gedling K, et al. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *British Medical Journal* 1997; 314:266–70.
4. Royal College of Psychiatrists. Atypical Antipsychotics and Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia: Prescribing Update for Old Age Psychiatrists. 2006. Available at: www.rcpsych.ac.uk/PDF/BPSD.pdf
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomised clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia. 2004. Available at www.mhra.gov.uk.
6. American College of Physicians/American Academy of Family Physicians (ACP/AAFP). Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148(5):370-8.
7. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2007 Oct.
8. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guideline on supporting people with dementia and their careers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2007 updated March 2011 available at www.nice.org.uk/CG42
9. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guideline on supporting people with dementia and their careers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2007. available at www.nice.org.uk/CG42
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006.
11. Singapore Ministry of Health (SMOH). Dementia. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2007
12. Lonergan E, Luxenberg J, Colford JM, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852
13. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19:115–26.
14. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swainink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009; 65(6):510-7
15. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 13:722–30.
16. De Deyn PP, Jeste DV, Swainink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebocontrolled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25:463–7.

17. Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intra- muscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:494–504.
18. Satterlee WG, Reams SG, Burns PR, Hamilton S, Tran PV, Tollefson GD. A clinical update on olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients. *Psychopharmacology Bulletin* 1995;31:534.
19. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57:968–76.
20. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak,E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal* 2005; 330: 874.
21. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14:767–76.
22. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64:134–43.
23. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 13:722–30.
24. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946–55
25. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60:107–15.
26. Mintzer J, Greenspan A, Caers I, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14:280–91.
27. Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intra- muscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:494–504.
28. Schneider LS, Dagerman KS. & Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo- controlled trials. *The Journal of the American Medical Association* 2005; 294:1934–43.
29. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, et al. Dementia with Lewy Bodies. *Lancet Neurology* 2004; 3:19–28
30. Sink KM, Holden KF.& Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *The Journal of the American Medical Association* 2005; 293:596–608.

Appendice 1 profili GRADE

Pharmacological interventions for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia

Table A16-26. Aripiprazole versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (efficacy analysis)											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	aripiprazole	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neuropsychiatric symptoms (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH total) [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	231	221	-	SMD -0.19 (-0.38 to -0.01)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (mean change from baseline at 10 weeks (NPI/ NH psychosis) [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	231	221	-	SMD -0.08 (-0.26 to 0.11)	⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	224	206	-	SMD -0.23 (-0.42 to -0.04)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Clinical global improvement (CGI-I at 10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^a	230	220	-	SMD -0.14 (-0.32 to 0.05)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
Leaving the study early for any reason (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	18/106 (17%)	18/102 (17.6%)	RR 0.96 (0.99 to 1.24)	10/1 000 (0 to 60)	⊕⊕⊕⊕ High	6
Leaving the study early due to adverse events (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	10/106 (9.4%)	7/102 (6.9%)	RR 1.37 (0.54 to 3.47)	30/1 000 (-50 to +100)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. One trial of aripiprazole (10 mg/day)
2. One trial of olanzapine (5.2 mg/day)
3. One trial of risperidone (1 mg/day)
4. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit
5. Random effects model used due to important heterogeneity
6. I-squared > 50%
7. One trial of olanzapine (IM 5mg)

Table A16-30. Aripiprazole versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia in people with clinically significant psychotic symptoms (efficacy analysis)

Quality assessment						Summary of findings					
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
						aripiprazole	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neuropsychiatric symptoms (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH total) [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	231	221	-	SMD -0.19 (-0.38 to -0.01)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (mean change from baseline at 10 weeks (NPI/ NH psychosis) [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	231	221	-	SMD -0.08 (-0.26 to 0.11)	⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	224	206	-	SMD -0.23 (-0.42 to -0.04)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Clinical global improvement (CGI-I at 10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^a	230	220	-	SMD -0.14 (-0.32 to 0.05)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	9
Leaving the study early for any reason (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	18/106 (17%)	18/102 (17.6%)	RR 0.96 (0.99 to 1.24)	10/1 000 (0 to 60)	⊕⊕⊕⊕ High	6
Leaving the study early due to adverse events (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	10/106 (9.4%)	7/102 (6.9%)	RR 1.37 (0.54 to 3.47)	30/1 000 (-50 to +100)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

8. One trial of aripiprazole (10 mg/ day)
9. One trial of olanzapine (5.2 mg/ day)
10. One trial of risperidone (1 mg/ day)
11. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit
12. Random effects model used due to important heterogeneity
13. I-squared > 50%
14. One trial of olanzapine (IM 5mg)

Table A16-33. Aripiprazole versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (serious adverse events)											
Systematic review: Schneider, L. S., Dagerman, K. S., and Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 294, 1934-1943. McDonagh, M., Peterson, K., Freeman, M., & Carson, S. (2005). Drug class review on atypical antipsychotic drugs. Final report. Oregon Evidence-based Practice Center.											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	aripiprazole	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Death (Number of deaths during trial, Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	21/603 (3.5%)	6/348 (1.7%)	RR 1.71 (0.70 to 2.19)	10/1 000 (-10 to +30)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
Death (patient-years exposure) (Deaths based on total drug & placebo exposures pooled by drug Follow up: 1 year (predicted))											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	21/95 (22.1%)	6/54 (11.1%)	RR 1.99 (0.86 to 4.62)	110/1 000 (-10 to +230)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9

Table A16-34. Aripiprazole versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (individual adverse events)											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	aripiprazole	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AE: Somnolence											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	8/106 (7.5%)	1/102 (1.0%)	RR 7.70 (0.98 to 60.46)	70/1 000 (10 to 120)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Accidental injury											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	8/106 (7.5%)	5/102 (4.9%)	RR 1.54 (0.52 to 4.55)	30/1 000 (-40 to 90)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9

Table A16-27. Olanzapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (efficacy analysis)

Quality assessment						Summary of findings					
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
						olanzapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neuropsychiatric symptoms (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH total or BEHAVE-AD total) [LOCF]. Range: -0.51 to +0.13. Better indicated by: lower scores)											
4	Randomised trials	No limitations	Important inconsistency (-1) ^{5,6}	No uncertainty	None	471	370	-	SMD -0.09 (-0.23 to 0.05)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH psychosis or BEHAVE-AD psychosis) [LOCF]. Range: -0.31 to +0.12. Better indicated by: lower scores)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	371	265	-	SMD -0.05 (-0.21 to 0.11)	⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF]. Range: -0.54 to +0.12. Better indicated by: lower scores)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	424	330	-	SMD 0.00 (-0.15 to 0.14)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Activities of daily living (PDS at 10 weeks)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ²	170	83	-	SMD -0.20 (-0.46 to 0.07)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	6
Aggressive behaviour (CMAI total aggressiveness - mean change from baseline at 10-12 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	193	90	-	SMD -0.09 (-0.34 to 0.16)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	9
Response to treatment (Defined as at least 50-50% reduction from baseline to endpoint on NPI Psychosis total, Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	Important inconsistency (-1) ⁶	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	120/193 (62.2%)	60/91 (65.9%)	RR 0.94 (0.78 to 1.13)	40/1 000 (-160 to +80)	⊕⊕⊖⊖ Low	9
										Low	
Clinical global improvement (CGI-I at 10-12 weeks [LOCF]. Range: -0.38 to +0.06. Better indicated by: lower scores)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	428	334	-	SMD -0.03 (-0.18 to 0.11)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	9
Leaving the study early for any reason (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	324/1003 (32.3%)	125/388 (32.2%)	RR 1.14 (0.96 to 1.36)	30/1 000 (0 to 60)	⊕⊕⊕⊕ High	6
Leaving the study early due to adverse events (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ⁸	104/1003 (10.4%)	18/388 (4.6%)	RR 2.39 (1.43 to 3.99)	60/1 000 (30 to 90)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. One trial of aripiprazole (10 mg/ day)
2. One trial of olanzapine (5.2 mg/ day)
3. One trial of risperidone (1 mg/ day)
4. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit
5. Random effects model used due to important heterogeneity
6. I-squared > 50%
7. One trial of olanzapine (IM 5mg)
8. RR > 2, p < .01

Table A16-31. Olanzapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia in people with clinically significant psychotic symptoms (efficacy analysis)											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	olanzapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Aggressive behaviour (olanzapine only) (CMAI total aggressiveness - mean change from baseline at 10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	193	90	-	SMD -0.09 (-0.34 to 0.16)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	6
Neuropsychiatric symptoms (NPI/ NH total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	316	220	-	SMD -0.06 (-0.23 to 0.12)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (NPI/ NH psychosis total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	316	220	-	SMD 0.00 (-0.17 to 0.18)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	295	209	-	SMD 0.03 (-0.15 to 0.21)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. One trial of risperidone (1 mg/day)
2. Post-hoc analysis of sub-set of larger sample
3. One trial of olanzapine (5.2 mg/day)
4. One trial of aripiprazole (10 mg/day)
5. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit

Table A16-35. Olanzapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (serious adverse events)											
Systematic review: Schneider, L. S., Dagerman, K. S., and Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 294, 1934-1943. McDonagh, M., Peterson, K., Freeman, M., & Carson, S. (2005). Drug class review on atypical antipsychotic drugs. Final report. Oregon Evidence-based Practice Center.											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	olanzapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Death (Number of deaths during trial, Follow up:)											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	31/1184 (2.6%)	6/478 (1.3%)	RR 1.88 (0.79 to 4.50)	/ 1 000 (0 to 20)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Death (patient-years exposure) (Deaths based on total drug & placebo exposures pooled by drug Follow up: 1 year (predicted))											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	31/217 (14.3%)	6/97 (6.2%)	RR 2.31 (1.00 to 5.35)	80/1 000 (10 to 150)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Cerebrovascular adverse events (Incidence of reported CVAEs, Follow up:)											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	15/1178 (1.3%)	2/478 (0.4%)	RR 1.94 (0.62 to 6.06)	10/ 1 000 (0 to 20)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with clinically significant harm and no harm

Table A16-36. Olanzapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (individual adverse events)

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	olanzapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AE: Agitation (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	94/660 (14.2%)	46/349 (13.2%)	RR 1.21 (0.86 to 1.69)	30/1 000 (-20 to +70)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Hallucinations (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	26/203 (12.8%)	5/94 (5.3%)	RR 2.41 (0.95 to 6.07)	70/1 000 (10 to 140)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Somnolence (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	139/660 (21.1%)	23/349 (6.6%)	RR 3.0 (1.94 to 4.64)	130/1 000 (90 to 170)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Pain (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	27/159 (17%)	5/47 (10.6%)	RR 1.60 (0.65 to 3.91)	60/1 000 (-40 to +170)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Hostility (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	29/323 (9%)	1/94 (1.1%)	RR 3.20 (1.38 to 7.41)	70/1 000 (30 to 110)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Confusion (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	54/501 (10.8%)	21/302 (7%)	RR 1.65 (1.00 to 2.74)	40/1 000 (0 to 80)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Flu/fever syndrome (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency ³	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	42/660 (6.4%)	5/349 (1.4%)	RR 3.02 ⁴ (0.51 to 18.00)	20/1 000 (-10 to +40)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Abnormal gait (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	59/540 (10.9%)	7/231 (3%)	RR 3.43 (1.56 to 7.53)	70/1 000 (40 to 110)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Urinary incontinence (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	19/203 (9.4%)	1/94 (1.1%)	RR 8.80 (1.20 to 64.75)	80/1 000 (40 to 130)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Asthenia (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	33/381 (8.7%)	7/184 (3.8%)	RR 2.30 (1.04 to 5.11)	50/1 000 (10 to 90)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Peripheral edema (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	25/337 (7.4%)	4/137 (2.9%)	RR 2.36 (0.87 to 6.50)	40/1 000 (0 to 80)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Clinically significant weight gain (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	6/196 (3.1%)	1/94 (1.1%)	RR 2.88 (0.35 to 23.56)	20/1 000 (-10 to 50)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Delusions (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	29/381 (7.6%)	6/184 (3.3%)	RR 2.30 (0.98 to 5.40)	40/1 000 (10 to 80)	⊕⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Anxiety (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	14/298 (4.7%)	5/208 (2.4%)	RR 1.56 (0.62 to 3.93)	20/1 000 (-20 to +50)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Accidental injury (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	94/540 (17.4%)	29/231 (12.6%)	RR 1.25 (0.86 to 1.82)	30/1 000 (-20 to +90)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk
2. RR > 2, p < .01
3. I-squared > 50%
4. Random effects model

Table A16-41. IM olanzapine (5 mg) versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (in situations where there is a significant risk of harm due to behaviour that challenges) - efficacy review

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	atypical antipsychotic drugs	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Psychotic symptoms (IM olanzapine 5mg) (Mean change in PANSS-EC score from baseline at 2 hr post first intramuscular injection)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{4,7}	66	67	-	SMD -0.49 (-0.85 to -0.14)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Agitated behaviour (IM olanzapine 5mg) (Mean change in CMAI score from baseline at 2 hr post first intramuscular injection)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{4,7}	66	67	-	SMD -0.32 (-0.67 to 0.02)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Response to treatment (IM olanzapine 5mg) (Defined as at least 40% reduction from baseline to endpoint on PANSS-EC, Follow up: 2 hours)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	44/66 (66.7%)	25/67 (37.3%)	RR 1.79 (1.25 to 2.55)	290/1 000 (130 to 460)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms (IM olanzapine 5mg) (Mean change in PANSS-EC score from baseline at 24 hr post first intramuscular injection)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{4,7}	66	67	-	SMD -0.36 (-0.72 to -0.04)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Leaving the study early for any reason (IM olanzapine 5mg) (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁷	5/66 (7.6%)	8/67 (11.9%)	RR 0.63 (0.22 to 1.84)	40/1 000 (-140 to +60)	⊕⊕⊕○ Moderate	9

Footnotes:

1. One trial of aripiprazole (10 mg/day)
2. One trial of olanzapine (5.2 mg/day)
3. One trial of risperidone (1 mg/day)
4. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit
5. Random effects model used due to important heterogeneity
6. I-squared > 50%
7. One trial of olanzapine (IM 5mg)

Table A16-42. IM olanzapine (5 mg) versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (in situations where there is a significant risk of harm due to behaviour that challenges) – safety review

Quality assessment						Summary of findings					Quality	Importance
						No of patients		Effect				
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	IM olanzapine (5 mg)	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
AE: Accidental injury (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	0/67 (0%)	RR 5.07 (0.25 to 103.73)	30/1 000 (-20 to +80)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	
AE: ECG Abnormal (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	0/67 (0%)	RR 5.07 (0.25 to 103.73)	30/1 000 (-20 to +80)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	
AE: Headache (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	0/67 (0%)	RR 5.07 (0.25 to 103.73)	30/1 000 (-20 to +80)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	
AE: Hypertension (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	1/67 (1.5%)	RR 2.03 (0.19 to 21.86)	20/1 000 (-40 to +70)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	
AE: Somnolence (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	2/67 (3%)	RR 1.02 (0.15 to 7.00)	0/1 000 (-60 to +60)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	
AE: Vasodilation (Follow up:)												
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency ³	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	2/66 (3%)	0/67 (0%)	RR 5.07 (0.25 to 103.73)	30/1 000 (-30 to 30)	⊕⊕⊕○ Moderate	9	

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk
2. RR > 2
3. I-squared > 50%
4. Random effects model
5. Data from only one study
6. Not estimable

Table A16-28. Quetiapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (efficacy analysis)											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	quetiapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Aggressive behaviour (CMAI total - mean change from baseline at 26 weeks [Observed case])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	27	30	-	SMD 0.06 (-0.45 to 0.57)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Leaving the study early for any reason (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	3/31 (9.7%)	0/31 (0%)	RR 7.00 (0.35 to 130.10)	30/1 000 (0 to 60)	⊕⊕⊕⊕ High	6

Footnotes:

1. One trial of aripiprazole (10 mg/day)
2. One trial of olanzapine (5.2 mg/day)
3. One trial of risperidone (1 mg/day)
4. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit
5. Random effects model used due to important heterogeneity
6. I-squared > 50%
7. One trial of olanzapine (IM 5mg)

Table A16-37. Quetiapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (serious adverse events)											
Systematic review: Schneider, L. S., Dagerman, K. S., and Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 294, 1934-1943. McDonagh, M., Peterson, K., Freeman, M., & Carson, S. (2005). Drug class review on atypical antipsychotic drugs. Final report. Oregon Evidence-based Practice Center.											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	quetiapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Death (Number of deaths during trial, Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	21/391 (5.4%)	7/246 (2.8%)	RR 1.64 (0.70 to 3.87)	10/1 000 (0 to 20)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Death (patient-years exposure) (Deaths based on total drug & placebo exposures pooled by drug Follow up: 1 year (predicted))											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	21/58 (36.2%)	7/36 (19.4%)	RR 1.86 (0.88 to 3.93)	170/1 000 (-10 to 350)	⊕⊕⊕○ Moderate	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk

Table A16-38. Quetiapine versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (individual adverse events)

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	quetiapine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AE: Agitation (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁵	7/91 (7.7%)	21/98 (21.4%)	RR 0.36 (0.16 to 0.80)	140/1 000 (240 to 40)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Somnolence (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁵	23/91 (25.3%)	4/98 (4.1%)	RR 6.19 (2.23 to 17.22)	210/1 000 (110 to 310)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Pain (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	12/91 (13.2%)	11/98 (11.2%)	RR 1.17 (0.55 to 2.53)	20/1 000 (-70 to +110)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Flu/fever syndrome (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency ³	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	3/91 (3.3%)	6/98 (6.1%)	RR 0.54 (0.14 to 2.09)	30/1 000 (-90 to +30)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Abnormal gait (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	3/91 (3.3%)	3/98 (3.1%)	RR 1.06 (0.22 to 5.20)	0/1 000 (-50 to +50)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Urinary tract infection (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁵	23/91 (25.3%)	4/98 (4.1%)	RR 6.19 (2.23 to 17.22)	210/1 000 (110 to 310)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Urinary incontinence (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁵	4/91 (4.4%)	0/98 (0%)	RR 9.68 (0.53 to 177.41)	40/1 000 (0 to 90)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Accidental injury (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{1,5}	37/91 (40.7%)	42/98 (42.9%)	RR 0.95 (0.68 to 1.33)	20/1 000 (-160 to 120)	⊕⊕⊕⊕○ Moderate	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk
2. RR > 2
3. I-squared > 50%
4. Random effects model
5. Data comes from only one study

Table A16-29. Risperidone versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (efficacy analysis)											
Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	risperidone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neuropsychiatric symptoms (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH total or BEHAVE-AD total) [LOCF])											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	412	427	-	SMD -0.33 (-0.47 to -0.20)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (mean change from baseline at 6-12 weeks (NPI/ NH psychosis or BEHAVE-AD psychosis) [LOCF])											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	391	303	-	SMD -0.07 (-0.22 to 0.08)	⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	163	84	-	SMD 0.06 (-0.19 to 0.32)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Activities of daily living (PDS at 10 weeks)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	179	83	-	SMD -0.21 (-0.47 to 0.05)	⊕⊕⊕○ Moderate	6
Aggressive behaviour (BEHAVE-AD aggressiveness subscale- mean change from baseline at 12 weeks [LOCF])											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	412	427	-	SMD -0.44 (-0.57 to -0.30)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Aggressive behaviour (CMAI total aggressiveness - mean change from baseline at 10-12 weeks [LOCF])											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	453	356	-	SMD -0.31 (-0.45 to -0.17)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Response to treatment (Defined as at least 30-50% reduction from baseline to endpoint on BEHAVE-AD total or NPI Psychosis total, Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	Important inconsistency (-1) ⁵	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	271/453 (59.8%)	183/366 (50%)	RR 1.14 (0.94 to 1.38)	70/1 000 (-20 to +160)	⊕⊕○○ Low	9
Clinical global improvement (CGI-I at 10-12 weeks [LOCF])											
3	Randomised trials	No limitations	Important inconsistency (-1) ⁵	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁴	456	357	-	SMD -0.19 (-0.46 to 0.08)	⊕⊕○○ Low	9
Leaving the study early for any reason (Follow up:)											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	358/1175 (30.5%)	215/779 (28%)	RR 1.09 (0.94 to 1.26)	30/1 000 (-20 to 70)	⊕⊕⊕⊕ High	6
Leaving the study early due to adverse events (Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	140/1060 (13.2%)	61/665 (9.2%)	RR 1.37 (1.02 to 1.84)	30/1 000 (0 to 60)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. One trial of aripiprazole (10 mg/ day)
2. One trial of olanzapine (5.2 mg/ day)
3. One trial of risperidone (1 mg/ day)
4. Confidence interval compatible with both benefit and no benefit
5. Random effects model used due to important heterogeneity
6. I-squared > 50%
7. One trial of olanzapine (IM 5mg)

Table A16-32. Risperidone versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia in people with clinically significant psychotic symptoms (efficacy analysis)

Quality assessment						Summary of findings					
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
						risperidone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Behavioural disturbance (BEHAVE-AD total - mean change from baseline at 12 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹ High probability of reporting bias (-1) ²	75	64	-	SMD -0.37 (-0.66 to -0.06)	⊕⊕○○ Low	9
Psychotic symptoms (BEHAVE-AD psychosis subscale - mean change from baseline at 12 weeks)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ³ High probability of reporting bias (-1) ²	121	131	-	SMD -0.34 (-0.59 to -0.09)	⊕⊕○○ Low	9
Aggressive behaviour (BEHAVE-AD aggressiveness subscale - mean change from baseline at 12 Range: to . Better indicated by: lower scores)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{3,5} High probability of reporting bias (-1) ²	75	64	-	SMD -0.04 (-0.35 to 0.27)	⊕⊕○○ Low	6
Agitated behaviour (CMAI - mean change from baseline at 12 weeks)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{3,5} High probability of reporting bias (-1) ²	75	64	-	SMD -0.32 (-0.63 to -0.01)	⊕⊕○○ Low	6
Aggressive behaviour (CMAI total aggressiveness - mean change from baseline at 10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ^{3,5}	189	90	-	SMD -0.14 (-0.39 to 0.11)	⊕⊕⊕○ Moderate	6
Neuropsychiatric symptoms (NPI/ NH total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	193	91	-	SMD 0.13 (-0.12 to 0.38)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Psychotic symptoms - hallucinations & delusions (NPI/ NH psychosis total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	190	91	-	SMD 0.09 (-0.16 to 0.34)	⊕⊕⊕⊕ High	9
General psychiatric symptoms (BPRS Total - mean change from baseline at 6-10 weeks [LOCF])											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	183	64	-	SMD 0.06 (-0.19 to 0.32)	⊕⊕⊕⊕ High	9
Response to treatment (risperidone only) (defined as CGI-C much or very much improved, Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹ High probability of reporting bias (-1) ²	27/46 (58.7%)	12/47 (25.5%)	RR 2.30 (1.33 to 3.97)	330/1 000 (140 to 520)	⊕⊕○○ Low	6

Footnotes:

1. One trial of risperidone (1 mg/day)
2. Post-hoc analysis of sub-set of larger sample
3. One trial of olanzapine (5.2 mg/day)
4. One trial of aripiprazole (10 mg/day)
5. Confidence interval compatible with both clinically significant and non-significant benefit

Table A16-39. Risperidone versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (serious adverse events)

Systematic review: Schneider, L. S., Dagerman, K. S., and Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 294, 1934-1943. McDonagh, M., Peterson, K., Freeman, M., & Carson, S. (2005). Drug class review on atypical antipsychotic drugs. Final report. Oregon Evidence-based Practice Center.

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	risperidone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Death (Number of deaths during trial, Follow up:)											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	45/1175 (3.8%)	22/779 (2.8%)	RR 1.29 (0.76 to 2.19)	10/1 000 (-100 to +50)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Death (patient-years exposure) (Deaths based on total drug & placebo exposures pooled by drug Follow up: 1 year (predicted))											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	45/201 (22.4%)	22/133 (16.5%)	RR 1.35 (0.85 to 2.14)	60/1 000 (-30 to +140)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
Cerebrovascular adverse events (Incidence of reported CVAEs, Follow up:)											
4	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ^{2,1}	29/764 (3.8%)	7/466 (1.5%)	RR 3.36 (1.54 to 7.33)	30/1 000 (+10 to +60)	⊕⊕⊕⊕ High	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk
2. RR > 2, p < .01

Table A16-40. Risperidone versus placebo for the treatment of non-cognitive symptoms of dementia (individual adverse events)

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	risperidone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AE: Hallucinations (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	17/196 (8.7%)	5/94 (5.3%)	RR 1.63 (0.62 to 4.29)	30/1 000 (-30 to +90)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Somnolence (Follow up:)											
5	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	237/1175 (20.2%)	80/779 (10.3%)	RR 2.07 (1.63 to 2.63)	110/1 000 (80 to 140)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Hostility (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	13/196 (6.6%)	1/94 (1.1%)	RR 6.23 (0.83 to 46.95)	60/1 000 (20 to 110)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Confusion (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	20/196 (10.2%)	6/94 (6.4%)	RR 1.60 (0.66 to 3.85)	40/1 000 (-30 to +100)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Flu/fever syndrome (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency ³	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	59/825 (7.2%)	19/427 (4.4%)	RR 1.34 (0.82 to 2.20)	20/1 000 (-10 to +40)	⊕⊕⊕○ Moderate	9
AE: Abnormal gait (Follow up:)											
2	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	31/363 (8.5%)	5/264 (1.9%)	RR 3.93 (1.56 to 9.91)	60/1 000 (30 to 90)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Urinary tract infection (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	139/864 (16.1%)	70/571 (12.3%)	RR 1.28 (0.97 to 1.69)	30/1 000 (0 to 70)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Urinary incontinence (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	25/196 (12.8%)	1/94 (1.1%)	RR 11.99 (1.65 to 87.15)	120/1 000 (70 to 170)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Asthenia (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	17/196 (8.7%)	2/94 (2.1%)	RR 4.08 (0.96 to 17.28)	70/1 000 (20 to 110)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Peripheral edema (Follow up:)											
3	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Strong association (+1) ²	96/864 (11.3%)	26/571 (4.6%)	RR 2.10 (1.34 to 3.23)	50/1 000 (20 to 80)	⊕⊕⊕⊕ High	9
AE: Clinically significant weight gain (Follow up:)											
1	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹	6/196 (3.1%)	1/94 (1.1%)	RR 2.88 (0.35 to 23.56)	20/1 000 (-10 to 50)	⊕⊕⊕○ Moderate	9

Footnotes:

1. Confidence interval compatible with both increased risk and no risk
2. $RR > 2$, $p < .01$
3. I-squared = 56.7%