



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina
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

Raport nr: OT.4221.18.2022

Aneks do raportu nr: OT.4321.22.2019

Data ukończenia: 18 maja 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem zdrowotny	5
3. Rekomendacje kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	12
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	12
4.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	14
4.2. Ograniczenia analizy klinicznej	28
5. Piśmiennictwo	29
6. Załączniki.....	30

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.22.2019, na podstawie którego zostały wydane:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2019 z dnia 24 czerwca 2019 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 188/2019 z dnia 24 czerwca 2019 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 199/2019 z dnia 24 czerwca 2019 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. Problem zdrowotny

2.1.1. Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego

Otępienie to nabyte, przewlekłe, często postępujące zaburzenia różnych wyższych funkcji korowych (szczególnie pamięci i intelektu) oraz zaburzenia osobowości (chwiejność emocjonalna, zaburzenie krytycyzmu, awolacja). Warunkiem niezbędnym do rozpoznania jest znaczne pogorszenie codziennego funkcjonowania pacjenta (Podlewski 2010).

Nazwa otępienia związana jest z obecnością kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych opisanych, jako ciała Lewy'ego, które występują szczególnie w korze skroniowej i zakręcie obręczy. Ciała Lewy'ego można spotkać także u pacjentów z chorobą Parkinsona, ale nie są tak powszechne jak w otępieniu z ciałami Lewy'ego. Z kolei w otępieniu z ciałami Lewy'ego występują zaniki neuronów w okolicy nigrostrzałnej, nie są jednak tak wyraźne jak w chorobie Parkinsona. W otępieniu tym pojawiają się także płytki starcze, a ryzyko zachorowania wiąże się z obecnością allelu 4 apolipoproteiny. Pacjenci z otępieniem z ciałami Lewy'ego są niezwykle wrażliwi na działanie leków przeciwpsychotycznych; bardzo często występują u nich nasilone objawy pozapiramidowe oraz powikłania w postaci złośliwego zespołu poneuroleptycznego. W tej grupie pacjentów leczenie często występujących zaburzeń zachowania oraz omamów jest trudne; zalecane są neuroleptyki atypowe. Otępienie w chorobie Lewy'ego nazywane jest także korową chorobą ciał Lewy'ego lub otępieniem z ciałami Lewy'ego. Charakteryzuje się występowaniem ciał Lewy'ego w korze mózgowej oraz w istocie szarej. Wiąże się też ze zmniejszeniem aktywności transferazy acetylocholin w korze nowej oraz zmniejszeniem ilości dopaminy w jądrze ogoniastym. W obrazie klinicznym obserwuje się falujące zaburzenia czynności poznawczych z wyraźnymi zmianami uwagi i czujności, nawracające omamy wzrokowe, objawy parkinsonowskie oraz zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Inne pojawiające się objawy to: powtarzające się upadki, przemijające zaburzenia świadomości, usystematyzowane urojenia i omamy, inne niż wzrokowe. Śmiertelność jest wyższa u pacjentów leczonych neuroleptykami. Nasilenie zaburzeń poznawczych zależy od gęstości ciał Lewy'ego w korze mózgu (Podlewski 2010).

Epidemiologia

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego szacuje się na 3,5/100 000 osobolat (Savica 2013).

Obraz kliniczny

Objawy psychiczne: najbardziej typowe są omamy wzrokowe, zazwyczaj dokładnie ukształtowane i szczegółowe, występujące u 60% chorych. Charakterystyczne są również usystematyzowane urojenia. Nieco rzadziej występują omamy dotyczące innych zmysłów (np. słuchowe). Ważne znaczenie praktyczne ma nadwrażliwość na klasyczne neuroleptyki (wyraźne pogorszenie zespołu parkinsonowskiego), występująca u ok. 50% chorych (Barcikowska 2011).

Objawy neurologiczne: zespół parkinsonowski zazwyczaj jest słabo lub średnio nasilony, cechuje się głównie ubogością ruchów, cichą mową, maskowatą twarzą oraz zaburzeniami postawy i równowagi; nie ma natomiast drżenia. Leczenie lewodopą jest mało skuteczne. W odróżnieniu od choroby Parkinsona parkinsonizm występujący w przebiegu otępienia z ciałami Lewy'ego jest symetryczny. Typowym objawem są również upadki, występujące znamienne częściej niż u chorych z ChA. Występują też omdlenia i przejściowe zaburzenia świadomości (Barcikowska 2011).

Objawy poznawcze: chorzy początkowo przeżywają zaburzenia uwagi oraz czynności wykonawczych i wzrokowo przestrzennych; nie stwierdza się pogorszenia pamięci krótkoterminowej. Charakterystyczne są fluktuacje stanu czynności poznawczych, cechujące się dużymi zmianami poziomu uwagi i kontaktu.

Rokowanie

Choroba ma przebieg postępujący i trwa na ogół kilka lat (Barcikowska 2011). Podobnie jak w przypadku wszystkich otępień zwyrodnieniowych, osłabienie funkcji poznawczych u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB) postępuje nieuchronnie do śmierci (UpToDate 2013).

2.1.2. Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Ryzyko jego wystąpienia jest u tych chorych ok. czterokrotnie wyższe niż u zdrowych osób w tym samym wieku. Wzrasta ono wraz z wiekiem w momencie ustalenia rozpoznania, ze współistnieniem depresji oraz zaawansowanymi zaburzeniami ruchowymi. Badania TK i MR nie pozwalają w sposób wiarygodny różnicować choroby Parkinsona z otępieniem i bez otępienia. W porównaniu z chorymi na chorobę Parkinsona bez otępienia, u pacjentów z otępieniem można wykazać za pomocą badania PET lub SPECT obniżenie metabolizmu w okolicach czołowych i zwojach podstawy. Otępienie w chorobie Parkinsona jest trzecią, co do częstości postacią zespołu otępiennego. Współistnienie otępienia ogranicza przydatność niemal wszystkich leków wpływających na ruchowe objawy choroby, ponieważ w tej grupie chorych znacznie częściej dochodzi do efektów niepożądanych tych leków, takich jak urojenia. Otępienie nakłada się na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla choroby Parkinsona. U większości chorych bez współistniejącego otępienia stwierdza się spowolnienie procesów myślowych i zaburzenie funkcji wzrokowo-przestrzennych. W przypadku dołączenia się otępienia wykazują oni także zaburzenia pamięci i sprawności językowej (zwłaszcza płynności werbalnej). Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść, ponad 65%, co sugeruje, że otępienie jest nieuchronną konsekwencją choroby Parkinsona.

Epidemiologia

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść ponad 65%.

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Parkinsona szacuje się na 2,5/100 000 osobolat (Savica 2013).

Patofizjologia/etiologia

Z otępieniem w chorobie Parkinsona związane są trzy rodzaje zmian histopatologicznych: współistniejące cechy choroby Alzheimerera (płytki starcze i zwyrodnienie neurofibrylarne), ciała Lewy'ego (w strukturach korowych i podkorowych) oraz pierwotne zwyrodnienie istoty czarnej. Rzadziej obserwuje się patologiczne formy białka tau, takie jak złogi włóknkowe lub zmiany gąbczaste. Zarówno ciała Lewy'ego, jak i neuryty zawierają alfa-synukleinę, obecną przede wszystkim w istocie czarnej. Płytki starcze zbudowane z beta-amyloidu występujące w chorobie Alzheimerera także zawierają alfa-synukleinę. Podobnie do innych naturalnie występujących białek o niepożądanym kształcie konformacja synukleiny w chorobie Parkinsona z otępieniem, podlega zmianie na pożądaną. Kluczową cechą neuropatologii choroby Parkinsona z otępieniem, choroby rozсіяnych ciał Lewy'ego i choroby Alzheimerera jest obecność ubikwitynowych wtrętoń cytoplazmatycznych, takich jak ciała Lewy'ego, obecnych w korze mózgu (Rowland 2012).

Obraz kliniczny

Otępienie pojawia się zwykle w późniejszym okresie choroby, która zazwyczaj w tych przypadkach ma też cięższy przebieg ruchowy. Czynniki ryzyka rozwoju PDD to: starszy wiek chorych, dłuższy czas trwania choroby, większe nasilenie zaburzeń ruchowych oraz postać choroby przebiegająca z dominującą sztywnością (Emre 2003).

W PDD może występować tzw. otępienie podkorowe, w którym dominują zaburzenia uwagi, przypominania, wzrokowo-przestrzenne, fluencji słownej. Pojawia się także ograniczenie zdolności planowania i posługiwania się nabytymi informacjami. Współistnieje apatia, zubożenie inicjatywy, spowolnienie procesów myślowych (bradyfrenia). Cechy otępienia korowego, charakterystycznego dla AD, jak afazja, apraksja, agnozja, są rzadkie lub nie występują (ALZH 2013).

Oprócz zaburzeń poznawczych pojawiają się często: apatia, depresja, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, lęk, omamy oraz urojenia. Depresja i lęk są najczęściej występującymi zaburzeniami psychicznymi w PD i PDD. Nasilone zaburzenia nastroju pogarszają funkcje poznawcze i powinno się je leczyć w pierwszej kolejności. W PDD objawy psychotyczne występują częściej niż w PD. Najczęstszymi objawami wytwórczymi są halucynacje (ok. 30%) i urojenia. Charakterystyczne dla PDD jest urojeniowe mylne rozpoznawanie osób (zespół Capgrasa). U około 25% chorych występują żywe koszmary senne, które mogą zwiastować rozwinięcie się zaburzeń świadomości typu majaczenia (ALZH 2013).

2.1.3. Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem

Wskazanie pozarejestrycyjne w zleceniu Ministra Zdrowia, proponowane do refundacji kwetiapiny z art. 40 ustawy o refundacji, sformułowane, jako „zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem”.

Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia psychotyczne i afektywne w otępieniu określa się również, jako pozapoznawcze objawy otępienia. Są one integralnym składnikiem otępienia i występują u 64–90% chorych. Podzielono je na dwie grupy. Pierwsza obejmuje zaburzenia zachowania stwierdzone na podstawie obserwacji chorego: zachowania agresywne, krzyczenie, niepokój, pobudzenie, wędrowanie, zachowania kulturowo nieodpowiednie, odhamowanie seksualne, zbieractwo, przeklinanie. Druga grupa to zaburzenia psychiczne stwierdzone na podstawie badania i wywiadu chorobowego: lęk, depresja, urojenia i halucynacje, mylne rozpoznawanie osób (Gabryelewicz 2007).

Otępienie może występować w przebiegu następujących chorób:

- choroba Alzheimera (odpowiada za ponad 50% przypadków otępienia w badaniach klinicznych i autopsyjnych);
- otępienie naczyniopochodne, wielozawałowe;
- otępienie mieszane;
- choroba Huntingtona;
- choroba Parkinsona;
- postępujące porażenie nadjądrowe;
- stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem;
- postępujący zanik połowiczny;
- choroba Picka;
- zanik oliwkowo-mostkowo-mózdkowy;
- padaczka;
- choroby metaboliczne, tło toksyczne, niedoborowe, alkoholizm, zespół Wernickiego-Korsakowa;
- zatrucie lekami;
- choroby metaboliczne: niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy B12, niewydolność wątroby, hiperkalcemia;
- choroba Creutzfelda-Jakoba;
- AIDS;
- inne choroby zakaźne, np. kiła układu nerwowego, stwardnienie rozsiane (SM), zapalenie mózgu;
- zapalenie naczyń;
- wodogłowie;
- guzy wewnątrzczaszkowe;
- przyczyny pourazowe, krwiak półtwardówkowy;
- przyczyny nieznanne.

3. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.05.2022 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas prac nad raportami OT.4321.22.2019, 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.

W opracowaniu Agencji przedstawiono informacje z:

- 4 rekomendacji dla otępienia z ciałami Lewy'ego (Newcastle University 2019, Mayo 2021, NCG 2019, HPFT 2020);
- 3 rekomendacji dla otępienia w przebiegu choroby Parkinsona (NCG 2019, CPD 2019, HPFT 2020);
- 3 wytycznych dotyczących zaburzeń psychicznych innych niż wymienione w ChPL kwetiapiny u pacjentów z otępieniem (CADTH 2020, Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine 2021, University of Michigan 2021);

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:

- u pacjentów z poważnymi epizodami depresyjnymi, zalecane jest zastosowanie tego leku jako terapii dodanej u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie antydepresyjnymi;
- u starszych pacjentów z demencją atypowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza kwetiapina, mają mniej działań niepożądanych o charakterze pozapiramidowym i należy je rozważyć w przypadku pacjentów z majaczeniem i zespołem pozapiramidowym;
- u pacjentów z jednobiegunowym zaburzeniem depresyjnym, w przypadku częściowej odpowiedzi na leki należy rozważyć rozszerzenie leczenia o aripiprazol, kwetiapinę, risperidon, lit lub brexpiprazol

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Otępienie z ciałami Lewy'ego	
<p>Newcastle University 2019 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne za pomocą inhibitorów cholinesterazy – zasady ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii leczenia zaburzeń poznawczych należy zastosować inhibitory cholinesterazy Wybór substancji przez lekarza powinien zostać dokonany na podstawie: wcześniejszych doświadczeń, łatwości podania, schematu dawkowania oraz profilu bezpieczeństwa. Przeglądy systematyczne wykazały, że donepezyl i rywastygmina są podobnie skuteczne zarówno w zakresie funkcji poznawczych, jak i neuropsychiatrycznych. Galantamina może mieć pozytywny wpływ na poprawę procesów poznawczych i poprawę objawów neuropsychiatrycznych, ale dane na ten temat są ograniczone. Przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów cholinesterazy należy sprawdzić, czy nie występują istotne klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza: niedociśnienie ortostacyjne, omdlenia lub stan przedomdleniowy, zaburzenia rytmu serca/zaburzenia przewodzenia lub bradykardia. Należy rozważyć wykonanie badania EKG przed zastosowaniem inhibitora cholinesterazy, zwłaszcza jeśli w przeszłości występowały problemy kardiologiczne i/lub zaburzenia czynności autonomicznych. W przypadku niepewności, w tym dotyczących zastosowania rozruszników serca, należy pacjenta skierować na konsultację kardiologiczną. <p>Dostosowywanie dawki donepezylu powinno przebiegać w następujący sposób: 5 mg raz na dobę przez 4-6 tygodni, a następnie jeśli nie wystąpią istotne działania niepożądane zwiększyć do 10 mg na dobę.</p> <p>Dostosowywanie dawki rywastygminy powinno przebiegać w następujący sposób: 1,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększyć do 3 mg dwa razy na dobę. Dawkę można zwiększyć do 4,5 mg dwa razy na dobę, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jeśli nie wystąpią istotne działania niepożądane.</p> <p>Rywastygmina jest również dostępna w postaci plastra i w tej postaci może znaleźć zastosowanie u pacjentów z problemami z przełykaniem, <i>compliance</i> i u pacjentów u których wcześniej występowały znaczące różnice w odpowiedzi na postać w tabletkach. Dostosowywanie dawki powinno przebiegać w następujący sposób: 4,6 mg/dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększa się je do 9,5 mg/dobę, a po 4 tygodniach do 13,3 mg/dobę, jeśli nie wystąpią istotne działania niepożądane.</p>
<p>Mayo 2021 (USA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mayo Clinic</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego</u></p> <p>Nie ma lekarstwa na otępienie z ciałami Lewy'ego, ale wiele objawów może ulec poprawie dzięki ukierunkowanemu leczeniu.</p> <p>Leki</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory cholinesterazy stosowane w terapii Alzheimerera, takie jak: rywastygmina (Exelon), donepezyl (Aricept) i galantamina (Razadyne), działają poprzez zwiększenie poziomu przekaźników chemicznych w mózgu (neuroprzekaźników), które są uważane za ważne dla: pamięci, myślenia i osądu. Może to pomóc w poprawie czujności i zdolności poznawczych, a także w zmniejszeniu liczby halucynacji i innych problemów behawioralnych. Możliwe działania niepożądane obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, skurcze mięśni i częste oddawanie moczu. Mogą one również zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. <p>U niektórych osób z umiarkowaną lub ciężką demencją do inhibitora cholinesterazy może być dodany antagonist receptoru N-metylo-D-asparagianu (NMDA) o nazwie memantyna (Namenda).</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki na chorobę Parkinsona, takie jak karbidopa-lewodopa (Sinemet, Rytary, Duopa), mogą pomóc w zmniejszeniu objawów parkinsonizmu, takich jak sztywność mięśni i spowolnienie ruchów. Leki te mogą jednak również nasilać dezorientację, halucynacje i urojenia. Lekarz może przepisać leki stosowane w leczeniu innych oznak i objawów związanych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, takich jak problemy ze snem lub poruszaniem się.
<p>NCG 2019 (Irlandia)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia Irlandii</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące odpowiedniego przepisywania leków psychotropowych w przypadku objawów pozapoznawczych u osób z demencją</u></p> <p>Zalecenia dotyczące leków</p> <p>Ze względu na szczególne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u osób z otępieniem w chorobie Parkinsona i otępieniem z ciałami Lewy'ego, rywastygmina lub donepezyl mogą być rozważane w przypadku objawów pozapoznawczych powodujących silny niepokój, gdy interwencje nefarmakologiczne okazały się nieskuteczne. [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji umiarkowana]</p>
<p>HPFT 2020 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> University NHS Foundation Trust</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące farmakologicznych terapii demencji</u></p> <p>Otępienie z ciałami Lewy'ego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy zastosować rywastygminę lub donepezyl; w przypadku braku tolerancji dla powyższych należy rozważyć zastosowanie galantaminy; w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazaniach do zastosowania inhibitorów acetylocholinesterazy, należy rozważyć zastosowanie memantyny. <p>Otępienie z ciałami Lewy'ego o ciężkim nasileniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> należy zastosować rywastygminę lub donepezyl;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazaniach do zastosowania inhibitorów acetylocholinoestrazy, należy rozważyć zastosowanie memantyny. <p>Dakowanie donepezilu</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg raz na dobę, wieczorem, tuż przed snem, w razie potrzeby dawkę można zwiększyć po upływie 1 miesiąca do 10 mg raz na dobę. Dostępne są również tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (znacznie droższe). <p>Dakowanie rywastygminy</p> <ul style="list-style-type: none"> • kapsułki i płyn - dawka początkowa 1,5 mg dwa razy na dobę podczas posiłków. Zwiększać dawkę do maksymalnej tolerowanej przez pacjenta, do 6 mg dwa razy na dobę. Pomiedzy kolejnymi zwiększeniami dawki należy zachować co najmniej 2 tygodnie przerwy. Jeśli leczenie zostanie przerwane na dłużej niż trzy dni, należy je ponownie rozpocząć od dawki 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów). • plastry (tylko w przypadku braku możliwości podania kapsułki/płynu) - 4,6 mg na dobę, zwiększając dawkę do 9,5 mg na dobę po upływie co najmniej 4 tygodni. Po kolejnych 6 miesiącach można zwiększyć dawkę do 13,3 mg na dobę, jeśli jest to wskazane z klinicznego punktu widzenia. <p>Bezwzględne przeciwwskazania dla donepezilu</p> <ul style="list-style-type: none"> • wrażliwość na pochodne piperidyny; <p>Bezwzględne przeciwwskazania dla rywastygminy</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na pochodne karbaminianu; • ciężkie upośledzenie czynności wątroby; • wcześniejsze reakcje w miejscu stosowania plastra z rywastygminą sugerujące alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wywiadzie;
Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PD)	
<p>NCG 2019 (Irlandia) <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia Irlandii</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące odpowiedniego przepisywania leków psychotropowych w przypadku objawów pozapoznawczych u osób z demencją</u> Zalecenia dotyczące leków</p> <p>Ze względu na szczególne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u osób z otępieniem w chorobie Parkinsona i otępieniem z ciałami Lewy'ego, rywastygmina lub donepezil mogą być rozważane w przypadku objawów pozapoznawczych powodujących silny niepokój, gdy interwencje nefarmakologiczne okazały się nieskuteczne. [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji umiarkowana]</p>
<p>CPD 2019 (Kanada) <u>Źródło finansowania:</u> Parkinson Canada</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w PD</u> Zalecenia dotyczące zaburzeń poznawczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie otępienia związanego z PD oraz łagodnych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona można postawić na podstawie Kryteriów Diagnostyki Klinicznej Towarzystwa Zaburzeń Ruchowych (ang. Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria). Wymagają one zgłoszenia subiektywnego pogorszenia funkcji poznawczych i wykazania trudności w testach psychometrycznych (siła rekomendacji: GPP). • W przypadku otępienia związanego z PD można dodać inhibitory cholinoestazy: rywastygminę (siła rekomendacji: A), donepezil (siła rekomendacji: A) lub galantaminę (siła rekomendacji: C). W trakcie terapii może wystąpić idiosynkrazja i działania niepożądane, dlatego w przypadku wystąpienia powyższych warto wypróbować alternatyw lek (siła rekomendacji: GPP). Jeśli inhibitory cholinesterazy nie są tolerowane lub nie są skuteczne można zastosować memantyna (siła rekomendacji: C). • Nie udowodniono, że jakiegokolwiek działania zmniejszają ryzyko progresji PD od łagodnych zaburzeń poznawczych do demencji, ale zachęca się do modyfikacji stylu życia, takich jak: angażowanie się w czynności pobudzające funkcje poznawcze i społeczne oraz ćwiczenia fizyczne (siła rekomendacji: GPP). <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej, oraz wykazujących ogólną spójność wyników;</p> <p>B - materiał dowodowy obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+;</p> <p>C - materiał dowodowy obejmujący badania ocenione na 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+.</p> <p>D - poziom dowodów 3 i 4, lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+;</p> <p>GPP - zalecane najlepsze praktyki oparte na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej przedmiotowe wytyczne;</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1++ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1+ - dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>1- - metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych;</p> <p>2++ - wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku wystąpienia czynników zakłócających lub bias oraz wysokim prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowy;</p> <p>2+ - dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowy;</p> <p>2- - badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku konfundacji lub bias i znacznym ryzyku, że nie występuje związek przyczynowy;</p> <p>3 - badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków);</p> <p>4 – opinie ekspertów;</p>
<p>HPFT 2020 (Wielka Brytania) Źródło finansowania: University NHS Foundation Trust</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące farmakologicznych terapii demencji</u></p> <p>Choroba Parkinsona – w dokumencie nie przedstawiono szczegółowych wytycznych dla donepezylu, jednak jest on jednym z uwzględnionej w dokumencie leków z grupy inhibitorów cholinesterazy</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaproponuj inhibitory cholinesterazy osobom z łagodną lub umiarkowaną postacią otępienia w chorobie Parkinsona. Rywastygmina jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na licencję i dowody. • rozważ zastosowanie inhibitorów cholinesterazy u osób z ciężką postacią otępienia w chorobie Parkinsona. Rywastygmina jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i dowody. • należy rozważyć zastosowanie memantyny u osób z otępieniem w chorobie Parkinsona, tylko jeśli inhibitory cholinesterazy nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. • oprócz działań niepożądanych typowych dla choroby Alzheimera, należy pamiętać, że leki z grupy inhibitorów cholinesterazy mogą pogarszać objawy motoryczne choroby Parkinsona.
Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem	
<p>CADTH 2020 (Kanada) Źródło finansowania: CADTH</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z poważnymi epizodami depresyjnymi</u></p> <p>W dokumencie przedstawiono informacje, o uwzględnieniu kwetiapiny w 2 odnalezionych wytycznych: Bennabi 2019 i Canmat 2018. Zalecają one zastosowanie tego leku jako terapii dodanej u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie antydepresyjnymi. Nie odnaleziono dowodów na nieprawidłowe używanie i nadużywanie kwetiapiny przez pacjentów z poważnymi epizodami depresyjnymi.</p>
<p>Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine 2021 (Nowa Zelandia I Australia) Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii starszych pacjentów z demencją</u></p> <p>Atypowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza kwetiapina, mają mniej działań niepożądanych o charakterze pozapiramidowym i należy je rozważyć w przypadku pacjentów z majaczeniem i zespołem pozapiramidowym.</p>
<p>University of Michigan 2021 (USA) Źródło finansowania: Uniwersytet Michigan</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia ambulatoryjnego pacjentów z jednobiegunowym zaburzeniem depresyjnym</u></p> <p>W przypadku częściowej odpowiedzi na leki należy rozważyć rozszerzenie leczenia o aripiprazol, kwetiapinę, risperidon, lit lub brexpiprazol</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 błędu systematycznego) 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> [12.05.2022 r.]

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego z 2019 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;
- Rywastygmina we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego
- Kwetiapina we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.04.2022 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.22.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Interwencje, populacja:

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

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

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

Otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB); otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PDD)

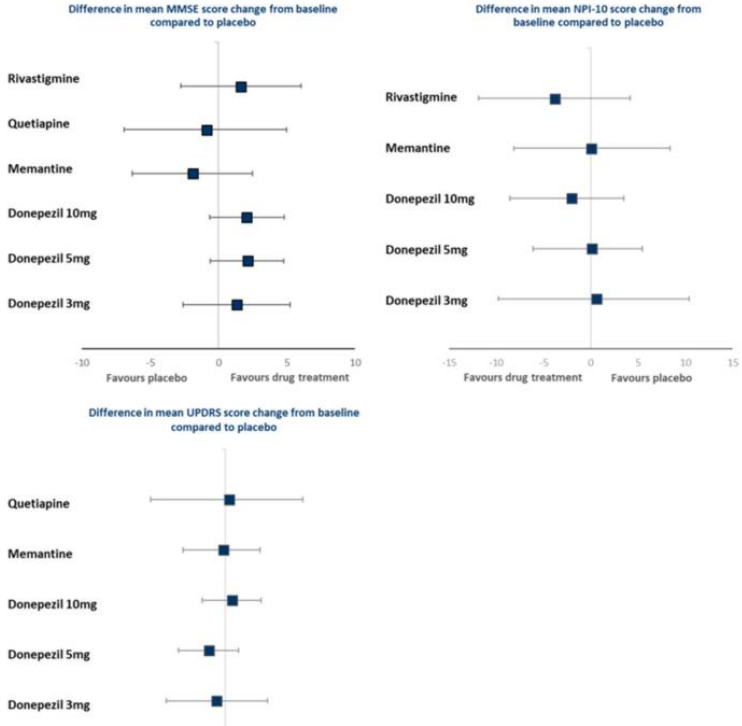
- Monafred 2020 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową oceniająca skuteczność inhibitorów cholinoesterazy i memantyny u pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych w otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB);
- Watts 2022 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, oceniająca skuteczność stosowania substancji donepezyl, rywastygminy i kwetiapiny u pacjentów ze stwierdzonym otępieniem w chorobie Parkinsona (PDD) lub DLB;
- Meng 2019 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową oceniająca skuteczność stosowania donepezylu i rywastygminy w DLB i PDD;
- Li 2019 – przegląd systematyczny oceniający stosowanie rywastygminy w populacji chorych na DLB lub PDD – oceniano zmiany w odczuciu apatii.

Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

- Phiri 2022 – badanie retrospektywne, kohortowe, oceniające między innymi stosowanie kwetiapiny w chorobie Alzheimera.
- Tapianen 2020 – badanie retrospektywne na podstawie danych z fińskiej bazy medycznej – pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera stosujący leki przeciwpsychotyczne (APP);

- Yunusa 2019 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową porównujący skuteczność stosowania APP (w tym kwetiapiny) między sobą lub z placebo – brano pod uwagę każdy rodzaj otępienia.
- Yunusa 2022 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową porównujący skuteczność stosowania APP (w tym kwetiapiny) w psychozie związanej z otępieniem (DRP).

4.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Badanie/ rodzaj badania	Charakterystyka populacji i interwencji	Wyniki i wnioski
donepezyl rywastygmina kwetiapina		
<p>Monafred 2020 Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową</p>	<p>Wyszukiwano badań RCT oceniających skuteczność interwencji stosowanych w DLB. Przedstawiono wyniki dla badań, w których stosowano donepezyl, kwetiapina, rywastygminę oraz memantynę.</p>	<p>Dla żadnej z przedstawionych substancji nie wykazano istotnie statystycznej przewagi w skuteczności leczenia DLB względem placebo.</p>  <p>Rysunek 1 Wykres forest-plot przedstawiający skuteczność poszczególnych interwencji wg skal MMSE, NPI-10, UPDRS III</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>

Wykonano również porównanie pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, dla których również nie wykazano istotnie statystycznych różnic. Poniżej przedstawiono zestawienie oceniające prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą (lub najbezpieczniejszą) interwencją spośród ocenianych.

Table 3 Likelihood of each treatment option having the best safety outcome and the expected rank of each treatment in the data set

Treatment option/and efficacy/safety outcome	Probability of being the safest treatment		Rank of treatment	
	Mean	SD	Mean	SD
Overall AE rate				
Placebo	0.09	0.28	2.85	1.06
Donepezil 3 mg	0.59	0.49	1.98	1.48
Donepezil 5 mg	0.08	0.26	3.62	1.51
Donepezil 10 mg	0.01	0.12	4.74	1.3
Memantine	0.16	0.36	3.34	1.65
Quetiapine	0.06	0.24	5.27	1.8
Rivastigmine	0.02	0.13	6.2	1.33
Discontinuation rate				
Placebo	0.01	0.09	4.02	1.11
Donepezil 3 mg	0.1	0.3	4.19	1.95
Donepezil 5 mg	0.01	0.09	5.53	1.3
Donepezil 10 mg	0.09	0.29	3.14	1.4
Memantine	0.11	0.32	3.37	1.69
Quetiapine	0.65	0.48	1.91	1.59
Rivastigmine	0.03	0.16	5.85	1.63
Discontinuation rate due to AEs				
Placebo	0.01	0.07	4.34	1.18
Donepezil 3 mg	0.09	0.29	4.12	1.93
Donepezil 5 mg	0.01	0.1	5.22	1.48
Donepezil 10 mg	0.41	0.49	2.02	1.18
Memantine	0.08	0.27	3.93	1.75
Quetiapine	0.31	0.46	4.02	2.58
Rivastigmine	0.09	0.29	4.35	1.97
Psychiatric events				
Placebo	0.07	0.26	2.93	1.05
Donepezil 3 mg	0.03	0.17	4.82	1.32
Donepezil 5 mg	0.04	0.21	3.65	1.22
Donepezil 10 mg	0.39	0.49	2.06	1.12
Memantine	0.41	0.49	2.7	1.77
Quetiapine	0.05	0.22	4.85	1.46

Table 2 Likelihood of each treatment option being the most effective and the expected rank of each treatment in the data set

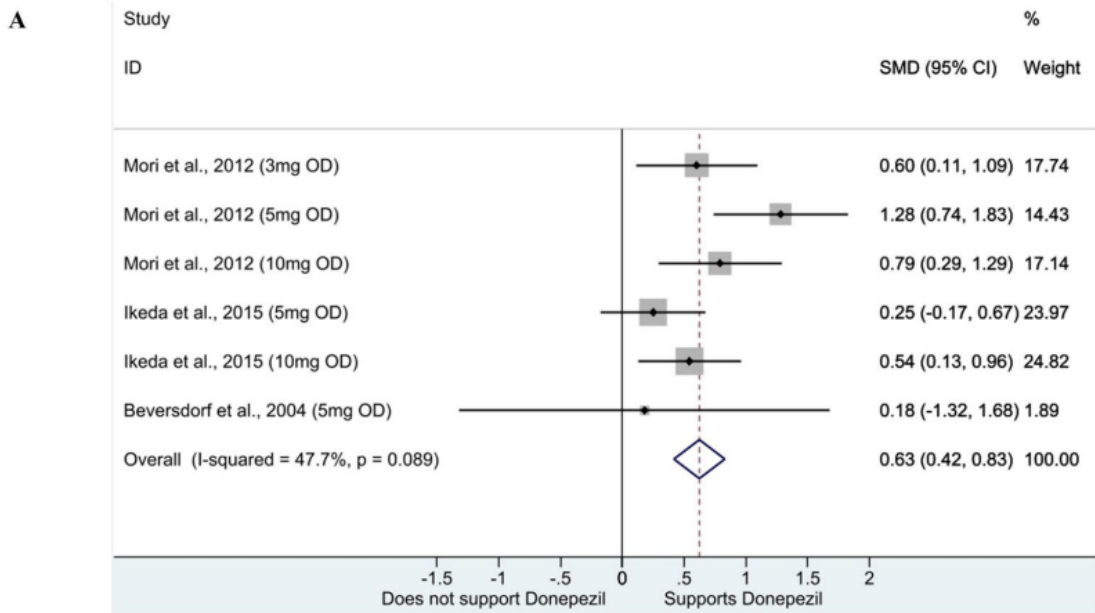
Efficacy outcome measures of treatment	Probability of being the most effective treatment		Rank of treatment	
	Mean	SD	Mean	SD
MMSE				
Placebo	0	0.03	5.06	0.9
Donepezil 3 mg	0.14	0.35	3.46	1.61
Donepezil 5 mg	0.26	0.44	2.42	1.24
Donepezil 10 mg	0.23	0.42	2.52	1.23
Memantine	0.01	0.12	6.18	1.28
Quetiapine	0.09	0.28	5.21	1.95
Rivastigmine	0.26	0.44	3.15	1.77
NPI-10				
Placebo	0.01	0.1	4.04	1.17
Donepezil 3 mg	0.13	0.34	4.11	1.86
Donepezil 5 mg	0.03	0.18	4.05	1.34
Donepezil 10 mg	0.19	0.39	2.7	1.32
Memantine	0.13	0.33	3.92	1.8
Rivastigmine	0.5	0.5	2.19	1.54
UPDRS				
Placebo	0.01	0.12	3.85	1.07
Donepezil 3 mg	0.26	0.44	2.99	1.72
Donepezil 5 mg	0.35	0.48	2.12	1.12
Donepezil 10 mg	0.01	0.11	4.59	1.25
Memantine	0.13	0.34	3.57	1.63
Quetiapine	0.24	0.42	3.89	2.07

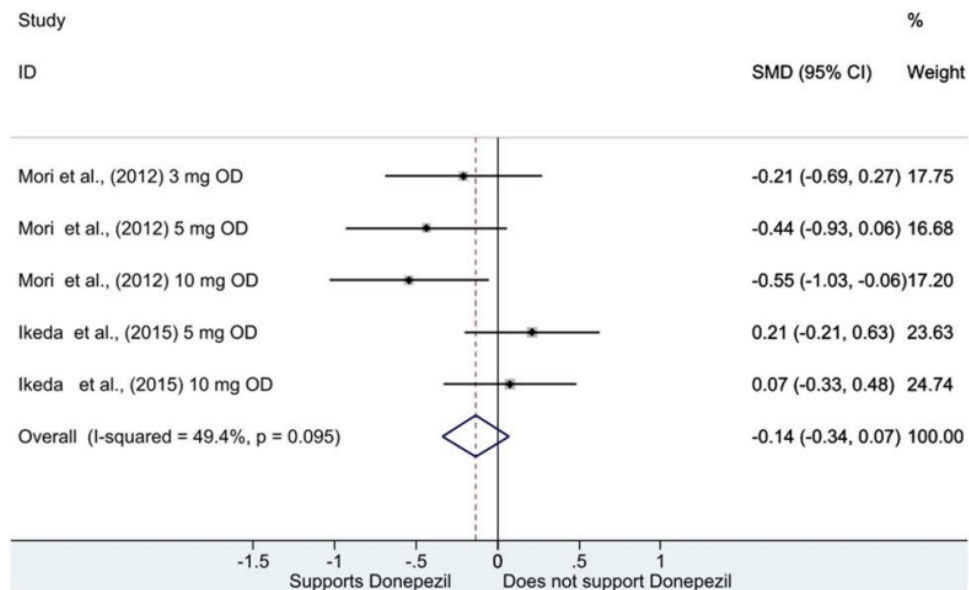
SD Standard deviation

Rysunek 2 Prawdopodobieństwo, że opcja leczenia jest najskuteczniejsza i oczekiwana pozycja każdej interwencji w rankingu

Wnioski

Dodatkowe dowody miałyby duży wpływ na wyniki, szczególnie w przypadku wprowadzenia do sieci badań porównujących interwencje bezpośrednio. Podkreśla to potrzebę dalszych badań z badaniami porównującymi leczenie z aktywnymi lekami porównawczymi i wykorzystującymi środki, które mogą być bardziej czułe i specyficzne dla DLB. Wyniki nie są statystycznie istotne, należy jednak zwrócić uwagę, że donepezyl w dawce 5 mg uzyskał najwyższą ocenę pod względem wyników skuteczności i bezpieczeństwa; może

		to skutkować najlepszym ogólnym profilem korzyści/ryzyka w leczeniu pacjentów z DLB. Przyszłe badania powinny mieć na celu przeprowadzenie bezpośrednich porównań leczenia, aby poprawić bazę dowodową dotyczącą choroby o wysokiej niezaspokojonej potrzebie.																								
<p>Watts 2022</p> <p>Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową</p>	<p>Uwzględniono badania gdzie Uczestnicy byli zdiagnozowani DLB lub PDD;</p> <p>badano skuteczność co najmniej jednej interwencji farmakologicznej;</p> <p>Co najmniej jedno z pierwotnych lub wtórnych badań, które odnaleziono, dotyczyło zmian poznawczych, objawów motorycznych, czynności życia codziennego (ADL), objawów neuropsychiatrycznych, QoL, hospitalizacji, hospitalizacji, śmiertelności, obciążenia opiekunów lub działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p> <p>Wykluczano badania: obejmujące ty ko osoby z chorobą Parkinsona bez demencji; nie przedstawiano oddzielnie danych dotyczących LBD;</p> <p>Artykuły opiniotwórcze lub recenzje; nieopublikowane w języku angielskim</p> <p>Donepezyl: odnaleziono 20 badań, w tym 3 badania RCT w DLB oraz 9 badań w tym 3 badania RCT w chorobie Parkinsona</p> <p>Rywastygmina: 6 badań w tym 1 RCT w DLB oraz 9 badań w tym 1 RCT z przedłużeniem w chorobie Parkinsona</p> <p>Kwetiapina: seria przypadków oraz 2 opisy przypadków w DLB oraz badanie open-label w PD</p>	<p>Otępienie z ciałami Lewy'ego</p> <p><u>Donepezyl</u></p> <p>17 badań, w tym dwa RCT z 12-miesięcznym okresem obserwacji (Ikeda 2013; Mori 2015) wykazały, że Donepezyl prowadzi do poprawy w zdolnościach poznawczych. Meta-analiza <i>fixed-effect</i> potwierdziła skuteczność donepezilu (SMD=0,63; [0,42-0,83]; p<0,001). Metaanaliza dotycząca dawkowania potwierdziła, że niskie dawki (3-5 mg/dobę) (SMD=0,64; [0,12-1,16]; p=0,02) oraz rutynowa dawka kliniczna donepezilu (10 mg/dobę) (SMD=0,64 [0,33-0,96] p<0,001) istotnie poprawia zdolności poznawcze w DLB.</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mori et al., 2012 (3mg OD)</td> <td>0.60 (0.11, 1.09)</td> <td>17.74</td> </tr> <tr> <td>Mori et al., 2012 (5mg OD)</td> <td>1.28 (0.74, 1.83)</td> <td>14.43</td> </tr> <tr> <td>Mori et al., 2012 (10mg OD)</td> <td>0.79 (0.29, 1.29)</td> <td>17.14</td> </tr> <tr> <td>Ikeda et al., 2015 (5mg OD)</td> <td>0.25 (-0.17, 0.67)</td> <td>23.97</td> </tr> <tr> <td>Ikeda et al., 2015 (10mg OD)</td> <td>0.54 (0.13, 0.96)</td> <td>24.82</td> </tr> <tr> <td>Beversdorf et al., 2004 (5mg OD)</td> <td>0.18 (-1.32, 1.68)</td> <td>1.89</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 47.7%, p = 0.089)</td> <td>0.63 (0.42, 0.83)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rysunek 3 Metaanaliza <i>fixed-effect</i> badań, w których badano skuteczność donepezilu (3-10 mg/dzień) w radzeniu sobie z objawami poznawczymi u osób z demencją z ciałami Lewy'ego (DLB)</p> <p>Jedenaście badań wykazało poprawę w objawach neuropsychiatrycznych. W jednym nierandomizowanym badaniu (Minett 2003) oraz w opisie przypadku (Bhanji 2005) odnotowano pogorszenie objawów neuropsychiatrycznych po odstawieniu donepezilu. Większość badań oceniała zmiany w objawach neuropsychiatrycznych za pomocą Neuropsychiatric Inventory (NPI). Metaanaliza <i>random-effects</i> potwierdziła skuteczność (SMD=-0,52; [0,95-0,09]; p=0,02) donepezilu w ograniczaniu omamów i zmian poznawczych (NPI-2). Jednak dalsze metaanalizy wykazały, że dowody potwierdzające poprawę ogólnych objawów neuropsychiatrycznych przez donepezil (wyniki NPI-10) nie były istotne (SMD=-0,14 [0,34-0,07] p=0,19. Trzy badania z 12-miesięcznym <i>follow-up</i> nie potwierdziły długoterminowej skuteczności stosowania donepezilu (Ikeda 2013, Mori 2015, Tanaka 2005). Badanie retrospektywnie oceniające śmiertelność wykazało, że donepezyl istotnie wydłuża czas przeżycia chorych na DLB o średnio 2,8 roku.</p>	Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	Mori et al., 2012 (3mg OD)	0.60 (0.11, 1.09)	17.74	Mori et al., 2012 (5mg OD)	1.28 (0.74, 1.83)	14.43	Mori et al., 2012 (10mg OD)	0.79 (0.29, 1.29)	17.14	Ikeda et al., 2015 (5mg OD)	0.25 (-0.17, 0.67)	23.97	Ikeda et al., 2015 (10mg OD)	0.54 (0.13, 0.96)	24.82	Beversdorf et al., 2004 (5mg OD)	0.18 (-1.32, 1.68)	1.89	Overall (I-squared = 47.7%, p = 0.089)	0.63 (0.42, 0.83)	100.00
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																								
Mori et al., 2012 (3mg OD)	0.60 (0.11, 1.09)	17.74																								
Mori et al., 2012 (5mg OD)	1.28 (0.74, 1.83)	14.43																								
Mori et al., 2012 (10mg OD)	0.79 (0.29, 1.29)	17.14																								
Ikeda et al., 2015 (5mg OD)	0.25 (-0.17, 0.67)	23.97																								
Ikeda et al., 2015 (10mg OD)	0.54 (0.13, 0.96)	24.82																								
Beversdorf et al., 2004 (5mg OD)	0.18 (-1.32, 1.68)	1.89																								
Overall (I-squared = 47.7%, p = 0.089)	0.63 (0.42, 0.83)	100.00																								

B

Rysunek 4 Metaanaliza fixed-effect badań, w których badano skuteczność Donepezylu (3-10 mg/dzień) w zmniejszaniu ogólnych objawów neuropsychiatrycznych, mierzonych za pomocą wyniku NPI-10, u osób z DLB

Rywastygmina

Cztery badania wykazały poprawę w zdolnościach poznawczych. W opisie przypadku udokumentowano, że zwiększenie doustnej dawki rywastygminy do 22,5 mg/dobę prowadziło do trwałych korzyści przez cztery lata bez żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa (Nour 2016)

Pięć badań w tym jedno RCT wykazało poprawę w wynikach NPI, które utrzymały się do 26-ego tygodnia. Jedno badanie z 96-tygodniowym *follow-up* nie potwierdziło efektywności.

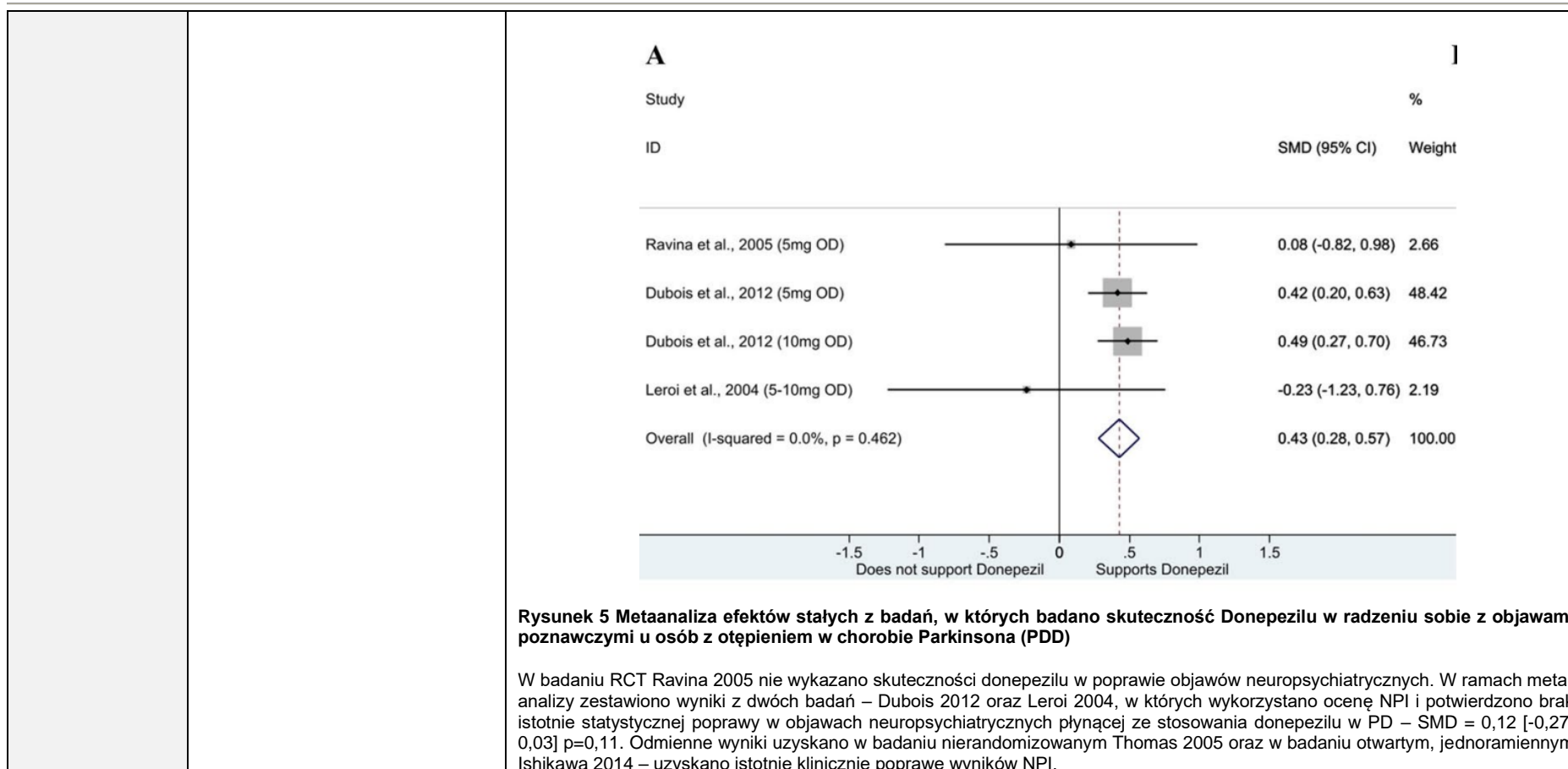
Kwetiapina

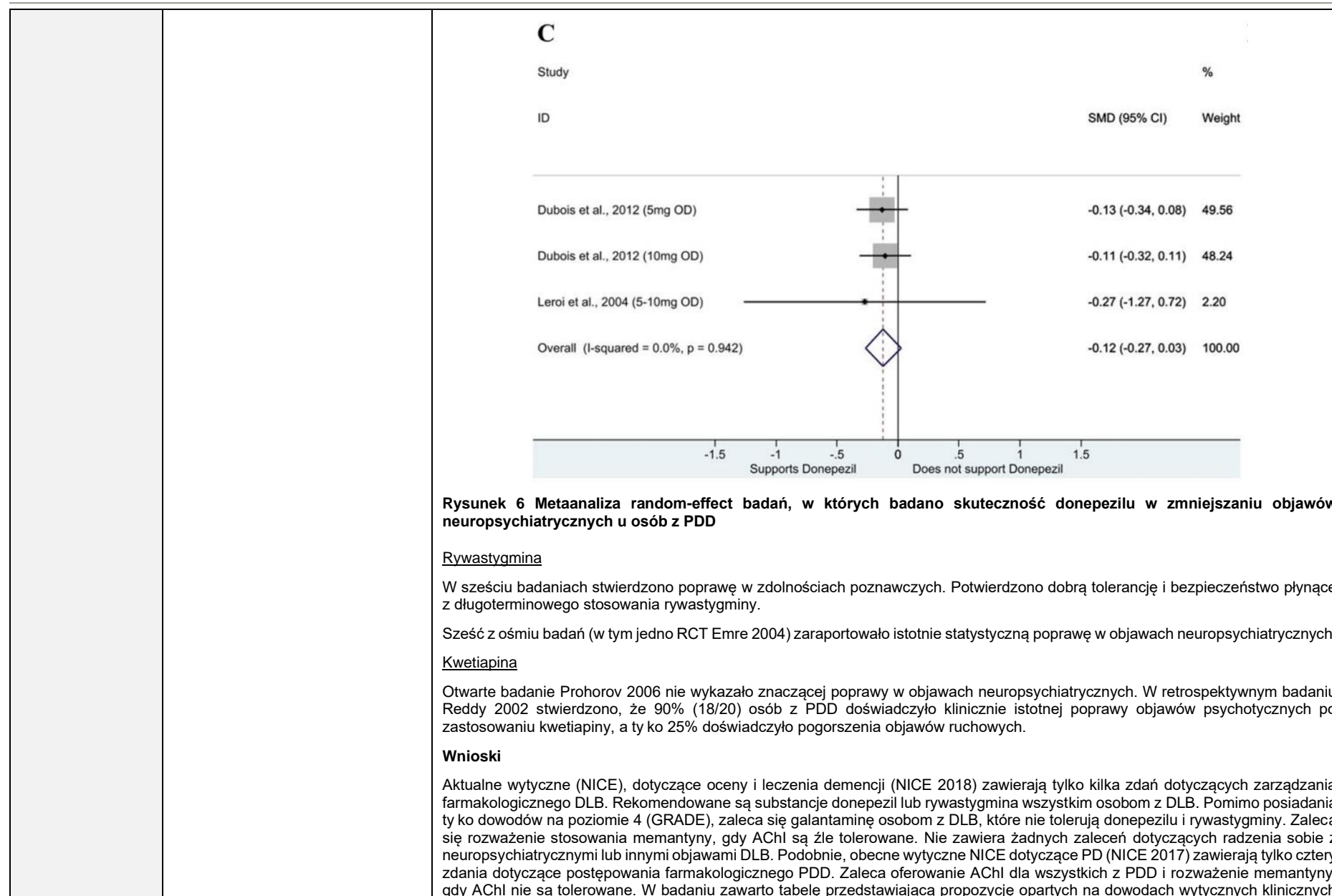
Seria opisów przypadków oraz 2 opisy przypadków potwierdziły skuteczność leczenia kwetiapiną pod względem poprawy w objawach neuropsychiatrycznych (Rice 2013, Takahashi 2003, Terao 2003). U dwóch pacjentów ze stwierdzonym DLB leczonych kwetiapiną stwierdzono złośliwy zespół neuroleptyczny.

Otępienie w chorobie Parkinsona

Donepezyl

Osiem badań, w tym jedno RCT z 52-tygodniowym *follow-up* (Dubois 2004), potwierdziło skuteczność stosowania donepezylu w poprawie w zdolnościach poznawczych. Meta-analiza potwierdziła skuteczność stosowania donepezylu (5/10 mg/d) SMD = 0,43 [0,28-0,57] $p < 0,01$.





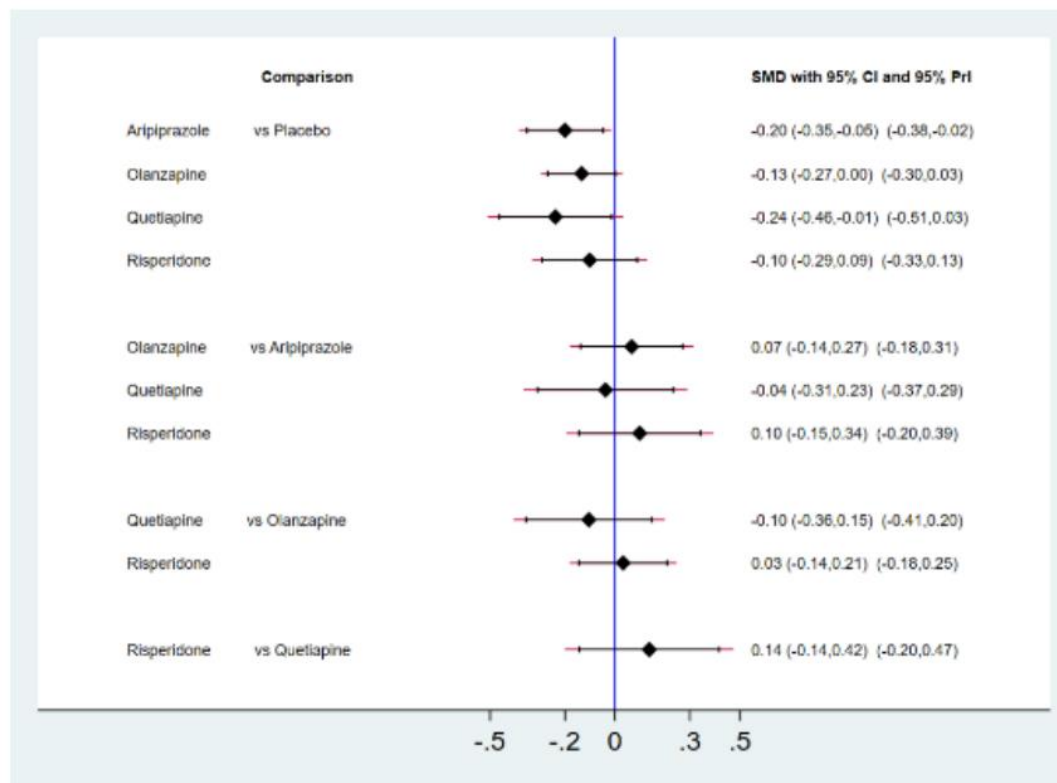
		<p>dotyczących farmakologicznego postępowania w DLB i PDD. Biorąc pod uwagę trwające badania, zalecane jest wykonywanie przeglądów dowodów i aktualizację tych wytycznych klinicznych co trzy lata.</p> <p>1 Pharmacological management of people with Dementia with Lewy bodies (DLB)</p> <p>1.1 Cognitive symptoms:</p> <p>1.1.1. Offer Donepezil for all people with DLB.</p> <p>1.1.2. If Donepezil 10 mg/day dose is not tolerated, consider low dose (3-5mg/day) regime.</p> <p>1.1.3. Consider Rivastigmine or Memantine if Donepezil is contraindicated or low dose Donepezil treatment is not tolerated.</p> <p>1.1.4. There is no evidence supporting the prescription of Memantine and an acetylcholinesterase inhibitor (AChI) together.</p> <p>1.2 Neuropsychiatric symptoms:</p> <p>1.2.1. Offer Donepezil for managing hallucinations and cognitive fluctuations associated with DLB.</p> <p>1.2.2. Consider Rivastigmine or Memantine monotherapy if other neuropsychiatric symptoms associated with DLB lead to more clinical risks.</p> <p>1.2.3. Typical antipsychotics and Risperidone must not be prescribed for people with DLB.</p> <p>1.2.4. Use of any antipsychotic medication should be avoided.</p> <p>1.2.4.1. When there is extremely high risk of harm to self or others despite the best possible treatment with non-pharmacological interventions and AChI or Memantine, options of Olanzapine, Aripiprazole, Quetiapine, Clozapine and Paroxetine can be considered after extensive risk benefit analyses involving the service user, family members and carers.</p> <p>1.2.4.2. Olanzapine has better evidence than other antipsychotic medications. However, its safety in people with DLB remains uncertain.</p> <p>1.2.5. Citalopram should not be prescribed. There is no evidence supporting the use of any antidepressant medication for managing depressive symptoms associated with DLB.</p> <p>1.3 Other symptoms:</p> <p>1.3.1. Consider Memantine monotherapy for managing REM sleep behaviour disorder (RBD).</p> <p>1.3.1.1. Ramelteon and Clonazepam are second line options for managing RBD.</p> <p>1.3.2. Consider Zonisamide for managing motor symptoms of DLB.</p> <p>2 Pharmacological management of people with Parkinson's Disease Dementia (PDD)</p> <p>2.1 Cognitive symptoms:</p> <p>2.1.1. Offer Donepezil or Rivastigmine monotherapy for all people with PDD.</p> <p>2.1.2. Consider Memantine or Galantamine if Donepezil and Rivastigmine are contraindicated or poorly tolerated.</p> <p>2.1.3. There is no evidence supporting the prescription of Memantine and an AChI together.</p> <p>2.2 Neuropsychiatric symptoms:</p> <p>2.2.1. Offer Rivastigmine if there are neuropsychiatric symptoms leading to clinical risks.</p> <p>2.2.2. Consider Donepezil or Galantamine or Memantine if Rivastigmine is contraindicated or not tolerated.</p> <p>2.2.3. Use of any antipsychotic medication should be avoided.</p> <p>2.2.3.1. When there is extremely high risk of harm to self or others despite the best possible treatment with non-pharmacological interventions and AChI or Memantine, options of Quetiapine, Clozapine, Risperidone and Olanzapine can be considered after extensive risk benefit analyses involving the service user, family members and carers.</p> <p>2.2.4. Offer Duloxetine for managing depressive symptoms associated with PDD.</p> <p>2.3 Other symptoms:</p> <p>2.3.1. Consider Memantine monotherapy if RBD leads to more clinical risks.</p> <p>2.3.2. Consider reducing or withdrawing dopaminergic medication(s) including Levodopa after detailed risk benefit analyses involving neurologists, service users, and carers.</p> <hr/> <p>Rysunek 7 Propozycja wytycznych klinicznych postępowania farmakologicznego w otępieniu.</p>
donepezil i rywastygmina		
<p>Meng 2019</p> <p>Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową</p>	<p>Wyszukiwano randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, w których ocenia się skuteczność stosowania inhibitorów cholinesterazy u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona, otępieniem w chorobie Parkinsona lub otępieniu z ciałami Lewy'ego</p>	<p>Otępienie z ciałami Lewy'ego</p> <p><u>Donepezil</u></p> <p>MMSE i MoCA: MD = 0,63 [[0,42; 0,84] P < 0,001</p> <p>CGIC: RR = 2,04 [1,48; 2,83] P < 0,001</p> <p>10-Item Neuropsychiatric Inventory: MD = -1,98 [-6,26; 2,29] P=0,36</p> <p>Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motor: MD = 0,20 [-1.33; 0,94] P=0,73</p>

	<p>Zaprezentowano wyniki:</p> <p>6-ściu badań dla substancji donepezyl (2 w ciałach Lewy'ego, 4 w chorobie Parkinsona)</p> <p>1 badania dla substancji rywastygmina w ciałach Lewy'ego</p>	<p>Bezpieczeństwo: AE: RR = 1,06 [0,93; 1,20] P=0,37</p> <p><u>Rywastygmina</u></p> <p>MMSE i MoCA: MD = 0,29 [-0,07; 0,65] P=0,12</p> <p>10-Item Neuropsychiatric Inventory: MD = -3,80 [-9,25; 1,65] P=0,17</p> <p>Bezpieczeństwo AE: RR = 1,21 [1,03; 1,43] P=0,02</p> <p>Otępienie w chorobie Parkinsona</p> <p><u>Donepezyl</u></p> <p>MMSE i MoCA: MD = 0,51 [0,36; 0,66]</p> <p>CGIC: RR = 1,14 [0,96; 1,35] P=0,24</p> <p>10-Item Neuropsychiatric Inventory: MD = -1,82 [-3,16; -0,48] P=0,008</p> <p>Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motor: MD = -0,71 [-6,63; 5,21]</p> <p>Bezpieczeństwo AE: RR = 1,06 [0,97; 1,16] P=0,17</p> <p><u>Wnioski i dyskusja</u></p> <p>Wyniki wykazały, że inhibitory cholinesterazy korzystnie wpływają na poprawę uwagi, szybkości przetwarzania informacji, funkcji wykonawczych, pamięci i zdolności porozumiewania się u pacjentów, ale nie poprawiły umiejętności poznawania wzrokowo-przestrzennego w porównaniu z placebo.</p> <p>Jedynie w u pacjentów leczonych rywastygminą stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych niż w grupach z placebo.</p> <p>Zgodnie z wcześniej publikowanymi meta-analizami o podobnej metodycy oraz poruszającymi zblizoną problematykę, stwierdzono, że stosowanie donepezylu jest terapią skuteczną w leczeniu DLB w poprawie umiejętności poznawczych oraz dla miary nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia w badaniach leczenia pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (global impression CGIC).</p> <p>Żadne z ocenianych substancji (w tym donepezyl) nie wpłynęły na polepszenie ani pogorszenie stanu pacjentów ze stwierdzoną chorobą Parkinsona.</p> <p>Autorzy badania wskazują, iż obecna metaanaliza miała kilka ograniczeń. Po pierwsze, mimo że uwzględniono wiele badań, liczba uczestników była niewielka, a wyniki mogą nie pozwalać na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Ponadto pełna ocena wszystkich zastosowanych interwencji była niemożliwa ze względu na brak danych. Ponadto większość włączonych badań była stosunkowo krótka, do dalszej oceny wymagane są długoterminowe badania ze stosunkowo dłuższymi okresami obserwacji. Zwraca się również uwagę na wysoką heterogeniczność wykazaną za pomocą testu chi kwadrat oraz metody najmniejszych kwadratów.</p>
Kwetiapina		
Phiri 2022	Retrospektywne kliniczne badanie kohortowe w celu przeglądu danych opartych na brytyjskim systemie	Zidentyfikowano łącznie 1692 pacjentów z co najmniej jednym rekordem o przyjęciu leku. Spośród nich 587 pacjentom przepisano olanzapinę, kwetiapinę lub rysperidon (grupa leków), 893 nie przepisano żadnego leku przeciwpsychotycznego (grupa porównawcza), a 290 przepisano inny lek przeciwpsychotyczny niż olanzapina, kwetiapina i rysperidon. Olanzapinę przepisano 155 pacjentom,

<p>badanie retrospektywne</p>	<p>Clinical Record Interactive Search w okresie od 1 stycznia 2013 r. do 31 grudnia 2017 r. Do analizy danych wykorzystano opisową metodę statystyczną. Do oceny ciężkości i stopnia zaawansowania choroby wykorzystano wyniki Mini Mental State Examination (MMSE). Opracowano model proporcjonalnych hazardów Coxa w celu oceny związku między przeżyciem po postawieniu diagnozy a innymi zmiennymi.</p> <p>Dane pacjentów w bazie danych SHFT zostały przefiltrowane, aby uwzględnić ty ko: Osoby starsze niż 30 lat na początku okresu badania (1 stycznia 2013); z pierwszą diagnozą choroby Alzheimera, otępienia naczyniowego, otępienia czołowo-skroniowego, nieokreślonego otępienia lub otępienia związanego z innymi chorobami; przypisano tę pierwszą diagnozę między 1 stycznia 2013 r. a 31 grudnia 2016 r.; i nigdy nie miał diagnozy schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.</p>	<p>kwetiapinę 144, a rysperidon 450 pacjentom. W okresie badania było 153 pacjentów, którym przepisano co najmniej dwa z trzech leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>U 1097 (74%) pacjentów odnotowano zgon w ciągu 5 lat od pierwszej diagnozy. W przypadku tych pacjentów obliczono „przeżycie od diagnozy”, przedstawiając czas w miesiącach między diagnozą a datą zgonu. Średnie przeżycie od momentu rozpoznania wyniosło 26,7 miesiąca (SD = 19,9).</p> <p>Pacjenci, którym przepisano olanzapinę, wykazywali zwiększone ryzyko zgonu w badanym okresie HR = 1,32; [1,08-1,60] P < 0,01. Osoby, którym przepisano rysperidon, wykazywały podobne zwiększone ryzyko zgonu HR = 1,35 [1,18-1,54] P < 0,001. Kwetiapina nie wykazała istotnego związku ze zwiększonym ryzykiem zgonu HR = 1,09 [0,90-1,34] P = 0,38.</p> <p>Wnioski</p> <p>Wyniki wskazują na znacznie wyższe ryzyko zgonu w przypadku osób, którym przepisano olanzapinę i rysperidon. Potwierdzają to wcześniejsze ustalenia Gerhard 2014, gdzie wykazano, że kwetiapina miała mniejsze ryzyko zgonu niż rysperidon, podczas gdy olanzapina miała podobny wskaźnik śmiertelności jak rysperidon w populacji osób starszych. Gerhard 2014 twierdził, że ich odkrycia mogą wynikać z mniejszej zmienności w dawkowaniu kwetiapiny.</p>
<p>Tapianen 2020 badanie retrospektywne</p>	<p>Retrospektywne badanie na podstawie danych z fińskiej bazy rekordów pacjentów ze stwierdzoną chorobą Alzheimera</p> <p>Brano pod uwagę rekordy dotyczące pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę Alzheimera między 2005 a 2011 rokiem. Zebrano dane dotyczące osób stosujących leki przeciwpsychotyczne (kwetiapina lub rysperidon) oraz zestawiono je z danymi chorych nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi.</p> <p>Badano wpływ stosowania leków przeciwpsychotycznych na ryzyko urazów głowy.</p>	<p>Odnaleziono 21 795 par rekordów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 469 dni dla całej badanej populacji, gdy okres obserwacji ograniczono do 4 lat. Wśród osób stosujących leki przeciwpsychotyczne okres obserwacji był krótszy, 253 dni i byli częściej cenzorowani ze względu na długotrwałą hospitalizację (13%) w porównaniu do nie stosujących leków (0,5%), 748 dni. Najczęściej rozpoczynanymi lekami przeciwpsychotycznymi były rysperidon (62,2% stosujących) i kwetiapina (30,1% stosujących).</p> <p>Pacjenci stosujący kwetiapinę wykazywali wyższą częstość urazów głowy, równa 1,92 [1,60; 2,29] na 100 pacjentolat, w porównaniu do stosujących rysperidon – 1,46 [1,25; 1,71] na 100 pacjentolat. Wykonano również analizę HR polegającą na ważonym odwrotnym prawdopodobieństwie leczenia (IPTW – inverse probability treatment weighting) porównującą terapię kwetiapiną do terapii rysperidonem – HR=1,27 [0,99;1,63]. Silniejszą zależność zauważono w punkcie końcowym „częstość występowania poważnych urazów mózgu” u pacjentów – IPTW-HR=1,60 [1,15; 2.22].</p> <p>Wnioski</p> <p>Zaobserwowano o 60% wyższe względne ryzyko wystąpienia poważnych urazów mózgu u osób stosujących kwetiapinę w porównaniu z osobami stosującymi rysperidon. Można to tłumaczyć odmiennym profilem działań niepożądanych kwetiapiny i rysperidonu: kwetiapinę uważa się za bardziej uspokajającą, podczas gdy rysperidon częściej powoduje objawy pozapiramidowe. Ponadto kwetiapina może nasilać hipotonię ortostatyczną bardziej niż rysperidon, ponieważ wykazuje większe powinowactwo do receptorów α1-adrenergicznych niż rysperidon, a hipotonia ortostatyczna jest skorelowana ze stopniem antagonizmu na receptory α1-adrenergiczne. W przeglądzie systematycznym wcześniejszych badań obserwacyjnych kwetiapina wiązała się ze zwiększonym ryzykiem upadków w jednym z dwóch badań, a rysperidon w jednym z ośmiu. Innym możliwym wyjaśnieniem są różne wskazania do stosowania kwetiapiny i rysperidonu. Oprócz leczenia schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (które zostały wykluczone w</p>

<p>Yunusa 2019 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową</p>	<p>Włączano jedynie randomizowane badania kliniczne porównujące zidentyfikowane AAP z placebo lub bezpośrednio porównania różnych AAPs u osób dorosłych w wieku 65 lat lub starszych z BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia). Oceniliśmy badania, w których porównywano co najmniej 2 z następujących AAP ze sobą: aripiprazol, olanzapina, kwetiapina i risperidon. Uwzględniono również badania, w których porównywano 1 z tych AAP z placebo. Kryteriami wykluczenia były projekty badań inne niż randomizowane badania kliniczne, badania z aktywną kontrolą porównujące AAP z innymi lekami, badania z okresem obserwacji krótszym niż 6 tygodni oraz artykuły nieanglojęzyczne.</p>	<p>tym badaniu) leki te mają inne wskazania. Kwetiapina jest najczęściej przepisywanym lekiem przeciwpsychotycznym poza wskazaniami rejestracyjnymi wśród dorosłych, często w leczeniu bezsenności.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego do analizy włączono łącznie 17 badań klinicznych z 5373 pacjentami.</p> <p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 10 tygodni (zakres 6-32 tygodni). Przeprowadzono dwanaście badań w domach opieki, 3 w placówkach ambulatoryjnych i 2 w domach opieki i placówkach ambulatoryjnych. W większości porównań interwencje stanowiły kwetiapina i risperidon (7 z 17 badań), a następnie olanzapina (4) i aripiprazol (3).</p> <p><u>Wyniki NPI</u></p> <p>Wyniki meta-analizy sugerują, że aripiprazol (SMD, -0,17; 95% CI, -0,31 do -0,02) wiązał się z poprawą NPI w porównaniu z placebo, podczas gdy olanzapina, kwetiapina i risperidon nie wykazały efektywności. Nie było statystycznie istotnej różnicy między włączonymi AAP w NPI. Według SUCRA, aripiprazol (85,3%) miał największe prawdopodobieństwo skuteczności na NPI.</p> <p>Table 1. League Table Comparing Atypical Antipsychotics With Respect to the Neuropsychiatric Inventory^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Quetiapine</th> <th>Olanzapine</th> <th>Aripiprazole</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risperidone</td> <td>0.07 (-0.15 to 0.30)</td> <td>0.10 (-0.08 to 0.27)</td> <td>0.16 (-0.07 to 0.40)</td> <td>-0.01 (-0.19 to 0.18)</td> </tr> <tr> <td>Quetiapine</td> <td></td> <td>0.02 (-0.18 to 0.23)</td> <td>0.09 (-0.14 to 0.31)</td> <td>-0.08 (-0.25 to 0.09)</td> </tr> <tr> <td>Olanzapine</td> <td></td> <td></td> <td>0.06 (-0.13 to 0.26)</td> <td>-0.10 (-0.24 to 0.03)</td> </tr> <tr> <td>Aripiprazole</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-0.17 (-0.31 to -0.02)^b</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wyniki BPRS</u></p> <p>Aripiprazol (SMD, -0,20; 95% CI, -0,35 do -0,05) i kwetiapina (SMD, -0,24; 95% CI, -0,46 do -0,01) były związane z poprawą BPRS w porównaniu z placebo; olanzapina i risperidon nie wykazywały efektywności. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między włączonymi AAP w BPRS. Według SUCRA największe prawdopodobieństwo skuteczności w skali BPRS miały kwetiapina (80,2%) i aripiprazol (72,9%).</p>	Treatment	Quetiapine	Olanzapine	Aripiprazole	Placebo	Risperidone	0.07 (-0.15 to 0.30)	0.10 (-0.08 to 0.27)	0.16 (-0.07 to 0.40)	-0.01 (-0.19 to 0.18)	Quetiapine		0.02 (-0.18 to 0.23)	0.09 (-0.14 to 0.31)	-0.08 (-0.25 to 0.09)	Olanzapine			0.06 (-0.13 to 0.26)	-0.10 (-0.24 to 0.03)	Aripiprazole				-0.17 (-0.31 to -0.02) ^b
Treatment	Quetiapine	Olanzapine	Aripiprazole	Placebo																							
Risperidone	0.07 (-0.15 to 0.30)	0.10 (-0.08 to 0.27)	0.16 (-0.07 to 0.40)	-0.01 (-0.19 to 0.18)																							
Quetiapine		0.02 (-0.18 to 0.23)	0.09 (-0.14 to 0.31)	-0.08 (-0.25 to 0.09)																							
Olanzapine			0.06 (-0.13 to 0.26)	-0.10 (-0.24 to 0.03)																							
Aripiprazole				-0.17 (-0.31 to -0.02) ^b																							

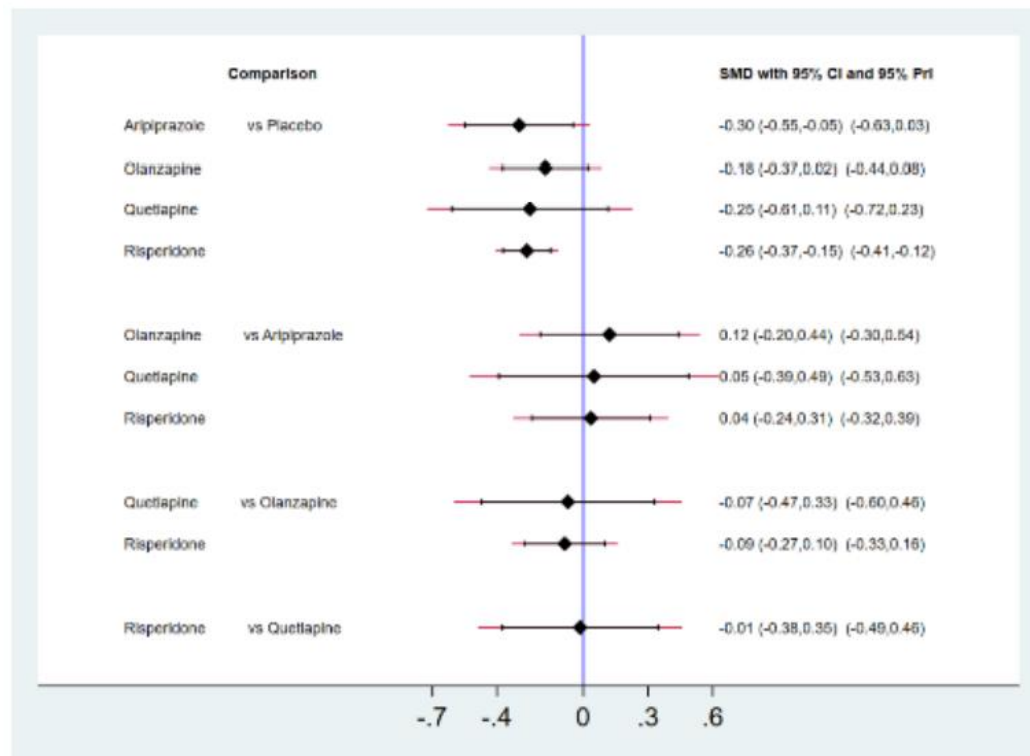
4A Interval plot for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPRS)



Wyniki CMAI

Arypiprazol (SMD, -0,30; 95% CI, -0,55 do -0,05) i rysperydon (SMD, -0,26; 95% CI, -0,37 do -0,15) były związane z poprawą CMAI w porównaniu z placebo; w przeciwieństwie o olanzapiny i kwetiapiny. Nie było statystycznie istotnej różnicy między włączonymi AAP w CMAI. Według SUCRA największe prawdopodobieństwo skuteczności w CMAI miały arypiprazol (73,8%) i rysperidon (68,6%).

eFigure 4B Interval plot for Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)



Bezpieczeństwo

Śmiertelność

NMA zasugerował, że żaden z włączonych AAP nie różnił się istotnie od placebo ani od siebie nawzajem pod względem ryzyka zgonu, chociaż 95% CI było szerokie z powodu małej liczby zdarzeń. Według SUCRA największe prawdopodobieństwo bezpieczeństwa w odniesieniu do śmiertelności miało placebo (87,3%), a następnie risperidon (55,4%), aripiprazol (37,9%), kwetiapina (37,1%) i olanzapina (32,4%).

		<p>Table 2. League Table Comparing Atypical Antipsychotics With Respect to Death Outcome^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Quetiapine</th> <th>Olanzapine</th> <th>Aripiprazole</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risperidone</td> <td>0.81 (0.32-2.02)</td> <td>0.76 (0.31-1.84)</td> <td>0.80 (0.27-2.36)</td> <td>1.32 (0.77-2.27)</td> </tr> <tr> <td>Quetiapine</td> <td></td> <td>0.94 (0.31-2.88)</td> <td>0.99 (0.29-3.39)</td> <td>1.64 (0.74-3.63)</td> </tr> <tr> <td>Olanzapine</td> <td></td> <td></td> <td>1.05 (0.30-3.73)</td> <td>1.74 (0.74-4.07)</td> </tr> <tr> <td>Aripiprazole</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.66 (0.65-4.25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych (CVAE)</p> <p>W porównaniu z placebo olanzapina (OR 4,28; 95% CI 1,26-14,56) i rysperidon (OR 3,85; 95% CI 1,55-9,55) wiązały się z istotnie zwiększonym ryzykiem CVAE, w przeciwieństwie do aripiprazolu (OR, 1,09; 95% CI 0,12-9,46 i kwetiapina (OR 1,36; 95% CI 0,43-4,25). Żaden z włączonych AAP nie różnił się istotnie od siebie pod względem ryzyka CVAE. Według SUCRA największe prawdopodobieństwo bezpieczeństwa w wyniku CVAE (80,4%) miało placebo, a następnie aripiprazol (69,1%), kwetiapina (65,1%), rysperidon (19,6%) i olanzapina (15,8%).</p> <p>Objawy pozapiramidowe i objawy</p> <p>W porównaniu z placebo rysperydon wiązał się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia EPS (OR 2,23; 95% CI 1,56-3,18), podczas gdy aripiprazol (OR 1,26; 95% CI 0,53-2,97), olanzapina (OR 1,54; 95% CI 0,97-2,46) - kwetiapina (OR 0,59; 95% CI 0,27-1,33) nie. Rysperidon wiązał się ze zwiększonym ryzykiem EPS w porównaniu z kwetiapiną (OR 3,75; 95% CI 1,61-8,73). Kwetiapina była związana ze zmniejszonym ryzykiem EPS w porównaniu z olanzapiną (OR 0,39; 95% CI, 0,16-0,93). Pozostałe AAP nie różniły się znacząco od siebie. Według SUCRA dla EPS najbezpieczniejsze leki to kwetiapina (94,2%) i aripiprazol (48,8%), a następnie olanzapina (34,0%); Najgorzej wypadł rysperidon (3,7%).</p> <p>Senność lub sedacja</p> <p>W porównaniu z placebo wszystkie włączone AAP były związane ze znacznie zwiększonym ryzykiem senności lub sedacji. Rysperydon wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem senności lub sedacji w porównaniu z olanzapiną (OR 0,63; 95% CI 0,41-0,96) lub kwetiapiną (OR 0,58; 95% CI 0,34-0,97). Pozostałe AAP nie różniły się znacząco od siebie. Według SUCRA dla senności lub sedacji najbezpieczniejsze było placebo (99,9%), a następnie rysperidon (66,2%), aripiprazol (45,4%) i olanzapina (23,0%). Najmniej bezpieczna okazała się kwetiapina (15,5%).</p> <p>Upadki, złamanie lub uraz</p> <p>W porównaniu z placebo, rysperidon (OR 0,79; 95% CI 0,64-0,98) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem upadków, złamań lub urazów, podczas gdy inne AAP nie. Rysperydon (OR 0,63; 95% CI 0,43-0,94) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem upadków, złamań lub urazów w porównaniu z olanzapiną. Pozostałe AAP nie różniły się znacząco od siebie. Według SUCRA dla upadków, złamań lub urazów, rysperidon (81,6%) i kwetiapina (79,5%) znalazły się na pierwszych 2 pozycjach pod względem bezpieczeństwa, a następnie aripiprazol (43,8%), placebo (36,4%) i olanzapina (8,8%).</p>	Treatment	Quetiapine	Olanzapine	Aripiprazole	Placebo	Risperidone	0.81 (0.32-2.02)	0.76 (0.31-1.84)	0.80 (0.27-2.36)	1.32 (0.77-2.27)	Quetiapine		0.94 (0.31-2.88)	0.99 (0.29-3.39)	1.64 (0.74-3.63)	Olanzapine			1.05 (0.30-3.73)	1.74 (0.74-4.07)	Aripiprazole				1.66 (0.65-4.25)
Treatment	Quetiapine	Olanzapine	Aripiprazole	Placebo																							
Risperidone	0.81 (0.32-2.02)	0.76 (0.31-1.84)	0.80 (0.27-2.36)	1.32 (0.77-2.27)																							
Quetiapine		0.94 (0.31-2.88)	0.99 (0.29-3.39)	1.64 (0.74-3.63)																							
Olanzapine			1.05 (0.30-3.73)	1.74 (0.74-4.07)																							
Aripiprazole				1.66 (0.65-4.25)																							
<p>Yunusa 2022 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową</p>	<p>Wyszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT), badań otwartych i badań obserwacyjnych atypowych leków przeciwpsychotycznych w monoterapii w populacji pacjentów ze stwierdzoną psychozą związaną z otępieniem (DRP). Badania obejmowały pacjentów (w wieku 40 lat, mieszkających samodzielnie lub</p>	<p>Do meta-analizy zostało włączonych w sumie 22 badań, w tym 18 podwójnie zaślepionych RCT, 1 RCT z zaślepieniem oceniającego, 2 badania otwarte oraz 1 badanie obserwacyjne.</p> <p>W punkcie końcowym NPI (neuropsychiatric inventory) nie osiągnięto istotnych statystycznie wyników, kwetiapina wykazała niewie kie pogorszenie u pacjentów, w porównaniu do placebo – SMD=0,04 [-0,23; 0,32].</p> <p>Stosowanie kwetiapiny względem placebo wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższą śmiertelnością – OR=1,68 [0,70; 4,03]; • istotnie statystycznie wyższą sennością – OR=6,65 [2,76; 16,02]; 																									

	<p>w domu opieki) z otępieniem różnych podtypów (AD, VaD, FTD, DLB, PD lub otępienie mieszane), u których zdiagnozowano objawy DRP.</p> <p>Poszukiwane interwencje to: kwetiapina, rysperidon, olanzapina, aripiprazol oraz brekspiprazol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niższym ryzykiem upadków i złamań – OR=0,77 [0,48; 1,24] • niższym ryzykiem zaprzestania leczenia, w związku z brakiem efektywności leczenia – OR=0,76 [0,42; 1,02] • wyższym ryzykiem zaprzestania leczenia, w związku z wystąpieniem działań niepożądanych – OR=1,25 [0,82; 1,91] • poprawa w wyn ku MMSE – SMD=-0,05 [-0,26; 0,16]. <p><u>Wnioski</u></p> <p>Ogólne wyniki wskazują, że w porównaniu z placebo, kwetiapina nie wiąże się z poprawą psychozy u pacjentów z otępieniem. Stosowane off-label AAP (kwetiapina, rysperidon, olanzapina, aripiprazol i brekspiprazol) są związane z większym prawdopodobieństwem zgonu, CVAE i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niż placebo. Wyniki sugerują istniejącą lukę w podejmowaniu decyzji klinicznych, biorąc pod uwagę potrzebę systematycznego uwzględniania profilu korzyści do ryzyka AAP przy dokonywaniu właściwego wyboru leczenia wśród pacjentów z DRP. Ponadto wyniki te podkreślają niezaspokojoną potrzebę opcji leczenia AAP o korzystniejszym profilu korzyści do ryzyka w leczeniu DRP wśród pacjentów z otępieniem.</p>
Rywastygmina		
<p>Liu 2019</p> <p>Przegląd systematyczny</p>	<p>Wyszukiwano wszelkich badań, w których jako pierwszo- lub drugorzędowy punkt końcowy oceniano zmiany w odczuciu apatii (wg jednej z 5-ciu skal) u pacjentów leczonych na chorobę Parkinsona lub otępienie z ciałami Lewy'ego</p> <p>Zaprezentowano wyniki dla jednego badania RCT w DLB dla rywastygminy</p> <p>Jedno badanie open-label bez grupy kontrolnej, będące przedłużeniem badania RCT.</p>	<p><u>Wyniki badania RCT oraz przedłużenia open-label McKeith 2000a oraz McKeith 2000b</u></p> <p>W badaniu RCT stwierdzono korzyść płynącą ze stosowania rywastygminy w DLB pod względem częstości i intensywności stwierdzanej apatii u pacjentów (NPI apathy score). Nie przedstawiono w badaniu dokładnych wyników.</p> <p>W przedłużeniu badania RCT (McKeith 2000b) zebrano wyniki dla 11 spośród 120 pierwotnych badanych pacjentów i stwierdzono 63% poprawę (redukcję) w wyn ku NPI apathy score. Również dokładne wyniki pacjentów nie zostały przedstawione.</p>

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 27.04.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów niż te wymienione w raporcie Agencji OT.4321.22.2019.

4.2. 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.

5. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Meng 2019	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 .
Iketani 2019	Iketani R., Imai S., et al., Comparison of the association of risperidone and quetiapine with deteriorating performance in walking and dressing in subjects with Parkinson's disease: a retrospective cohort study using administrative claims data, 2019
Phiri 2022	Phiri P., Engelthaler T., et al., Associated mortality risk of atypical antipsychotic medication in individuals with dementia, 2022 DOI: 10.5498/wjp.v12.i2.298
Tapiainen 2020	Tapiainen V., Lavikainen P., et al., The Risk of Head Injuries Associated With Antipsychotic Use Among Persons With Alzheimer's disease, 2020
Badanie wtórne	
Meng 2019	Meng YH, Wang PP, et al., Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis, <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> 17: 1611-1624, 2019
Monafred 2020	Monafred A. A. T., Desai M., et al., Treatment Options for Dementia with Lewy Bodies: A Network Meta-Analysis of Randomised Control Trials, <i>Neurol Ther</i> (2020) 9:521–534, 2020
Watts 2022	Watts K. E., Storr N. J., et al., Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia, 2022 DOI: 10.1080/13607863.2022.2032601
Yunusa 2019	Yunusa I., Alsumali A., et al., Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia A Network Meta-analysis, 2019
Yunusa 2022	Yunusa I., Rashid N., et al., Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis, 2022
Wytoczne kliniczne	
Newcastle University 2019	Taylor, J-P., McKeith, IG. O'Brien, JT. Management Guideline for Lewy body dementia. (2019). Available online: https://research.ncl.ac.uk/diamondlewy/managementtoolkit/
Mayo 2021	https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lewy-body-dementia/symptoms-causes/syc-20352025
NGC 2019	Department of Health (2019). Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21): https://www.gov.uk/en/collection/c9fa9a-national-clinical-guidelines/
HPFT 2020	Guidelines for the Pharmacological Management of Dementia https://www.hpft.nhs.uk/media/5079/guidelines-pharmacological-management-of-dementia-220920.pdf
CPD 2019	Canadian guideline for Parkinson disease, D. Grimes, M. Fitzpatrick, J. Gordon, <i>CMAJ</i> 2019 September 9;191:E989-1004. doi: 10.1503/cmaj.181504
CADTH 2020	Quetiapine for Major Depressive Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines, CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal, Khai Tran and Charlene Argáez., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562922/
University of Michigam 2021	Ambulatory Unipolar Depression Guideline, https://michmed-public.policystat.com/search/
Pozostałe publikacje	
Opinia Rady Przejrzystości nr 215/2016	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;
Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2016	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	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.
Opracowanie AOTMiT Nr: BOR.434.18.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych. 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.

6. Załączniki

Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla rywastygminy (data wyszukiwania: 07.04.2022)

#			liczba rekordów
29	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract]) OR ("Rivastigmine"[Mesh])) AND (((disease[Title/Abstract]) AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract]) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND ((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))) Filters: from 2019/1/1 - 2022/4/7	(("rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]) AND (((("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])	12
28	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract]) OR ("Rivastigmine"[Mesh])) AND (((disease[Title/Abstract]) AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract]) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND ((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])))	("rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]) AND (((("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]))	116
27	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract]) OR ("Rivastigmine"[Mesh]))	"rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]	2,121
26	exelon	"rivastigmin"[All Fields] OR "rivastigmine"[MeSH Terms] OR "rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields]	2,121
25	rivastigmin*[Title/Abstract]	"rivastigmin*[Title/Abstract]	1,883
24	((disease[Title/Abstract]) AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract]) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND ((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])))	((("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]))	5,972
23	((disease[Title/Abstract]) AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract]) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh]))	("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]	7,62
22	(disease[Title/Abstract]) AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract]) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))	"disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])	6,606
21	disease[Title/Abstract]	"disease"[Title/Abstract]	3,579,452
20	((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])	((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])	7,659
19	(Body) AND (Lewy[Title/Abstract])	("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]	6,672
18	Body	"human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]	1,511,080
16	Lewy[Title/Abstract]	"Lewy"[Title/Abstract]	11,066
15	"Parkinson Disease"[Mesh]	Most Recent "Parkinson Disease"[MeSH Terms]	75,812
14	"Lewy Body Disease"[Mesh]	Most Recent "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]	3,911
13	"Lewy Bodies"[Mesh]	Most Recent "Lewy Bodies"[MeSH Terms]	2,029

12	"Donepezil"[Mesh]	Most Recent	"Donepezil"[MeSH Terms]	2,706
11	"Rivastigmine"[Mesh]	Most Recent	"Rivastigmine"[MeSH Terms]	1,204
10	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND ((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])) AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])	69
9	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND ((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])))		("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])	383
8	((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))		"Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]	238,207
7	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract]))		"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]	5,663
6	seroquel[Title/Abstract]		"seroquel"[Title/Abstract]	176
5	quetiapin*[Title/Abstract]		"quetiapin*[Title/Abstract]	5,13
4	amenti*[Title/Abstract]		"amenti*[Title/Abstract]	120
3	dementi*[Title/Abstract]		"dementi*[Title/Abstract]	130,069
2	"Quetiapine Fumarate"[Mesh]	Most Recent	"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms]	2,994
1	"Dementia"[Mesh]	Most Recent	"Dementia"[MeSH Terms]	189,008

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla rywastygminy (data wyszukiwania: 07.04.2022)

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp dementia/	390089
2	exp Lewy body/	7518
3	exp diffuse Lewy body disease/	10244
4	exp Parkinson disease/	168612
5	exp quetiapine/	26059
6	"dementia*".ab,kf,ti.	183665
7	"amentia*".ab,kf,ti.	32
8	1 or 6 or 7	420957
15	Lewy.ab,kf,ti.	16818
16	Body.ab,kf,ti.	1435467
17	15 and 16	7743
18	Lewy Body.ab,kf,ti.	7464
19	2 or 17 or 18	12474
20	disease.ab,kf,ti.	4769210
21	17 and 20	7062

22	Lewy Body disease.ab,kf,ti.	2359
23	3 or 21 or 22	13516
24	8 and 23	12141
25	rivastigmine.ab,kf,ti.	2936
26	exelon.ab,kf,ti.	177
27	exp rivastigmine/	8023
28	25 or 26 or 27	8249
29	24 and 28	493
30	limit 29 to yr="2019 - 2022"	74

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla rywastygminy (data wyszukiwania: 07.04.2022)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	6567
#2	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	742
#3	(dementi*):ti	14548
#4	(amenti*):ti	2
#5	quetiapin*	2118
#6	#1 OR #3 OR #4	16916
#7	#2 OR #5	2118
#8	#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	24
#9	MeSH descriptor: [Lewy Bodies] explode all trees	6
#10	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees	4879
#11	MeSH descriptor: [Donepezil] explode all trees	622
#12	MeSH descriptor: [Rivastigmine] explode all trees	257
#13	(Lewy):ti	863
#14	(Bod*):ti	169293
#15	(disease):ti	467044
#16	#13 AND #14	501
#17	#9 OR #16	501
#18	#17 AND #15	427
#19	(rivastigmin*):ti	734
#20	(exelon):ti	98
#21	#12 OR #19 OR #20	753
#22	#18 AND #21 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	10

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla donepezilu (data wyszukiwania: 07.04.2022)

#				liczba rekordów
37	(((aricept[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR (donepezil[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR ("Donepezil"[Mesh] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) AND (((("parkinson"[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR ("Parkinson Disease"[Mesh] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR (((disease[Title/Abstract] AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("aricept"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR ("Donepezil"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Donepezil"[MeSH Terms]) AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication] AND (((("parkinson"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Parkinson Disease"[MeSH Terms]) AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication] AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR (((("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]) AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication])) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	38
36	((aricept[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR (donepezil[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR ("Donepezil"[Mesh])	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("aricept"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR ("Donepezil"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Donepezil"[MeSH Terms]) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	904
35	aricept[Title/Abstract]	from 2019/1/1 - 2022/4/7	("aricept"[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	18
34	donepezil[Title/Abstract]	from 2019/1/1 - 2022/4/7	("donepezil"[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	870
33	(((("parkinson"[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR ("Parkinson Disease"[Mesh] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR (((disease[Title/Abstract] AND ((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	(((("parkinson"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Parkinson Disease"[MeSH Terms]) AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication] AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR (((("disease"[Title/Abstract] AND ((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	4,349
32	((("parkinson"[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) OR ("Parkinson Disease"[Mesh] AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	(((("parkinson"[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Parkinson Disease"[MeSH Terms]) AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication] AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]) AND (2019/1/1:2022/4/7[mdat]))	3,778

31	(parkinson*[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])) OR ("Parkinson Disease"[Mesh])	from 2019/1/1 - 2022/4/7	("parkinson*[Title/Abstract] AND 2019/01/01:2022/04/07[Date - Publication]) OR "Parkinson Disease"[MeSH Terms]) AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])	29,480
30	parkinson*[Title/Abstract]	from 2019/1/1 - 2022/4/7	("parkinson*[Title/Abstract] AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])	29,071
29	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract])) OR ("Rivastigmine"[Mesh]) AND (((disease[Title/Abstract] AND (((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND ("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]) AND (((("disease"[Title/Abstract] AND (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])))) AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])	12
28	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract])) OR ("Rivastigmine"[Mesh]) AND (((disease[Title/Abstract] AND (((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND ("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))		("rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]) AND (((("disease"[Title/Abstract] AND (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]))))	116
27	((exelon) OR (rivastigmin*[Title/Abstract])) OR ("Rivastigmine"[Mesh])		"rivastigmin"[All Fields] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms] OR "Rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields] OR "rivastigmin*[Title/Abstract] OR "Rivastigmine"[MeSH Terms]	2,121
26	exelon		"rivastigmin"[All Fields] OR "rivastigmine"[MeSH Terms] OR "rivastigmine"[All Fields] OR "exelon"[All Fields]	2,121
25	rivastigmin*[Title/Abstract]		"rivastigmin*[Title/Abstract]	1,883
24	((disease[Title/Abstract] AND (((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))		((("disease"[Title/Abstract] AND (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]))	5,972
23	((disease[Title/Abstract] AND (((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])) OR ("Lewy Body Disease"[Mesh]))		("disease"[Title/Abstract] AND (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms]) OR "Lewy Body Disease"[MeSH Terms])	7,62
22	(disease[Title/Abstract] AND (((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh]))		"disease"[Title/Abstract] AND (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])	6,606
21	disease[Title/Abstract]		"disease"[Title/Abstract]	3,579,452

20	((Body) AND (Lewy[Title/Abstract])) OR ("Lewy Bodies"[Mesh])		((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]) OR "Lewy Bodies"[MeSH Terms])	7,659
19	(Body) AND (Lewy[Title/Abstract])		("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "Lewy"[Title/Abstract]	6,672
18	Body		"human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]	1,511,080
16	Lewy[Title/Abstract]		"Lewy"[Title/Abstract]	11,066
15	"Parkinson Disease"[Mesh]	Most Recent	"Parkinson Disease"[MeSH Terms]	75,812
14	"Lewy Body Disease"[Mesh]	Most Recent	"Lewy Body Disease"[MeSH Terms]	3,911
13	"Lewy Bodies"[Mesh]	Most Recent	"Lewy Bodies"[MeSH Terms]	2,029
12	"Donepezil"[Mesh]	Most Recent	"Donepezil"[MeSH Terms]	2,706
11	"Rivastigmine"[Mesh]	Most Recent	"Rivastigmine"[MeSH Terms]	1,204
10	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract])) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])) AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])	69
9	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract])) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))		("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])	383
8	((("Dementia"[Mesh]) OR (dementi*[Title/Abstract])) OR (amenti*[Title/Abstract]))		"Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]	238,207
7	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR (quetiapin*[Title/Abstract])) OR (seroquel[Title/Abstract]))		"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]	5,663
6	seroquel[Title/Abstract]		"seroquel"[Title/Abstract]	176
5	quetiapin*[Title/Abstract]		"quetiapin*[Title/Abstract]	5,13
4	amenti*[Title/Abstract]		"amenti*[Title/Abstract]	120
3	dementi*[Title/Abstract]		"dementi*[Title/Abstract]	130,069
2	"Quetiapine Fumarate"[Mesh]	Most Recent	"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms]	2,994
1	"Dementia"[Mesh]	Most Recent	"Dementia"[MeSH Terms]	189,008

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla donepezylu (data wyszukiwania: 07.04.2022)

#	Kwerenda	liczba rekordów
1	exp dementia/	390089
2	exp Lewy body/	7518
3	exp diffuse Lewy body disease/	10244
4	exp Parkinson disease/	168612
5	exp quetiapine/	26059

6	"dementia*".ab,kf,ti.	183665
7	"amentia*".ab,kf,ti.	32
8	1 or 6 or 7	420957
15	Lewy.ab,kf,ti.	16818
16	Body.ab,kf,ti.	1435467
17	15 and 16	7743
18	Lewy Body.ab,kf,ti.	7464
19	2 or 17 or 18	12474
20	disease.ab,kf,ti.	4769210
21	17 and 20	7062
22	Lewy Body disease.ab,kf,ti.	2359
23	3 or 21 or 22	13516
24	8 and 23	12141
25	rivastigmine.ab,kf,ti.	2936
26	exelon.ab,kf,ti.	177
27	exp rivastigmine/	8023
28	25 or 26 or 27	8249
29	24 and 28	493
30	limit 29 to yr="2019 - 2022"	74
1	exp donepezil/	14322
32	"Parkinson*".ab,kf,ti.	184151
33	4 or 32	215199
34	8 and 33	50078
35	24 or 34	55026
36	donepezil.ab,kf,ti.	6142
37	aricept.ab,kf,ti.	277

38	31 or 36 or 37	14740
39	35 and 38	1621
40	limit 39 to yr="2019 - 2022"	263

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla donepezylu (data wyszukiwania: 07.04.2022)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	6567
#2	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	742
#3	(dementi*):ti ab kw (Word variations have been searched)	14548
#4	(amenti*):ti ab kw (Word variations have been searched)	2
#5	quetiapin*	2118
#6	#1 OR #3 OR #4	16916
#7	#2 OR #5	2118
#8	#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	24
#9	MeSH descriptor: [Lewy Bodies] explode all trees	6
#10	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees	4879
#11	MeSH descriptor: [Donepezil] explode all trees	622
#12	MeSH descriptor: [Rivastigmine] explode all trees	257
#13	(Lewy):ti ab kw (Word variations have been searched)	863
#14	(Bod*):ti ab kw (Word variations have been searched)	169293
#15	(disease):ti ab kw (Word variations have been searched)	467044
#16	#13 AND #14	501
#17	#9 OR #16	501
#18	#17 AND #15	427
#19	(rivastigmin*):ti ab kw (Word variations have been searched)	734
#20	(exelon):ti ab kw (Word variations have been searched)	98
#21	#12 OR #19 OR #20	753
#22	#18 AND #21 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	10
#23	(parkinson*):ti ab kw (Word variations have been searched)	11886
#24	#23 OR #10	11934
#25	#24 AND #6	1034
#26	#6 AND #18	390
#27	#24 OR #26	12021
#28	(donepezil):ti ab kw (Word variations have been searched)	1736
#29	(aricept):ti ab kw (Word variations have been searched)	154

ID	Kwerenda	Trafienia
#30	#11 OR #28 OR #29	1766

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla kwetiapiny (data wyszukiwania: 07.04.2022)

Search	Query		Items found
10	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))	from 2019/1/1 - 2022/4/7	((("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]) AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])) AND (2019/1/1:2022/4/7[pdat])
9	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract])) AND (((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract]))	("Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract] AND ("Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract])	383
8	((("Dementia"[Mesh] OR (dementi*[Title/Abstract]) OR (amenti*[Title/Abstract])	"Dementia"[MeSH Terms] OR "dementi*[Title/Abstract] OR "amenti*[Title/Abstract]	238,207
7	((("Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR (quetiapin*[Title/Abstract]) OR (seroquel[Title/Abstract])	"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapin*[Title/Abstract] OR "seroquel"[Title/Abstract]	5,663
6	seroquel[Title/Abstract]	"seroquel"[Title/Abstract]	176
5	quetiapin*[Title/Abstract]	"quetiapin*[Title/Abstract]	5,13
4	amenti*[Title/Abstract]	"amenti*[Title/Abstract]	120
3	dementi*[Title/Abstract]	"dementi*[Title/Abstract]	130,069
2	"Quetiapine Fumarate"[Mesh]	Most Recent	"Quetiapine Fumarate"[MeSH Terms]
1	"Dementia"[Mesh]	Most Recent	"Dementia"[MeSH Terms]

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla kwetiapiny (data wyszukiwania: 07.04.2022)

#	Kwerenda	liczba rekordów
1	exp dementia/	390089
2	exp Lewy body/	7518
3	exp diffuse Lewy body disease/	10244
4	exp Parkinson disease/	168612
5	exp quetiapine/	26059
6	"dementia*".ab,kf,ti.	183665
7	"amentia*".ab,kf,ti.	32
8	1 or 6 or 7	420957
9	"quetiapin*".ab,kf,ti.	9070
10	seroquel.ab,kf,ti.	334
11	5 or 9 or 10	26508
13	8 and 11	3097
14	limit 13 to yr="2019 - 2022"	530

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla kwetiapiny (data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2022)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	6567
#2	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	742
#3	(dementi*):ti	14548
#4	(amenti*):ti	2
#5	quetiapin*	2118
#6	#1 OR #3 OR #4	16916
#7	#2 OR #5	2118
#8	#6 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	24
#9	MeSH descriptor: [Lewy Bodies] explode all trees	6
#10	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees	4879
#11	MeSH descriptor: [Donepezil] explode all trees	622
#12	MeSH descriptor: [Rivastigmine] explode all trees	257
#13	(Lewy):ti	863
#14	(Bod*):ti	169293
#15	(disease):ti	467044
#16	#13 AND #14	501
#17	#9 OR #16	501
#18	#17 AND #15	427
#19	(rivastigmin*):ti	734
#20	(exelon):ti	98
#21	#12 OR #19 OR #20	753
#22	#18 AND #21 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2022	10