

Resultaten literatuuronderzoek – Farmacologische interventies

Inhoudsopgave

Onderzoeksvraag	2
Resultaten.....	2
Samenvatting	2
Bijlagen.....	5
Bijlage 1: Evidencetabellen	5
Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordeling.....	25
Referenties	26

Onderzoeksvraag

Welke farmacologische interventies zijn effectief bij de behandeling van slaapproblemen bij volwassenen met een verstandelijke beperking en ouderen die gebruiken maken van langdurige zorg?

De onderzoeksvraag helpt de volgende deeluitlegangsvraag te beantwoorden:

- Module Behandeling: Welke farmacologische interventies zijn aan te bevelen?

Resultaten

In Bijlage 1 staan de uitgebreide evidence tabellen per artikel uitgewerkt. Een overzicht van de kwaliteitsbeoordeling per studie in terug te vinden in Bijlage 2.

Samenvatting

Volwassenen met een verstandelijke beperking

In totaal is er één artikel geïnccludeerd dat informatie verschaft over farmacologische behandeling voor slaapproblemen in volwassenen met een verstandelijke beperking¹. Het was een cross-over RCT onder 23 bewoners van een intramurale woonvoorziening met autisme en met een slaapprobleem. De interventie bestond uit 12 weken lang agomelatine. Dit werd vergeleken met 12 weken lang placebo. De studie was van acceptabele kwaliteit. Na gebruik van agomelatine leek de totale hoeveelheid slaap in de nacht significant toe te nemen, terwijl er bij placebo geen verschil was waar te nemen.

Conclusies

Aangezien het een zeer kleine studie betreft, is het niet met zekerheid te zeggen of agomelatine effectief is bij de behandeling van slaapproblemen in volwassenen met een verstandelijke beperking en autisme.

Ouderen

In totaal zijn er negen artikelen geïnccludeerd die informatie verschaffen over farmacologische behandeling voor slaapproblemen bij ouderen in de langdurige zorg²⁻¹⁰. Zeven artikelen^{2-4,7-10} rapporteerden over zes RCT's en twee artikelen^{5,6} rapporteerden over een voor-na studie. De studies hadden een sample grootte die varieerde tussen de 10 en 157 deelnemers. Vijf studies vonden plaats onder poliklinische patiënten met dementie^{2-4,6,7}, twee studies onder bewoners van verpleeghuizen met (waarschijnlijke) dementie⁸⁻¹⁰ en één studie onder Parkinson patiënten die in een woonzorginstelling wonen⁵. De onderzochte farmacologische behandelingen waren melatonine (vier studies)^{2-4,8}, armodafinil (één studie)⁶, modafinil (1 studie)⁵, paracetamol/buprenorfine (1 studie)⁹ en eszopiclone/alprazolam (1 studie)⁷. Er was veel variatie tussen de studies in definitie en meting van de aanwezige slaapproblemen.

Zeven van de acht studies waren van lage kwaliteit²⁻⁸, de overige studie was van acceptabele kwaliteit¹⁰. De meest voorkomende problemen waren een hoge studie uitval van deelnemers, onduidelijkheid of afwezigheid van een intention-to-treat analyse, een niet adequate concealmentmethode en de afwezigheid van een betrouwbaarheidsinterval van de gevonden resultaten.

Melatonine

Van de vier studies die melatonine onderzochten waren drie studies een placebo-gecontroleerde RCT²⁻⁴. In geen van deze RCT's werd een significant effect gevonden van melatonine op slaapkwaliteit en andere slaapuitkomsten. Ook werd geen effect op andere gemeten uitkomsten zoals cognitief functioneren, kwaliteit van leven en psychiatrische symptomen. In de vierde studie werd melatonine onderzocht in combinatie met lichttherapie en vergeleken met lichttherapie zonder melatonine en een controlegroep⁸. Slaapuitkomsten werden gemeten middels een actigraaf. Voor enkele variabelen werd een significant effect gevonden. Melatonine plus lichttherapie leek te zorgen voor een afname in slaap overdag en een toename in activiteit tijdens de 10 meest actieve uren, vergeleken met de twee andere groepen. Er werd geen effect gevonden op nachtelijke slaap.

Armodafinil/modafinil

Een voor-na studie onder 17 ouderen met Lewy body dementie en hypersomnie liet zien dat na 12 weken behandeling met armodafinil er een verbetering zichtbaar was in excessieve slaperigheid overdag (Epworth Sleepiness Scale (ESS score daalde van 12.5 naar 6.5, $p < 0.01$) en prestatie (Maintenance of Wakefulness Test score steeg van 6.7 naar 19.0, $p < 0.01$)⁶. In een andere voor-na studie onder 10 Parkinson patiënten uit een woonzorginstelling met excessieve slaperigheid overdag werd het effect van modafinil onderzocht⁵. Ook in deze studie was een verbetering te zien in excessieve slaperigheid overdag na drie weken (ESS score daalde van 12.7 naar 10.6, $p < 0.01$).

Paracetamol/buprenorfine

In een placebo-gecontroleerde RCT onder 90 ouderen in verpleegtehuizen met dementie, depressie en een lage slaapefficiëntie werd onderzocht of paracetamol of buprenorfine van invloed was op slaap^{9,10}. De aanwezigheid van pijn was geen vereiste voor deelname aan de studie. Na één week werd een significant verschil gevonden in totale slaap duur, slaap efficiëntie, slaap latentie en vroeg wakker worden in het voordeel van de interventiegroep. Echter, na 13 weken interventie waren deze verschillen niet langer aanwezig.

Eszopiclone/alprazolam

Een RCT vergeleek behandeling met eszopiclone gedurende vier weken met alprazolam onder 96 ouderen met Alzheimer en een slaapprobleem⁷. Na vier weken was voor vrijwel alle slaapvariabelen een significant verschil te zien tussen beide groepen in het voordeel van eszopiclone. De patiënten met eszopiclone hadden een langere totale slaap duur, een hogere slaap efficiëntie, een lagere slaap latentie, hogere slaap kwaliteit, etc.

Conclusies

Aangezien voor de meeste farmacologische interventies alleen kleine studies van lage kwaliteit beschikbaar zijn, is voor veel interventies niet met zekerheid te zeggen of deze wel of niet effectief zijn. Armodafinil/modafinil zou mogelijk effectief kunnen zijn bij de behandeling van excessief slapen (bewijs van zeer lage kwaliteit). Eszopiclone zou mogelijk effectief kunnen zijn bij ouderen met Alzheimer en slaapproblemen (bewijs van zeer lage kwaliteit). Melatonine en pijnbestrijding lijken vooralsnog niet geschikt als behandeling van slaapproblemen in ouderen met langdurige zorg.

Bijlagen

Bijlage 1: Evidencetabellen

Tabel 1: Volwassen met een verstandelijke beperking

Tabel 2: Volwassen met een verstandelijke beperking																				
Referentie		Populatie	Interventie en controle				Discussie													
Auteur, jaar		Populatie	Interventie (duur)				Kwaliteitsbeoordeling													
Studie design		Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)				Opmerkingen													
Land		Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep																		
Ballester, 2019		Populatie Volwassen bewoners met een verstandelijk beperking in een instituut met een autisme spectrum stoornis en met een slaapprobleem.	Cross-over design: - 12 weken agomelatine gevolgd door 12 weken placebo. Tussen interventies zit 2 weken niets ('wash-out') om de medicatie uit het lichaam te laten verdwijnen. - 12 weken placebo gevolgd door 12 weken agomelatine. Tussen interventies zit 2 weken niets ('wash-out') om de medicatie uit het lichaam te laten verdwijnen.				Kwaliteitsbeoordeling Acceptabele kwaliteit													
Cross-over RCT		Slaapprobleem Slaapprobleem: Insomnia volgens ICSD3 criteria	Interventie (12 weken): Agomelatine: agomelatine tabletten (25 mg/dag) 1 uur voor bedtijd, gevolgd door 12 weken placebo.				Opmerkingen - Volwassenen met een verstandelijke beperking (IQ<70) was niet een inclusie criteria maar alle geïnccludeerde deelnemers hadden een verstandelijke beperking.													
Spanje		N=23 n.v.t. (cross-over design)	Controle (12 weken): Placebo: placebo tablet, identiek aan agomelatine, 1 uur voor bedtijd, gevolgd door 12 weken agomelatine.				- Slaap was ook bijgehouden met dagboeken. De dagboeken werden enkel gebruikt als back-up als de ACM faalde. - Bijwerkingen waren mild en tijdelijk - Aantal deelnemer is laag													
Resultaten																				
	Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten																		
	Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep																		
	Nacht – slaap uitkomsten	- Totale slaap duur*↑ - Aantal keer 's nachts wakker - Slaap efficiency	<table><tr><td></td><td colspan="2">Interventiegroep Gemiddeld (SD)</td><td colspan="3">Controlegroep Gemiddeld (SD)</td></tr><tr><td></td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>p-waarde³</td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>p-waarde³</td></tr></table>						Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)				Voormeting ¹	Nameting ²	p-waarde ³	Voormeting ¹	Nameting ²	p-waarde ³
	Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)																	
	Voormeting ¹	Nameting ²	p-waarde ³	Voormeting ¹	Nameting ²	p-waarde ³														
	ambulatory circadian monitor (ACM).		Nacht – slaap uitkomsten																	

		meet de pols temperatuur, lichaam activiteiten en lichaamspositie	- Latentie bij inslapen - Wakker na inslapen - Tijd in bed - Circadiaans slaap-waak ritme: interdagelijkse stabiliteit*↑ - Circadiaans slaap-waak ritme: interdagelijkse variabiliteit - Circadiaans slaap-waak ritme: relatieve amplitude - Circadiaans slaap-waak ritme: begin van vijf uur met de meeste activiteit*↑ - Circadiaans slaap-waak ritme: begin van 10 uur met de minste activiteit - Circadiaans slaap-waak ritme: circadiaans functie index	Totale slaap duur, minuten	449 (177)	532 (121)	0.016	542 (106)	574 (67)	0.148
				Aantal keer 's nachts wakker	3.7 (1.9)	4.3 (2.3)	0.336	3.1 (1.7)	3.6 (1.6)	0.207
				Slaap efficiency, %	64 (NR)	75 (NR)	0.18	78	79	0.399
				Latenzie bij inslapen, minuten	55 (23)	54 (22)	0.399	51 (24)	53 (23)	0.264
				Wakker na inslapen, minuten	134 (112)	116 (63)	0.20	91 (35)	90 (64)	0.469
				Tijd in bed, minuten	704 (152)	711 (116)	0.270	687 (72)	733 (76)	0.234
				Circadiaans slaap-waak ritme: interdagelijkse stabiliteit	0.4 (0.9)	0.5 (0.2)	0.007	0.4 (0.2)	0.4 (0.2)	0.319
				Circadiaans slaap-waak ritme: interdagelijkse variabiliteit	0.1 (0.3)	0.5 (0.2)	0.313	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.396
				Circadiaans slaap-waak ritme: relatieve amplitude	0.3 (0.2)	0.3 (0.1)	0.116	0.3 (0.2)	0.1 (0.2)	0.369
				Circadiaans slaap-waak ritme: begin van vijf uur met de meeste activiteit, tijd	1:45 (2:28)	3:15 (2:02)	0.037	0:45 (3:18)	2:24 (2:09)	0.59
				Circadiaans slaap-waak ritme: begin van 10 uur met de minste activiteit, tijd	14:12 (1:11)	14:00 (2:41)	0.500	13:57 (2:09)	13:42 (3:47)	0.296
				Circadiaans slaap-waak ritme: circadiaans functie index	0.5 (0.2)	0.5 (0.1)	0.367	0.6 (0.1)	0.5 (0.2)	0.27

¹ Voormeting: Voor de interventie (week 1)
² Nametingen: na behandeling (week 12)
³ Verschil tussen voormeting en nameting

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.
ACM= ambulatory circadian monitor; IQ= Intelligentie quotiënt; RCT= randomized controlled trial; SD= standaarddeviatie.

Tabel 2: Ouderen in de langdurige zorg

Melatonine

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Belangrijke opmerkingen
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Zaken die van belang zijn voor interpretatie van resultaten + zaken die bij SIGN naar voren kwamen
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep		
Dowling, 2008 RCT USA	Populatie Bewoners van een verpleegtehuis ('nursing home') met klinische waarschijnlijkheid van Alzheimer en een verstoring van het rust-activiteit ritme Slaapprobleem Verstoringen van het rust-activiteit ritme: slapeloosheid, vaak 's nachts wakker worden, 's nachts ronddwalen, ongewoon vroeg in de ochtend wakker worden, zonsondergang en overmatige slaperigheid overdag, gemeten met: Actiwatch N=50 Interventiegroep LM: n=15 Interventiegroep LP: n=18 Controlegroep: n=17	Interventiegroep (10 weken) LM: Lichttherapie met melatonine LP: Lichttherapie met placebo - Maandag t/m vrijdag 's ochtends van 9:30 tot 10:30 lichttherapie ($\geq 2,500$ lux) in combinatie met 1 maal daags tijdens het diner (2 à 3 uur voor slaaptijd) melatonine tabletten (LM) of placebotabletten (LP). Deelname aan activiteiten in een lichte omgeving en de standaard activiteiten (zelfde als controlegroep) Controlegroep (10 weken) Normale verzorging, met deelname aan standaard activiteiten	Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit Opmerkingen - Het gaat om een combinatie van verschillende interventies. Hierdoor is het lastig te bepalen of de resultaten alleen door de melatonine of lichttherapie komen of door de combinatie van beide. - Aantal deelnemers laag - Onduidelijk of ze nog andere medicatie gebruiken - Deelnemers die regelmatig valeriaan, melatonine of slaappillen namen mochten niet meedoen.
Resultaten			
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten		
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: $\uparrow$ in het voordeel van de interventiegroep $\downarrow$ in het nadeel van de interventiegroep		

Actiwatch Spectrum	Nacht - slaap uitkomsten	-Totale slaap duur - Duur slaap periode - Duur wakker zijn periode - Aantal keer 's nachts wakker - Ratio dag/nacht slapen*↑		Interventiegroep LM Gemiddeld (SD)		Interventiegroep LP Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³
		Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²			
	Nacht – slaap uitkomsten									
	Total slaap duur, minuten	459 (109)	489 (105)	493 (105)	521 (108)	480 (139)	512 (121)	>0.05		
	Duur slaap periode, minuten	14 (9)	16 (10)	16 (7)	18 (8)	18 (13)	16 (8)	>0.05		
	Duur wakker zijn periode, minuten	7 (4)	6 (2)	7 (4)	6 (4)	9 (7)	6 (4)	>0.05		
	Aantal keer nachts wakker, aantal	42 (16)	40 (15)	37 (123)	34 (9)	34 (15)	38 (12)	>0.05		
	Dag/nacht slapen, ratio	0.7 (0.7)	0.5 (0.2)	0.6 (0.2)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	LM vs C: <0.001 LM vs LP: 0.002 LP vs C: 0.43		
	Circadiaans slaap-waak ritme -Parametrisch									
	Amplitude	0.9 (0.6)	1.3 (0.6)	1.1 (0.6)	1.1 (0.7)	1.2 (0.7)	1.2 (0.6)	LM vs C: 0.002 LM vs LP: 0.002 LP vs C: 0.92		
	Acrofase	14.6 (2.61)	13.5 (1.6)	13.9 (1.7)	13.4 (1.7)	13.8 (3.3)	14.1 (4.0)	>0.05		
	Passendheid van de data in de 24-uurs Cosinecurve	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)	LM vs C: 0.09 LM vs LP: 0.008 LP vs C: 0.30		
	Circadiaans slaap-waak ritme - Niet-parametrisch									
	Interdagelijkse stabiliteit	0.5 (0.2)	0.5 (0.1)	0.5 (0.2)	0.5 (0.2)	0.5 (0.2)	0.5 (0.2)	>0.05		
	Interdagelijkse variabiliteit	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)	1.4 (0.3)	1.4 (0.4)	1.2 (0.5)	1.2 (0.3)	>0.05		
	Activiteit tijdens de 5 minst actieve uren	40.9 (37.1)	34.8 (21.8)	36.3 (35.6)	31.8 (47.5)	44.6 (60.3)	27.2 (33.8)	>0.05		
	Activiteit tijdens de 10 meest actieve uren	124.2 (64.2)	139.2 (65.0)	149.7 (122.0)	121.8 (102.3)	157.5 (118.9)	133.4 (108.2)	LM vs C: 0.003 LM vs LP: 0.007 LP vs C: 0.78		
	Amplitude	83.4 (51.3)	104.7 (60.0)	113.4 (94.3)	90.0 (72.8)	112.9 (76.7)	106.2 (86.3)	LM vs C: 0.002 LM vs LP: 0.05 LP vs C: 0.23		
	Relatieve amplitude	0.6 (0.3)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.7 (0.2)	>0.05		
	Overdag – slaap uitkomsten									
	Totale slaap duur, minuten	315 (129)	249 (103)	309 (157)	334 (172)	274 (167)	324 (171)	LM vs C: <0.001 LM vs LP: <0.001 LP vs C: 0.29		
	Circadiaans slaap-waak ritme -	<u>Parametrisch:</u> - Amplitude*↑ - Acrofase - Geschiktheid ('fit') van de data in de 24-uurs cosine curve*↑ <u>Circadiaans slaap-waak ritme</u> - <u>Niet-parametrisch:</u> - Interdagelijkse stabiliteit - Interdagelijkse variabiliteit - Activiteit tijdens de 5 minst actieve uren - Activiteit tijdens de 10 meest actieve uren*↑ - Amplitude*↑ - Relatieve amplitude								

	Overdag- slaap uitkomsten	- Totale slaap duur*↑ - Duur slaap periode - Duur wakker zijn periode - Aantal keer inslapen*↑	<i>Duur slaap periode, minuten</i>	7 (3)	6 (2)	8 (4)	8 (5)	7 (5)	8 (4)	>0.05
	<i>Duur wakker zijn periode, minuten</i>		8 (5)	14 (8)	7 (4)	10 (9)	9 (7)	12 (11)	>0.05	
	<i>Aantal keer inslapen, aantal</i>		46 (15)	43 (16)	42 (16)	46 (15)	39 (18)	43 (14)	LM vs C: 0.046 LM vs LP: 0.049 LP vs C: 0.98	
	<i>Overdag gedrag observaties</i>									
	Overdag gedrag observaties	- Totale activiteiten*↑	<i>Totale activiteiten, minuten</i>	76.880 (43.640)	90.598 (39.610)	95.905 (77.840)	78.004 (65.672)	99.928 (80.025)	83.513 (67.641)	LM vs C: 0.002 LM vs LP: <0.001 LP vs C: 0.87
	Actiwatch spectrum		¹ voormetingen zijn gedaan gedurende 1 week voor start van de interventie.							
			² nametingen zijn gedaan aan het einde van de interventie periode (week 10), gedurende 1 week.							
			³ Het verschil in voor- en nameting tussen de interventies- en controlegroep.							

*Significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

CT= randomized controlled trial; LM=licht en melatoninegroep; LP= licht en placebogroep; SD= standaarddeviatie; vs= versus

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Discussie
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Opmerkingen
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep		
Morales-Delgado, 2018	Populatie Patiënten met dementie met circadiaanse cyclus slaapstoornis met slapeloosheid Slaapprobleem Circadiaanse cyclus slaapstoornis met slapeloosheid: volgens DSM-V criteria N= 31 - Interventiegroep: n= 16 - Controlegroep: n= 15	Interventie (8 weken): Een maal daags melatonine (5mg oraal) Controle (8 weken): Eenmaal daags placebo (Identiek in smaak, geur en uiterlijk)	Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit Opmerkingen - Aantal deelnemers is laag - Er zijn geen bijwerkingen geobserveerd in de populatie. - Deelnemers gebruikte hun dagelijkse medicatie - Gerekruteerd als poliklinische patiënten van de geriatrische kliniek.
Resultaten			
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten		
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep		
Slaap kwaliteit	PSQI-score		
Gevalideerde test			
Cognitief functioneren	MMSE-score		
Gevalideerde test			
Dagelijks functioneren	Katz score Lawton score		
Gevalideerde test			

	Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³
	Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	
Slaap kwaliteit					
PSQI, score ⁴	13.1 (3)	6.7 (4.2)	13.7 (2.7)	6.4 (5.1)	0.8
Dagelijks functioneren					
Katz index, score	NR	5 (1)	NR	5.5 (3)	0.8
Lawton, score	NR	2.5 (2.3)	NR	2.7 (1.8)	0.7
Cognitief functioneren					
MMSE, score	NR	17 (9)	NR	17 (9)	0.9
Neuro psychiatrische symptomen					
NPI, score	NR	3.5 (20)	NR	8 (18)	0.3

	Voedingsstatus	MNA-score	<i>Depressie status</i>					
	Gevalideerde test		<i>GDS, score</i>					
				NR	4.9 (3.6)	NR	4.0 (1.7)	0.7
	Depressie status	GDS score	<i>Belasting mantelzorger</i>					
			<i>ZBI, score</i>					
	Gevalideerde test			NR	25.9 (18.8)	NR	32.1 (19.8)	0.5
			<i>Voedingsstatus</i>					
	Belasting voor zorggever	ZBI-score	<i>MNA, score</i>					
				NR	11 (3)	NR	11 (3)	0.9
	Gevalideerde vragenlijst		¹ Voormeting: Baselinemetingen, niet verder gespecificeerd. ² Nametingen: Metingen op 8 weken, niet verder gespecificeerd. ³ Verschil tussen voormeting en 8 weken (na) score. ⁴ De PSQI werd ook gemeten na twee, vier en zes weken. In beide groepen was er op alle tussenmetingen een significant verschil met de baseline meting.					
	Neuro psychiatrische symptomen	NPI-score						
	Gevalideerde vragenlijst							

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

GDS= geriatric depression scale, MMSE= mini-mental state examination, MNA= mini-nutritional assessment. NPI= neuropsychiatric inventory, NPO= Zarit Burden Interview, NR=niet gerapporteerd, PSQI= the Pittsburg Sleep Quality Index, SD= standaarddeviatie.

Referentie	Populatie	Interventie en controle						Discussie						
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)						Kwaliteitsbeoordeling						
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)						Opmerkingen						
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep													
Serfaty, 2002	Populatie Patiënten met dementie	Interventie (2 weken): Melatonine (6 mg) voor het slapen gaan.						Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit						
RCT (cros-over)	Slaapprobleem Verstoorde slaap (opgemerkt door verzorger): roepen, of geagiteerd gedrag en/of dwalen ≥2 nachten per week.	Controle (2 weken): Placebo met hetzelfde uiterlijk. Enige verschil was batch nummer						Opmerkingen - Op basis van MMSE score geïnccludeerd - Kleine groep deelnemers - Niet alle uitkomstmaten zijn objectief gemeten - Hoge dropout rate - Geen demografische kenmerken vergeleken tussen de twee groepen - Alleen deelnemers met volledige data zijn meegenomen in de analyse						
Engeland	N= 25 - Interventiegroep 1: n=11 - interventiegroep 2: n=14	Tussen de interventie en placebo zat een wash-out periode van 1 week. 2 groepen: 1) placebo→wash out→interventie→ wash out 2) interventie → wash out→ placebo→wash out												
Resultaten														
Type uitkomst		Uitkomstvariabelen en resultaten												
Meting		* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep												
Nachtelijke slaapuitkomsten		- Totale slaapduur												p-waarde Carry over/behandelingseffect ³
Pols actiwatch		- Aantal keer wakker worden												
		- slaap effectiviteit												
Cognitie		- MMSE-score		Nachtelijke slaapuitkomsten										0.67/0.18
Vragenlijst														
Kwaliteit van leven		- Visual analoge scale- score												
Vragenlijst														

			Aantal keer wakker	13.7 (8.0–21.0)	14.0 (10.8–19.7)	15.3 (13.0–22.0)	15.0 (12.5–21.0)	16.0 (9.3–21.3)	14.8 (8.6–20.9)	11.7 (3.8–16.9)	14.3 (8.3–19.5)	13.8 (8.8–16.5)	15.0 (7.2–26.2)	0.35/0.75
			Slaap effectiviteit, %	69.3 (62.0–74.7)	70.9 (62.5–74.7)-->	67.3 (59.7–85.0)	69.5 (53.0–84.0)	62.3 (38.0–66.5)	70.8 (58.0–84.8)	79.5 (69.2–84.6)	72.6 (65.0–84.7)	74.8 (70.4–89.4)	73.7 (63.7–82.0)	0.36/0.24
			<i>Cognitie</i>											
			MMSE-score	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS*
			<i>Kwaliteit van leven</i>											
			Visual analoge scale- score	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS*

* p-waarde voor statistische significantie was niet gespecificeerd.

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

MMSE=Mini-Mental State Examination; NR= niet gerapporteerd; NS= niet significant; RCT= randomized controlled trial; IQR= interquartile range;

Referentie	Populatie	Interventie en controle				Discussie																																								
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)				Kwaliteitsbeoordeling																																								
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)				Opmerkingen																																								
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep																																													
Singer, 2003 RCT USA	Populatie Ouderen met waarschijnlijke Alzheimer die last hebben van slaapproblemen Slaapprobleem Slaapproblemen: gemiddeld minder dan 7 uur geen bewegingen gemeld tussen 20:00 en 8:00, voor tenminste 1 week. Daarnaast ≥2 episodes per week van nachtelijk gedragingen die slaap verstoren, gerapporteerd door verzorgde via Sleep Disorders Inventory (SDI) N=157 - Interventiegroep ML 2.5SR: n=54 - Interventiegroep ML 10: n=51 - Controlegroep: n=52	Interventie (8 weken): Melatonine - ML 2.5SR: 2.5 mg vertraagde afgifte ('sustained release' SR) melatonine - ML 10: 10 mg onmiddellijke afgifte melatonine Gegeven 1 uur voor normale bedtijd Controle (8 weken): Placebo, niet verder gespecificeerd				Kwaliteitsbeoordeling Acceptabel kwaliteit Opmerkingen - Gerekruteerd van 38 Alzheimer onderzoek centra - Van geen enkele bijwerking kon met zekerheid worden vastgesteld dat deze veroorzaakt werd door de studie medicatie. - Een slaapdagboek, ingevuld door de verzorgende is gebruikt om slaapkwaliteit te beoordelen van de patiënt.																																								
Resultaten																																														
Type uitkomst		Uitkomstvariabelen en resultaten																																												
Meting		* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep																																												
Nacht – slaap uitkomsten		<table><tr><td></td><td colspan="2">Interventiegroep ML 2.5SR Gemiddeld (SD)</td><td colspan="2">Interventiegroep ML 10 Gemiddeld (SD)</td><td colspan="2">Controlegroep Gemiddeld (SD)</td><td rowspan="2">p-waarde³</td></tr><tr><td></td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td></tr><tr><td colspan="8">Nacht – slaap uitkomsten</td></tr><tr><td>Totale slaap duur, minuten</td><td>359.8 (85.7)</td><td>375.7 (76.2)</td><td>346.0 (76.8)</td><td>357.8 (70.6)</td><td>344.7 (86.7)</td><td>349.4 (88.4)</td><td>>0.05</td></tr><tr><td>≥30 minuten toename slapen, %</td><td>-</td><td>24.0%</td><td>-</td><td>36.7%</td><td>-</td><td>20.4%</td><td>>0.05</td></tr></table>							Interventiegroep ML 2.5SR Gemiddeld (SD)		Interventiegroep ML 10 Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³		Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	Nacht – slaap uitkomsten								Totale slaap duur, minuten	359.8 (85.7)	375.7 (76.2)	346.0 (76.8)	357.8 (70.6)	344.7 (86.7)	349.4 (88.4)	>0.05	≥30 minuten toename slapen, %	-	24.0%	-	36.7%	-	20.4%	>0.05
	Interventiegroep ML 2.5SR Gemiddeld (SD)							Interventiegroep ML 10 Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³																																		
	Voormeting ¹							Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹		Nameting ²																																	
Nacht – slaap uitkomsten																																														
Totale slaap duur, minuten	359.8 (85.7)							375.7 (76.2)	346.0 (76.8)	357.8 (70.6)	344.7 (86.7)	349.4 (88.4)	>0.05																																	
≥30 minuten toename slapen, %	-	24.0%	-	36.7%	-	20.4%	>0.05																																							
Slaap kwaliteit: dagboek bijgehouden door verzorgden. Overige uitkomsten: Actigraaf (Actiwatch)																																														

	Overdag – slaap uitkomsten	- Totale slaap duur	Slaap efficiency, ratio	0.69 (0.11)	0.69 (0.11)	0.68 (0.10)	0.68 (0.09)	0.70 (0.1)	0.69 (0.1)	>0.05
	Actigraaf (Actiwatch)		Wakker na inslapen, minuten	167.2 (64.0)	163.0 (61.2)	170.3 (59.0)	166.7 (48.0)	149.2 (53.3)	155.9 (45.0)	>0.05
			Ratio dag/nacht slapen	0.66 (0.89)	0.50 (0.39)	0.55 (0.41)	0.58 (0.40)	0.80 (2.2)	0.75 (1.3)	>0.05
	Functioneren dagelijks leven	- Bekwaamheid in basale en instrumentale activiteiten in het dagelijks leven (ADCS-ADL)	Slaap kwaliteit	3.0 (0.7)	verschil: 0.41 (0.7)	3.2 (0.7)	verschil: 0.2 (0.4)	3.0 (0.7)	verschil: 0.3 (0.6)	-ML 2.5SR vs ML 10: 0.023 -ML 2.5SR vs control: 0.03 -Overig: <0.05
	Cognitief functioneren	- ADAS-Cog - MMSE	Overdag – slaap uitkomsten							
	Tests		Totale slaap duur, minuten	161.8 (108.2)	152.7 (91.8)	162.6 (100.9)	167.0 (102.0)	128.2 (71.6)	142.1 (79.8)	>0.05
			Functioneren dagelijks leven							
	Neuro-psiatrie symptomen	- NPI*↑ - SDI	ADCS-ADL, score	30.5 (23.7)	verschil: -0.65 (6.0)	35.6 (23.2)	verschil: -0.49 (6.7)	36.5 (23.5)	verschil: -0.98 (4.7)	>0.05
	Tests		Cognitief functioneren							
			ADAS-Cog, score	38.9 (19.1)	verschil: 0.25 (5.4)	38.8 (19.6)	verschil: 0.97 (5.5)	38.0 (18.3)	verschil: 1.4 (4.9)	>0.05
	Depressie	- Depressieve symptomen	MMSE, score	12.8 (9.0)	verschil: 0.33 (2.8)	14.6 (8.5)	verschil: 0.20 (3.4)	14.2 (9.0)	verschil: 0.34 (2.7)	>0.05
	Hamilton Depression rating scale		Neuro-psiatrie symptomen							
			NPI, score	24.9 (20.0)	verschil: -6.4 (15.1)	15.5 (15.8)	verschil: 0.46 (11.9)	18.5 (17.1)	verschil: -0.17 (14.1)	- ML 2.5SR vs control: 0.047 - ML 2.5SR vs ML10: 0.023 - Overig: >0.05
			SDI, score	3.7 (2.2);	verschil: -1.9 (2.6)	3.8 (2.4)	verschil: -2.3 (2.3)	3.3 (1.8)	verschil: -1.6 (1.4)	>0.05
			Depressie							
			Depressieve symptomen, score	7.8 (3.5)	verschil: -1.2 (4.6)	7.8 (3.7)	verschil: -1.9 (3.9)	7.2 (3.4)	verschil: -1.7 (4.5)	>0.05
	¹ Voormeting: 2 tot 3 weken baseline metingen voor de interventie. De uitkomsten ADCS-ADL, NPI en ADAS-Cog werden bij de start van de interventie gemeten (week 0). ² Nametingen: tijdens de 10 ^e week van het protocol ³ Vergelijking tussen alle momenten tussen alle groepen. Voor de uitkomsten waar het verschil is gerapporteerd gaat de p-waarde over het verschil voormeting-nameting tussen de twee interventie groepen.									

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

ADAS-Cog= Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADCS-ADL= Alzheimer's Disease Assessment Scale-Activities of Daily Living scale; ML= melatonine; MMSE=Mini-Mental State Examination; NPI= Neuropsychiatric Inventory; RCT= randomized controlled trial; SD= standaarddeviatie; SDI= Sleep Disorders Inventory; SR= sustained release; USA= United States of America.

Armodafinil/modainil

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Discussie																																									
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling																																									
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Opmerkingen																																									
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep																																											
Lapid, 2017 Pilot, voor-na studie USA	Populatie Ouderen met klinische waarschijnlijkheid van Lewy body dementie, die op zijn minst 4 uur per dag, 5 dagen in de week zorg ontvangen die last hebben van hypersomnie Slaapprobleem hypersomnie/ hypersomnolentie overdag/ slaperigheid overdag, score van 8 of hoger op de Epworth Sleepiness Scale (ESS) N=17 - n.v.t. (voor-na studie)	Interventie (12 weken) Armodafinil: Eerste 4 weken 150 mg, wanneer geen bijwerkingen hebben plaats gevonden, werd de doses verhoogd tot 250 mg. Controlegroep n.v.t. (voor-na studie)	Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit Opmerkingen - Voor-na interventie metingen, geen controlegroep - Uitkomsten niet altijd goed beschreven en niet duidelijk hoe ze zijn gemeten - Aantal deelnemers is laag - Niet duidelijk of patiënten hun standaard medische behandeling mochten vervolgen. - Er zijn geen klinische significante bijwerkingen geobserveerd of gerapporteerd. - Deelnemers gerekruteerd in neurologische kliniek en Alzheimer Disease onderzoeks-centrum - De totale NPI-score is niet significant aan het einde van de interventie. Er zijn 7 specifieke aspecten gerapporteerd in het artikel (wanen, hallucinaties, agitatie, depressie, angst, euforie, apathie) waarbij enkel apathie significant verbeterd was aan het einde van de interventie ten opzichte van de voormeting.																																									
Resultaten																																												
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten																																											
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep																																											
Overdag- slaap uitkomsten	- Excessieve slaperigheid overdag, ESS score*↑ - Prestatie, MWT score*↑	<table><tr><td></td><td colspan="3">Interventie Gemiddeld (range)</td><td rowspan="2">p-waarde³</td></tr><tr><td></td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>Verschil (nameting minus voormeting)</td></tr><tr><td colspan="5">Overdag – slaap uitkomsten</td></tr><tr><td>Gevalideerde vragenlijsten</td><td></td><td>12.5 (8 - 23)</td><td>6.5 (1 - 18)</td><td>6.5 (-1 - 15)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Dagelijks functioneren</td><td>- Functionele status, ADAS-ADL score</td><td>6.7 (1 - 24)</td><td>19.0 (2 - 40)</td><td>-6.2 (-32 - 4)</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Vragenlijsten</td><td></td><td colspan="3">Dagelijks functioneren</td></tr><tr><td>Cognitief functioneren</td><td>- ADAS-Cog score - MMSE score</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td>Vragenlijsten/tests</td><td>- Digit span forward*↓ - Digit span backward</td><td colspan="3"></td></tr></table>			Interventie Gemiddeld (range)			p-waarde ³		Voormeting ¹	Nameting ²	Verschil (nameting minus voormeting)	Overdag – slaap uitkomsten					Gevalideerde vragenlijsten		12.5 (8 - 23)	6.5 (1 - 18)	6.5 (-1 - 15)	<0.001	Dagelijks functioneren	- Functionele status, ADAS-ADL score	6.7 (1 - 24)	19.0 (2 - 40)	-6.2 (-32 - 4)	0.003	Vragenlijsten		Dagelijks functioneren			Cognitief functioneren	- ADAS-Cog score - MMSE score				Vragenlijsten/tests	- Digit span forward*↓ - Digit span backward			
	Interventie Gemiddeld (range)			p-waarde ³																																								
	Voormeting ¹	Nameting ²	Verschil (nameting minus voormeting)																																									
Overdag – slaap uitkomsten																																												
Gevalideerde vragenlijsten		12.5 (8 - 23)	6.5 (1 - 18)	6.5 (-1 - 15)	<0.001																																							
Dagelijks functioneren	- Functionele status, ADAS-ADL score	6.7 (1 - 24)	19.0 (2 - 40)	-6.2 (-32 - 4)	0.003																																							
Vragenlijsten		Dagelijks functioneren																																										
Cognitief functioneren	- ADAS-Cog score - MMSE score																																											
Vragenlijsten/tests	- Digit span forward*↓ - Digit span backward																																											

		- Controlled word association test (COWAT) - Rey-Osterrieth - Globale verbetering, ADCS-CGIC score*↑	ADCS-CGIC score	n.v.t.	3.0	n.v.t.	<0.001
	Neuro-psychiatrische symptomen	- NPI scores	ADAS-ALD score	54 (14 - 74)	52.5 (12 - 74)	0 (-14 - 16)	0.65
Kwaliteit van leven	Lineaire Analoge zelf-beoordeling schaal	- Fysiek* ↓ - Emotioneel* ↓ - Spiritueel - Religieus - Mentaal* ↓ - Sociaal* ↓ - Pijn frequentie - Ernst van de pijn - Coping - Scores gegeven door patiënt report - Scores gegeven door hulpverlener	Cognitief functioneren				
			ADAS-Cog, score	38.8 (28 - 63)	38.3 (22 - 60)	1.2 (-11 - 11)	0.66
			MMSE, score	22 (13 - 26)	21 (9 - 29)	0.5 (-6 - 4)	0.79
			Digit span forward	6.0 (3 - 8)	5.0 (3 - 7)	1.0 (-1 - 3)	0.04
			Digit span backward	3.0 (0 - 4)	3.0 (0 - 5)	0 (-3 - 3)	0.72
			COWAT	17.0 (1 - 49)	15.0 (4 - 51)	-1.0 (-11 - 12)	>0.99
			Rey-Osterrieth	5.8 (1 - 22)	5.2 (0 - 20)	1.2 (-7 - 7)	0.43
			Neuro-psychiatrische symptomen				
			NPI-score	11.0 (1 - 40)	6.5 (0 - 47)	0 (-6 - 6)	0.07
			Kwaliteit van leven				
			Fysiek	8.0 (5 - 10)	6.0 (3 - 10)	2.0 (-2 - 5)	0.003
			Emotioneel	8.0 (4 - 10)	6.0 (3 - 10)	1.0 (-2 - 4)	0.03
			Spiritueel	6.5 (2 - 10)	5.5 (1 - 10)	0.5 (-4 - 5)	0.27
			Religieus	6.0 (1 - 10)	4.5 (1 - 10)	0 (-4 - 6)	0.49
			Mentaal	7.0 (3 - 9)	5.5 (3 - 9)	2.0 (-3 - 5)	0.02
			Sociaal	8.0 (4 - 10)	5.0 (3 - 10)	1.5 (-2 - 5)	0.004
			Pijn frequentie	3.0 (1 - 9)	3.5 (1 - 8)	0 (-5 - 7)	0.60
			Ernst van de pijn	2.0 (1 - 10)	2.5 (1 - 8)	0 (-6 - 9)	0.71
			Coping	8.0 (4 - 10)	7.0 (4 - 10)	0.5 (-3 - 5)	0.20
			Kwaliteit van leven beoordeeld door de patiënt zelf	7.0 (4 - 10)	7.5 (4 - 10)	0 (-3 - 3)	0.98
			Kwaliteit van leven van de patiënt, door de verzorger beoordeeld	6.5 (1 - 10)	7.0 (3 - 10)	0 (-5 - 6)	0.49
			¹ Baselinemetingen, niet verder gespecificeerd. ² Metingen op 12 weken, niet verder gespecificeerd. ³ Verschil tussen voor en 12 weken (na) score.				

* Significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep

ADAS-ADL= Alzheimer's Disease Assessment Scale-Activities of Daily Living scale; ADAScog= Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADCS-CGIC= Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change; COWAT= Controlled Oral Word Association Test; MMSE= Mini-Mental State Examination; MWT= Maintenance of Wakefulness Test; NPI= Neuropsychiatric Inventory; SD = standaarddeviatie; USA= United States of America.

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Discussie																																																						
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling																																																						
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Opmerkingen																																																						
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep																																																								
Lökk, 2010	Populatie Geïstitutionaliseerd PD patiënten met excessieve slaperigheid overdag.	Interventie (3 weken): Modafinil: 1 ^e week 100 mg in de ochtend, een extra 100 gram bij de lunch in de laatste 2 weken.	Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit																																																						
Voor-na studie	Slaapprobleem Excessieve slaperigheid overdag: score van >10 op de Epworth Sleepiness Scale (ESS)	Controle (n.v.t.): n.v.t. (voor-na studie)	Opmerkingen - Voor-na interventie metingen, geen controlegroep - Aantal deelnemers is laag - Er zijn geen bijwerkingen geobserveerd in de populatie.																																																						
NR	N=10 - n.v.t. (voor-na studie)																																																								
Resultaten																																																									
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten																																																								
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep																																																								
Overdag – slaapuitkomsten	- Excessieve slaperigheid overdag, ESS score*↑	<table><tr><td></td><td colspan="3">Interventiegroep</td><td rowspan="2">p-waarde³</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">Gemiddeld (SD)</td></tr><tr><td></td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting week 1²</td><td>Nameting week 3²</td><td></td></tr><tr><td colspan="5">Overdag – slaap uitkomsten</td></tr><tr><td>Gevalideerde vragenlijst</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cognitief functioneren</td><td>- Schwab & England*↑</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Test</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cognitief functioneren</td><td>- CGI-S*↑</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Test</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Voedingsstatus</td><td>- Eetlust*↑</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Visuele analoge schaal</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>			Interventiegroep			p-waarde ³		Gemiddeld (SD)				Voormeting ¹	Nameting week 1 ²	Nameting week 3 ²		Overdag – slaap uitkomsten					Gevalideerde vragenlijst					Cognitief functioneren	- Schwab & England*↑				Test					Cognitief functioneren	- CGI-S*↑				Test					Voedingsstatus	- Eetlust*↑				Visuele analoge schaal				
	Interventiegroep			p-waarde ³																																																					
	Gemiddeld (SD)																																																								
	Voormeting ¹	Nameting week 1 ²	Nameting week 3 ²																																																						
Overdag – slaap uitkomsten																																																									
Gevalideerde vragenlijst																																																									
Cognitief functioneren	- Schwab & England*↑																																																								
Test																																																									
Cognitief functioneren	- CGI-S*↑																																																								
Test																																																									
Voedingsstatus	- Eetlust*↑																																																								
Visuele analoge schaal																																																									
¹ Voormeting: voor de start van de behandeling, niet verder gespecificeerd ² Nametingen: na 1 week en na 3 weken, niet verder gespecificeerd ³ Verschil tussen voormeting en nameting																																																									

* Significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

CGI-S= Clinical Global Impression – Severity; ESS= Epworth Sleepiness Scale; n.v.t.= niet van toepassing; NR= niet gerapporteerd; PD= Parkinson disease; SD= standaarddeviatie.

Pijnbestrijding

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Discussie
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Opmerkingen
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep		
Blytt, 2018a	Populatie Ouderen in verpleegtehuizen ('nursing homes') met dementie en depressie die slecht slapen	Interventie (1 week): Paracetamol tabletten ¹ of buprenorfine transdermale pleisters ² , gedurende week - Paracetamol: 1 grams tablet bij ontbijt, lunch en diner (maximaal 3 gram per dag) - Buprenorfine transdermale pleister: maximaal 10 µgram per uur per 7 dagen.	Kwaliteitsbeoordeling Acceptabele kwaliteit
RCT	Slaapprobleem Slechte slaper: slaap efficiency <85%, gemeten met actiwatch Spectrum	Controle (1 week): Placebo tabletten ¹ of placebo transdermale pleisters ² - Placebotabletten: 1 grams placebo tablet bij ontbijt, lunch en diner (maximaal 3 gram per dag) - Placebo transdermale pleister, wekelijks gewisseld	Opmerkingen - De studie behandeling werd gegeven als toevoeging van huidige dosis (bij paracetamol en buprenorfine. De patiënten vervolgden hun standaard medische behandeling. - Niets gerapporteerd over eventuele bijwerkingen.
Norway	N=89 - Interventiegroep: n=45 - Controlegroep: n=44	¹ Patiënten die ≤1 gram/dag paracetamol innemen voor de start van de studie werden ingedeeld in de paracetamol tabletten/placebo tabletten groep. ² Patiënten die niet-opioïde analgetica of paracetamol >1 gram/dag nemen, en/of NSAID buprenorfine maar die moeite hebben met het slikken van tabletten werden toegewezen tot de buprenorfine/placebo transdermaal groep.	
Resultaten			
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten		
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep		

Nacht - slaap uitkomsten Actiwatch Spectrum	- Totale slaap duur* ↑ - Aantal keer 's nachts wakker - Slaap efficiency* ↑ - Latentie bij inslapen* ↑ - Wakker na inslapen - Te vroeg wakker worden* ↑		Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p- waarden ⁵
		Voormeting ³	Nameting ⁴	Voormeting ³	Nameting ⁴		
	Totale slaap duur, minuten	447.7 (114.6)	497.6 (103.9)	488.8 (97.6)	475.3 (108.1)	0.014	
	Aantal keer 's nachts wakker, aantal	32.5 (10.6)	31.5 (12.3)	31.7 (11.6)	30.5 (11.4)	0.957	
	Slaap efficiency, percentage	65.4 (12.4)	69.0 (10.8)	67.5 (11.3)	64.9 (13.3)	0.001	
	Latentie bij inslapen, minuten	37.3 (36.5)	28.2 (29.7)	51.9 (44.4)	66.0 (82.4)	0.044	
	Wakker na inslapen, minuten	154.4 (58.3)	148.7 (50.3)	150.7 (63.9)	153.5 (63.5)	0.363	
	Te vroeg wakker worden, minuten	58.5 (64.5)	45.6 (39.1)	33.7 (40.0)	37.2 (36.3)	0.036	

³ Voormeting: 1 week continue metingen voor de start van de interventie.

⁴ Nametingen: 1 week continue metingen gedurende de interventie.

⁵ Interactie: effect van tijd x effect van interventie/controlegroep.

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.
 NSAID= Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug; RCT= randomized controlled trial; SD= standaarddeviatie.

Referentie	Populatie	Interventie en controle		Discussie	
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)		Kwaliteitsbeoordeling	
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)		Opmerkingen	
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep				
Blytt, 2018b RCT Norway	Populatie Ouderen in verpleegtehuizen ('nursing homes') dementie en depressie die slecht slapen met Slaapprobleem Slechte slaper: slaap efficiency <85%, gemeten met Actiwatch Spectrum N=90 Interventiegroep: n=? (~45) Controlegroep: n=? (~45)	Interventie (13 weken): Paracetamol tabletten ¹ of buprenorfine transdermale pleisters ² , gedurende week - Paracetamol: 1 grams tablet bij ontbijt, lunch en diner (maximaal 3 gram per dag) -Buprenorfine transdermale pleister: maximaal 10 µgram per uur per 7 dagen. Controle (13 weken): Placebo tabletten ¹ of placebo transdermale pleisters ² - Placebotabletten: 1 grams placebo tablet bij ontbijt, lunch en diner (maximaal 3 gram per dag) - Placebo transdermale pleister, wekelijks gewisseld ¹ Patiënten die ≤1 gram/dag paracetamol innemen voor de start van de studie werden ingedeeld in de paracetamol tabletten/placebo tabletten groep. ² Patiënten die niet-opioïde analgetica of paracetamol >1 gram/dag nemen, en/of NSAID buprenorfine maar die moeite hebben met het slikken van tabletten weren toegewezen tot de buprenorfine/placebo transdermaal groep.		Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit Opmerkingen - Slechte slapers zijn een subgroep van de originele studie. In de originele studie was het aantal patiënten dat data miste hoog (45.3%). Deze informatie is niet beschikbaar voor de interventie- en controlegroep of voor de subgroep 'slechte slapers'. - De studie behandeling werd gegeven als toevoeging van huidige dosis (bij paracetamol en buprenorfine. De patiënten vervolgden hun standaard medische behandeling. - Beperkte informatie beschikbaar over geïnccludeerde patiënten (aantal patiënten per groep mist) -Niets gerapporteerd over eventuele bijwerkingen.	
Resultaten					
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten				
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep				
Nacht - slaap uitkomsten	-Totale slaap duur - Aantal keer 's nachts wakker				
Actiwatch Spectrum	- Slaap efficiency - Latentie bij inslapen - Wakker na inslapen - Te vroeg wakker worden				

Overdag - slaap uitkomsten Actiwatch Spectrum	- Overdag totale slaap duur	<i>Slaap efficiency, percentage</i>	65.5 (12.5)	65.7 (13.6)	67.7 (11.0)	65.2 (16.9)	0.65
		<i>Latentie bij inslapen, minuten</i>	38.7 (38.7)	45.7 (47.5)	50.1 (43.6)	58.5 (65.0)	0.99
		<i>Wakker na inslapen, minuten</i>	153.0 (57.5)	136.4 (40.2)	151.3 (62.5)	147.1 (64.3)	0.81
		<i>Te vroeg wakker worden, minuten</i>	56.8 (63.6)	57.7 (64.1)	33.3 (36.8)	46.8 (46.8)	0.27
		<i>Overdag - slaap uitkomsten</i>					
		<i>Overdag totale slaap duur, minuten</i>	161.6 (105.7)	167.5 (110.4)	205.2 (98.9)	240.5 (110.7)	0.72
³ Voormeting: 1 week continue metingen voor de start van de interventie.							
⁴ Nametingen: 1 week continue metingen gedurende de interventie.							
⁵ Interactie: effect van tijd x effect van interventie/controlegroep.							

* Significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

NSAID= Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug; RCT= randomized controlled trial; SD= standaarddeviatie.

Eszopiclone

Referentie	Populatie	Interventie en controle	Discussie																																																																																			
Auteur, jaar	Populatie	Interventie (duur)	Kwaliteitsbeoordeling																																																																																			
Studie design	Slaapprobleem; definitie en meting	Controle (duur)	Opmerkingen																																																																																			
Land	Aantal deelnemers in analyse - Interventiegroep - Controlegroep																																																																																					
Huo, 2022	Populatie Ouderen met Alzheimer en een slaapprobleem	Interventie (4 weeks): Eszopiclone: 3 mg/dag	Kwaliteitsbeoordeling Lage kwaliteit																																																																																			
RCT		Controle (4 weeks): Alprazolam tabletten, 0.4 mg/dag	Opmerkingen																																																																																			
China	Slaapprobleem Slaapprobleem: volgens de ICSD-3 N=96 - Interventiegroep: n=48 - Controlegroep: n=48		- Gerekruteerd van een ziekenhuis waar ze werden behandeld - De nametingen verschillen significant met de voormeting in interventiegroep en in de controlegroep voor alle uitkomsten. - Er waren significant minder bijwerkingen in de interventiegroep dan in de controlegroep. De bijwerkingen waren mild en waren tijdelijk van aard. - Niet duidelijk of patiënten hun eigen medicatie mochten blijven gebruiken.																																																																																			
Resultaten																																																																																						
Type uitkomst	Uitkomstvariabelen en resultaten																																																																																					
Meting	* en dikgedrukt geven aan welke variabelen significant verschillen tussen de groepen, waarbij: ↑ in het voordeel van de interventiegroep ↓ in het nadeel van de interventiegroep																																																																																					
Nacht – slaap uitkomsten	- Totale slaap duur*↑ - Slaap efficiency*↑ - Latentie bij inslapen*↑	<table><tr><td></td><td colspan="2">Interventiegroep Gemiddeld (SD)</td><td colspan="2">Controlegroep Gemiddeld (SD)</td><td rowspan="2">p-waarde³</td></tr><tr><td></td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td><td>Voormeting¹</td><td>Nameting²</td></tr><tr><td colspan="6">Nacht – slaap uitkomsten</td></tr><tr><td>Totale slaap duur, minuten</td><td>289.98 (21.3)</td><td>418.98(34.9)</td><td>290.81 (22.1)</td><td>408.9 (33.3)</td><td>0.008</td></tr><tr><td>Slaap efficiency, %</td><td>58.8 (11.9)</td><td>87.9 (7.4)</td><td>58.9 (12.3)</td><td>80.9 (7.5)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Latentie bij inslapen, minuten</td><td>48.8 (9.1)</td><td>21.1 (6.4)</td><td>48.8 (9.1)</td><td>25.4(6.4)</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Latentie REM slaap, minuten</td><td>92.1 (11.4)</td><td>126.8 (12.1)</td><td>105.3 (12.0)</td><td>113.1 (12.3)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Slaap cirkel, minuten</td><td>6.98 (0.3)</td><td>4.1 (0.2)</td><td>6.9 (0.3)</td><td>4.98 (0.2)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Niet-REM tijd, minuten</td><td>212.98 (13.3)</td><td>339.9 (15.4)</td><td>214.3 (13.6)</td><td>301.98 (18.3)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>REM slaaptijd, minuten</td><td>51.3 (11.4)</td><td>78.9 (12.1)</td><td>52.0 (12.4)</td><td>69.1(12.0)</td><td><0.001</td></tr><tr><td colspan="6">Nacht – slaap kwaliteit (PSQI)</td></tr><tr><td>Latentie bij inslapen, score</td><td>1.9 (0.2)</td><td>0.2 (0.02)</td><td>1.8 (0.2)</td><td>0.8 (0.01)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Dagelijks functioneren, score</td><td>1.8 (0.2)</td><td>0.2 (0.03)</td><td>1.8 (0.2)</td><td>0.8 (0.02)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Slaap verstoringen, score</td><td>1.9 (0.2)</td><td>0.3 (0.02)</td><td>1.8 (0.2)</td><td>0.8 (0.03)</td><td><0.001</td></tr></table>			Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³		Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²	Nacht – slaap uitkomsten						Totale slaap duur, minuten	289.98 (21.3)	418.98(34.9)	290.81 (22.1)	408.9 (33.3)	0.008	Slaap efficiency, %	58.8 (11.9)	87.9 (7.4)	58.9 (12.3)	80.9 (7.5)	<0.001	Latentie bij inslapen, minuten	48.8 (9.1)	21.1 (6.4)	48.8 (9.1)	25.4(6.4)	0.001	Latentie REM slaap, minuten	92.1 (11.4)	126.8 (12.1)	105.3 (12.0)	113.1 (12.3)	<0.001	Slaap cirkel, minuten	6.98 (0.3)	4.1 (0.2)	6.9 (0.3)	4.98 (0.2)	<0.001	Niet-REM tijd, minuten	212.98 (13.3)	339.9 (15.4)	214.3 (13.6)	301.98 (18.3)	<0.001	REM slaaptijd, minuten	51.3 (11.4)	78.9 (12.1)	52.0 (12.4)	69.1(12.0)	<0.001	Nacht – slaap kwaliteit (PSQI)						Latentie bij inslapen, score	1.9 (0.2)	0.2 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.01)	<0.001	Dagelijks functioneren, score	1.8 (0.2)	0.2 (0.03)	1.8 (0.2)	0.8 (0.02)	<0.001	Slaap verstoringen, score	1.9 (0.2)	0.3 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.03)	<0.001
	Interventiegroep Gemiddeld (SD)		Controlegroep Gemiddeld (SD)		p-waarde ³																																																																																	
	Voormeting ¹	Nameting ²	Voormeting ¹	Nameting ²																																																																																		
Nacht – slaap uitkomsten																																																																																						
Totale slaap duur, minuten	289.98 (21.3)	418.98(34.9)	290.81 (22.1)	408.9 (33.3)	0.008																																																																																	
Slaap efficiency, %	58.8 (11.9)	87.9 (7.4)	58.9 (12.3)	80.9 (7.5)	<0.001																																																																																	
Latentie bij inslapen, minuten	48.8 (9.1)	21.1 (6.4)	48.8 (9.1)	25.4(6.4)	0.001																																																																																	
Latentie REM slaap, minuten	92.1 (11.4)	126.8 (12.1)	105.3 (12.0)	113.1 (12.3)	<0.001																																																																																	
Slaap cirkel, minuten	6.98 (0.3)	4.1 (0.2)	6.9 (0.3)	4.98 (0.2)	<0.001																																																																																	
Niet-REM tijd, minuten	212.98 (13.3)	339.9 (15.4)	214.3 (13.6)	301.98 (18.3)	<0.001																																																																																	
REM slaaptijd, minuten	51.3 (11.4)	78.9 (12.1)	52.0 (12.4)	69.1(12.0)	<0.001																																																																																	
Nacht – slaap kwaliteit (PSQI)																																																																																						
Latentie bij inslapen, score	1.9 (0.2)	0.2 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.01)	<0.001																																																																																	
Dagelijks functioneren, score	1.8 (0.2)	0.2 (0.03)	1.8 (0.2)	0.8 (0.02)	<0.001																																																																																	
Slaap verstoringen, score	1.9 (0.2)	0.3 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.03)	<0.001																																																																																	
Slaap kwaliteit: PSQI	- Latentie REM slaap*↑ - Slaap cirkel*↑ - Niet-REM tijd*↑ - REM slaaptijd*↑																																																																																					
Overige: EEG	Slaap kwaliteit (PSQI) - Latentie bij inslapen*↑ - Dagelijks functioneren*↑ - Slaap verstoringen*↑ - Sleep efficiency*↑ - Slaap kwaliteit*↑ - Slaaptijd*↑ - Slaapverwekkende medicatie*↑																																																																																					

	Functioneren dagelijks leven Vragenlijst	- Fysieke leven zelf-zorg schaal (toiletteren, eten, aankleden, poetsen, lopen, baden)*↑ - Instrumentale activiteiten van het dagelijks leven schaal (zelfstandige economische situatie ('self-care economy'), de was, huishoudelijk werk, eten voorbereiden, winkelen, bellen, gebruik maken van vervoer, medicatie innemen)*↑	Sleep efficiency, score	1.9 (0.2)	0.2 (0.03)	1.8 (0.2)	0.7 (0.02)	<0.001
			Slaap kwaliteit, score	1.8 (0.2)	0.2 (0.02)	1.8 (0.2)	0.7 (0.03)	<0.001
			Slaap duur, score	1.9 (0.2)	0.2 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.02)	<0.001
			Slaapverwekkende medicatie, score	1.9 (0.2)	0.2 (0.02)	1.8 (0.2)	0.8 (0.03)	<0.001
			Functioneren dagelijks leven					
			Fysieke leven zelf-zorg schaal, score	18.9 (1.2)	7.1 (1.0)	18.8 (1.2)	9.2 (1.0)	<0.001
			Instrumentale activiteiten van het dagelijks leven schaal, score	21.1 (1.4)	9.1 (1.0)	20.2 (1.4)	11.0 (1.1)	<0.001
	Cognitief functioneren MMSE	MMSE - Oriëntatie*↑ - Attentie*↑ - Geheugen en berekeningen*↑ - Herinneren*↑ - Taal vermogen*↑	Cognitief functioneren - MMSE					
			Oriëntatie, score	4.01 (0.2)	0.63 (0.1)	4.0 (0.2)	1.2 (0.1)	<0.001
			Attentie, score	4.03 (0.2)	0.61 (0.1)	3.98 (0.2)	1.21 (0.1)	<0.001
			Geheugen en berekeningen, score	4.09 (0.2)	0.62 (0.09)	4.06 (0.1)	1.19 (0.1)	<0.001
			Herinneren, score	4.03 (0.2)	0.69 (0.07)	4.01 (0.1)	1.13 (0.1)	<0.001
			Taal vermogen, score	4.03 (0.1)	0.63 (0.04)	4.01 (0.1)	1.15 (0.1)	<0.001
			Neuro-psihiatrische symptomen- BEHAVE-AD					
	Neuro-psihiatrische symptomen BEHAVE-AD	BEHAVE-AD - Ritmische verstoringen*↑ - Psychotische stoornis*↑ - Hallucinaties*↑ - Fobische angst*↑ - Aandoening*↑	Ritmische verstoringen, score	9.9 (0.4)	1.4 (0.1)	9.8 (0.4)	2.0 (0.2)	<0.001
			Psychotische stoornis, score	10.0(0.4)	1.3 (0.1)	9.9 (0.4)	1.9 (0.1)	<0.001
			Hallucinaties, score	9.9 (0.4)	1.4 (0.1)	9.9 (0.4)	1.9 (0.1)	<0.001
			Fobische angst, score	9.9 (0.3)	1.4 (0.2)	9.8 (0.2)	1.9 (0.1)	<0.001
			Aandoening, score	9.9 (0.4)	1.3 (0.1)	9.9 (0.3)	1.9 (0.1)	<0.001

¹ Voormeting: voor de interventie
² Nametingen: na de interventie
³ Vergelijking tussen de interventiegroep en de controlegroep na de behandeling

* significant verschil tussen voormetingen en nametingen; ↑ verschil in het voordeel van de interventiegroep; ↓ verschil in het nadeel van de interventiegroep.

EEG= eight-channel electroencephalogram; ICSD-3= International Classification of Sleep Disorders version 3; MMSE=Mini-Mental State Examination; PSQI= Pittsburg Sleep Quality Index; REM= rapid eye movement; SD= standaarddeviatie.

Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordeling

Legenda:

😊	Positief beoordeeld
☹️	Negatief beoordeel
~	Voldoende beoordeeld
?	Niet duidelijk
n.v.t.	Niet van toepassing

Tabel 1: Kwaliteitsbeoordeling met SIGN van individuele artikelen in volwassenen met een verstandelijke beperking (RCTs)

	1.1 ONDERZOEKSVRAAG	1.2 RANDOMISATIE	1.3 CONCEALMENT METHODE	1.4 GEBLINDEERD	1.5 GELIJKWAARDIGE GROEPEN	1.6 VERSCHIL	1.7 MEETINGEN	1.8 % DROPPED OUT	1.9 ITT?	1.10 VERGELIJBARE STUDIE SITES	ALGEHELE KWALITEIT	TOEPASBAAR IN DE DOELGROEP VAN DE RICHTLIJN
VOLWASSENEN MET EEN VERSTANDELIJKE BEPERKING - (FARMACOLOGISCHE INTERVENTIES)												
BALLESTER, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	☹️	😊	😊	☹️	?	Acceptabel	Ja

Tabel 4: Kwaliteitsbeoordeling met SIGN van individuele artikelen in ouderen, studie design gerandomiseerde klinische studies (RCTs)

	1.1 ONDERZOEKSVRAAG	1.2 RANDOMISATIE	1.3 CONCEALMENT METHODE	1.4 GEBLINDEERD	1.5 GELIJKWAARDIGE GROEPEN	1.6 VERSCHIL	1.7 MEETINGEN	1.8 % DROPPED OUT	1.9 ITT?	1.10 VERGELIJBARE STUDIE SITES	ALGEHELE KWALITEIT	TOEPASBAAR IN DE DOELGROEP VAN DE RICHTLIJN
BLYTT 2018A	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊	?	?	Acceptabel	Ja
BLYTT 2018B	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊	☹️	😊	?	Laag	Ja
DOWLING 2008	😊	?	☹️	😊	☹️	☹️	😊	☹️	?	?	Laag	Ja
HUO 2022	😊	😊	☹️	?	😊	?	😊	☹️	?	n.v.t.	Laag	Ja
MORALES- DELGADO, 2018	😊	😊	😊	😊	😊	☹️	😊	~	☹️	?	Laag	Ja
SINGER 2003	😊	?	☹️	😊	😊	😊	😊	😊	😊	?	Laag	Ja

Referenties

1. Ballester P, Martínez MJ, Inda M del M, et al. Evaluation of agomelatine for the treatment of sleep problems in adults with autism spectrum disorder and co-morbid intellectual disability. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(11):1395-1406.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=cookie,ip,shib&db=ccm&AN=139159018&site=ehost-live>
2. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003;26(7):893-901. doi:10.1093/SLEEP/26.7.893
3. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(12):1120-1127. doi:10.1002/GPS.760
4. Morales-Delgado R, Cámara-Lemarroy CR, Salinas-Martínez R, et al. A randomized placebo-controlled trial evaluating the effect of melatonin on sleep quality in patients with mild-moderate dementia. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(4):449-454. doi:10.1007/S41999-018-0068-9
5. Lökk J. Daytime sleepiness in elderly Parkinson's disease patients and treatment with the psychostimulant modafinil: A preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6(1):93. doi:10.2147/NDT.S9138
6. Lapid MI, Kuntz KM, Mason SS, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Armodafinil Therapy for Hypersomnia Associated With Dementia With Lewy Bodies: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;43(5-6):269. doi:10.1159/000471507
7. Huo S, Cheng L, Li S, Xu F. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. *Brain Behav*. 2022;12(2). doi:10.1002/BRB3.2488
8. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJW, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(2):239-246. doi:10.1111/J.1532-5415.2007.01543.X
9. Blytt KM, Husebo B, Flo E, Bjorvatn B. Long-Term Pain Treatment Did Not Improve Sleep in Nursing Home Patients with Comorbid Dementia and Depression: A 13-Week Randomized Placebo-Controlled Trial. *Front Psychol*. 2018;9(FEB). doi:10.3389/FPSYG.2018.00134
10. Blytt KM, Bjorvatn B, Husebo B, Flo E. Effects of pain treatment on sleep in nursing home patients with dementia and depression: A multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(4):663-670. doi:10.1002/GPS.4839