

Medikamentell behandling ved APSD

Sverre Bergh

Forskningsleder AFS

TID konferansen 16.6.17

Hva er APSD?

Agitasjon



Apati





Sykehuset Innlandet HF

For å vite hvor man skal, må man vite hvor man er....



Ruths et al, IJGP 2012

Table 2 Prevalence of psychotropic drug prescribing for six nursing home cohorts, by proportion (95% confidence interval) of the patients

| Drug | 1997 | | 2000 | | 2004 | | 2007 | | 2008 | | 2009 | | χ^2 for trend, <i>p</i> |
|--------------------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------------------------------|
| Any psychotropic | 57.6 | (55.1–60.1) | 64.3 | (62.1–66.5) | 69.5 | (66.8–72.2) | 72.0 | (70.0–74.0) | 67.6 | (63.4–71.8) | 70.5 | (67.4–73.6) | <0.001 |
| Any antipsychotic | 23.4 | (21.3–25.5) | 25.6 | (23.6–27.6) | 23.1 | (20.6–25.6) | 21.1 | (19.3–22.9) | 24.4 | (20.6–28.2) | 22.9 | (20.0–25.8) | 0.003 |
| 1. Generation (typical) | 22.9 | (20.8–25.0) | 17.2 | (15.5–18.9) | 10.8 | (9.0–12.7) | 12.1 | (10.6–13.6) | 10.1 | (7.4–12.8) | 7.7 | (5.9–9.5) | <0.001 |
| 2. Generation (atypical) | 0.5 | (0.1–0.9) | 8.8 | (7.5–10.1) | 12.7 | (10.7–14.7) | 10.2 | (8.8–11.6) | 14.4 | (11.3–17.5) | 11.5 | (9.3–13.7) | <0.001 |
| Any anxiolytic | 14.9 | (13.1–16.7) | 22.4 | (20.5–24.3) | 23.8 | (21.3–26.3) | 25.9 | (23.9–27.9) | 22.0 | (18.3–25.7) | 21.9 | (19.1–24.7) | <0.001 |
| Benzodiazepine | 13.7 | (12.0–15.4) | 20.0 | (18.2–21.8) | 21.2 | (18.8–23.6) | 22.7 | (10.8–24.6) | 19.1 | (15.6–22.6) | 18.7 | (16.0–21.4) | <0.001 |
| Other anxiolytic | 0 | | 3.1 | (2.3–3.9) | 3.2 | (2.2–4.3) | 3.9 | (3.0–4.8) | 3.3 | (1.7–4.9) | 3.5 | (2.2–4.8) | 0.002 |
| Any hypnotic | 14.5 | (12.7–16.3) | 20.8 | (19.0–22.6) | 28.8 | (26.1–31.5) | 31.0 | (28.9–33.1) | 19.1 | (15.6–22.6) | 22.9 | (20.0–25.8) | <0.001 |
| Benzodiazepine | 7.9 | (6.5–9.3) | 6.4 | (5.3–7.5) | 4.4 | (3.2–5.6) | 4.2 | (3.3–5.1) | 2.1 | (0.8–3.4) | 1.7 | (0.8–2.6) | <0.001 |
| Z-hypnotic | 6.5 | (5.3–7.7) | 13.1 | (11.6–14.6) | 22.3 | (19.8–24.8) | 25.4 | (23.4–27.4) | 15.8 | (12.6–19.4) | 18.2 | (15.6–20.9) | <0.001 |
| Other hypnotic | 0 | | 1.4 | (0.9–1.9) | 2.5 | (1.6–3.4) | 2.2 | (1.5–2.9) | 1.8 | (0.6–3.0) | 3.3 | (2.1–4.5) | <0.001 |
| Any antidepressant | 31.5 | (29.2–33.8) | 29.3 | (27.2–31.4) | 37.9 | (35.0–40.8) | 42.4 | (40.2–44.6) | 40.7 | (36.6–45.1) | 50.9 | (47.5–54.3) | <0.001 |
| Tricyclic | 5.9 | (4.7–9.1) | 3.4 | (2.6–4.2) | 2.7 | (1.7–3.7) | 2.2 | (1.5–2.9) | 1.0 | (0.1–1.9) | 1.2 | (0.5–2.0) | <0.001 |
| SSRI | 23.6 | (21.5–25.7) | 23.2 | (21.3–25.1) | 28.2 | (25.5–30.9) | 31.2 | (29.1–33.3) | 27.9 | (23.9–31.9) | 31.8 | (28.6–35.9) | <0.001 |
| Other antidepressant | 3.3 | (2.4–4.2) | 5.8 | (4.7–6.9) | 11.1 | (9.2–13.0) | 14.7 | (13.1–16.3) | 19.5 | (16.0–23.0) | 25.2 | (22.2–28.2) | <0.001 |

Other anxiolytics; atarax, buspiron.

Other hypnotics; melatonin, clomethiazole, scopolamine.

SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor.



Bruk av psykofarmaka i norske sykehjem (%)

Sykehuset Innlandet HF

Table 4 Predictors of prescribing psychotropic drugs to nursing home patients

| | Any psychotropic | | Antipsychotics | | Anxiolytics | | Hypnotics | | Antidepressants | |
|------------------|------------------|-----------|----------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| | OR | CI | OR | CI | OR | CI | OR | CI | OR | CI |
| Gender | | | | | | | | | | |
| Women | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref |
| Men | 0.84 | 0.75–0.94 | 1.07 | 0.94–1.21 | 0.78 | 0.69–0.89 | 0.95 | 0.84–1.08 | 0.78 | 0.69–0.87 |
| Age group, years | | | | | | | | | | |
| 65–79 | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref |
| 80–89 | 0.78 | 0.68–0.90 | 0.75 | 0.65–0.86 | 0.81 | 0.70–0.94 | 1.01 | 0.87–1.17 | 0.85 | 0.75–0.96 |
| 90+ | 0.55 | 0.47–0.64 | 0.59 | 0.50–0.70 | 0.75 | 0.63–0.89 | 1.03 | 0.87–1.21 | 0.50 | 0.43–0.58 |
| Type of ward | | | | | | | | | | |
| RU | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref |
| SCU | 1.27 | 1.12–1.43 | 1.71 | 1.51–1.93 | 1.31 | 1.16–1.48 | 0.70 | 0.62–0.80 | 1.16 | 1.04–1.30 |
| Cohort | | | | | | | | | | |
| 1997 | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref | 1 | Ref |
| 2000 | 1.19 | 1.03–1.37 | 1.02 | 0.87–1.19 | 1.54 | 1.33–1.91 | 1.63 | 1.36–1.95 | 0.87 | 0.75–1.01 |
| 2004 | 1.79 | 1.51–2.12 | 0.91 | 0.76–1.10 | 1.74 | 1.43–2.13 | 2.49 | 2.05–3.02 | 1.32 | 1.12–1.56 |
| 2007 | 2.20 | 1.90–2.56 | 0.81 | 0.68–0.95 | 1.95 | 1.64–2.33 | 2.81 | 2.36–3.35 | 1.66 | 1.43–1.92 |
| 2009 | 2.23 | 1.83–2.69 | 0.75 | 0.60–0.93 | 1.50 | 1.20–1.87 | 1.83 | 1.47–2.28 | 2.34 | 1.96–2.79 |

The association (odds ratio, OR) and 95% confidence interval (CI) for drug is adjusted for patients' gender, age group, type of ward, and cohort. RU, regular unit; SCU, special care unit.

The 2008 cohort is not included because of missing values regarding ward.

Statistics.

Any psychotropic: χ^2 (8, $N=7167$) = 242.101, $p < 0.001$, $R^2 = 0.047$, 69.0% correctly classified.

Antipsychotics: χ^2 (8, $N=7167$) = 142.535, $p < 0.001$, $R^2 = 0.030$, 77.1% correctly classified.

Anxiolytics: χ^2 (8, $N=7167$) = 111.398, $p < 0.001$, $R^2 = 0.024$, 78.2% correctly classified.

Hypnotics: χ^2 (8, $N=7167$) = 184.648, $p < 0.001$, $R^2 = 0.038$, 76.4% correctly classified.

Antidepressants: χ^2 (8, $N=7167$) = 280.877, $p < 0.001$, $R^2 = 0.052$, 63.9% correctly classified.

Bruk av psykofarmaka - CONSIC

| | Alle | Demens | Ikke demens | P-verdi |
|--------------------|------|--------|-------------|---------|
| Antipsykotika (%) | 3.6 | 5.3 | 2.4 | .005 |
| Antidepressiva (%) | 15.4 | 19.8 | 12.3 | .001 |
| Anxiolytika (%) | 8.6 | 10.4 | 7.4 | NS |
| Sedativa (%) | 21.8 | 24.3 | 20.0 | NS |
| Antidemens (%) | 5.6 | 12.5 | 0.7 | <0.001 |
| Psykofarmaka (%) | 40.1 | 49.9 | 33.2 | <0.001 |

Hvor mange eldre får antidepressiva?

- **reseptregisteret.no**
- **2015**

| Alder | % |
|---------|------|
| 40 - 44 | 7,4 |
| 45 - 49 | 8,3 |
| 50 - 54 | 8,9 |
| 55 - 59 | 9,5 |
| 60 - 64 | 9,9 |
| 65 - 69 | 9,9 |
| 70 - 74 | 9,9 |
| 75 - 79 | 11,6 |
| 80 - 84 | 13,0 |
| 85 - 89 | 13,9 |
| 90+ | 12,0 |

Forbruk av beroligende medisiner i 2015

| | % |
|------------|------|
| Alle aldre | 11,0 |
| 65 - 69 | 22,0 |
| 70 - 74 | 24,9 |
| 75 - 79 | 30,8 |
| 80 - 84 | 35,3 |
| 85 - 89 | 39,0 |
| 90+ | 37,9 |

www.reseptregisteret.no

APSD – Tiltak - Medisiner

- Generelt:
 - Prøveseponere medisiner pasienten bruker
 - Start low, go slow....and keep going!
 - Gjøre en ting om gangen!
 - Evaluere effekten
- AchE-hemmere
 - Aricept, Reminyl, Exelon
 - Kan utsette demenssykdommen, både forverring av kognisjon, ADL-funksjon og psykoser
 - Førstevalg ved hallusinasjoner ved Alzheimer Sykdom og Lewy Body Demens

Behandling med AchE-hemmere

- Konklusjon:
 - AchE-hemmere har effekt på kognisjon, ADL funksjon og NPS
 - Behandling med AchE-hemmere har en beskjeden, men signifikant effekt hos om lag halvparten av alle pasienter som lider av Alzheimers sykdom.

Effekt av memantine (Ebixa)

| | Moderat til alvorlig AD | Mild til moderat AD | Mild til moderat VaD |
|--------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Kognisjon | ↑ | ↑ | ↑ |
| Atferd/NPS | ↑ | ↑ | ↑ |
| ADL funksjon | ↑ | | |

1. Pasienter med moderat til alvorlig demens som tar memantine
 1. Mindre sjanse for å utvikle agitasjon
 2. Ingen bevis for effekt på agitasjon som allerede er til stede
2. Det er få bivirkninger ved bruk av memantine

Areosa et al, Cochrane review, 2005



Antidepressiva

- Ved depresjon (?)
- Ved angst (?)
- Ved agitasjon (?)
- Ved frontotemporal demens (?)
- Nevropsykiatriske symptomer
 - Cipramil er eneste SSRI som har vist effekt på agitasjon hos pasienter med demens
 - Cipramil har samme effekt på agitasjon og psykose som Risperdal, men færre bivirkninger



Cochrane oppsummering; Antidepressiva for depresjon hos pasienter med demens

- Inkluderte 7 studier
 - Til sammen 1140 pasienter, 769 møtte inkl kriterier
 - Maprotiline, sertraline, citalopram, clomipramine, fluoxetine, moclobemide
- Resultater/konklusjon:
 - Svake bevis for at antidepressiva er effektive ved depresjon og demens, men kan heller ikke motbevise at de har effekt.
 - Signifikant færre bivirkninger i placebogruppen.
 - Stor mangel på forskning på området.

Bains et al., Cochrane Database 2009

Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial

Bettina S Husebo *postdoctoral fellow*¹, Clive Ballard *professor*², Reidun Sandvik *registered nurse*¹, Odd Bjarte Nilsen *statistician*³, Dag Aarsland *professor*⁴

Table 3 | Comparison of Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI) total score between control and intervention (stepwise protocol for treatment of pain) groups using repeated measures analysis of covariance (ANCOVA)*

| Week | Mean (SD) CMAI total score | | Effect of intervention on CMAI total† | | Intracluster correlation coefficient‡ |
|------|----------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|
| | Control group | Intervention group | Estimate (95% CI) | P value | |
| 0 | 56.2 (16.1), n=177 | 56.5 (15.2), n=175 | — | — | 0.162 |
| 2 | 53.9 (17.0), n=161 | 52.0 (19.5), n=158 | -3.6 (-0.5 to -6.7) | 0.022 | 0.261 |
| 4 | 52.5 (16.3), n=160 | 49.4 (19.0), n=148 | -4.1 (-0.9 to -7.4) | 0.012 | 0.231 |
| 8 | 52.8 (16.8), n=157 | 46.9 (18.7), n=147 | -7.0 (-3.7 to -10.3) | <0.001 | 0.226 |
| 12 | 52.5 (16.0), n=152 | 50.3 (20.3), n=142 | -3.2 (0.1 to -6.4) | 0.058 | 0.253 |

*Baseline score as covariate and least squares weighted by number of patients within cluster; P value from multivariate test of intervention was 0.002, and cross effect between week and intervention was <0.001.

†Variable estimate by week of effect of intervention on CMAI score from estimated model.

‡Proportion of total variance between clusters, and measured within framework of ANCOVA.

Antipsykotika ved demens

- Flere bivirkninger, som må vurderes mot effekt
- Få av dem har indikasjonen NPS
- Fare for hjerneblødning hos pasienter med demens
- Evt. Risperdal ved psykoser eller aggresjon
- Ikke til folk med Lewy Body demens eller demens ved Parkinson sykdom

Citalopram for agitasjon

- 9 ukers RCT, 94 pas citalopram, 92 pas placebo
- Signifikant forskjeller til fordel for citalopram ift agitasjon målt med NBRSA og ADCS-CGIC (primære endepunkt)
- Signifikant forskjeller til fordel for citalopram ift agitasjon og NPS målt med CMAI og NPI total (sekundære endepunkt)
- Signifikant mere bivirkninger i citalopram gruppen => kvalme, feber, magetarm og forlenget QT-tid

Portseinsson et al JAMA 2014

The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease

P. B. Rosenberg^{1,2}, M. M. Mielke^{1,2,3}, D. Han^{1,2}, J. S. Leoutsakos^{1,2,4}, C. G. Lyketsos^{1,2,4}, P. V. Rabins^{1,2}, P. P. Zandi⁴, J. C. S. Breitner^{5,6}, M. C. Norton^{7,13}, K. A. Welsh-Bohmer^{8,9}, I. H. Zuckerman¹⁰, G. B. Rattinger¹⁰, R. C. Green^{11,12}, C. Corcoran⁷, and J. T. Tschanz⁷

- Hva fører medisinbruk til?
- 230 pasienter fulgt i gjennomsnitt 3.7 år
- Regnet ut Persistency Index (PI) for medisinbruk
- Med mixed model statistikk regnet ut sammenhengen mellom PI for forskjellige medikamentklasser og kognisjon + NPS

PI og kognisjon + NPS

| | MMSE | CDR | NPI-total |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Antidepressiva | Raskere forverring | Raskere forverring | |
| SSRI | Raskere forverring | Raskere forverring | |
| Antipsykotika | Raskere forverring | | Raskere forverring |
| Atypiske antipsykotika | Raskere forverring | | Raskere forverring |
| Typiske antipsykotika | Raskere forverring | Raskere forverring | |
| Benzodiazepiner | Raskere forverring | Raskere forverring | Raskere forverring |



Sykehuset Innlandet HF

Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia (Review)

Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T



- 9 RCT med 606 pasienter
- Variasjoner i inklusjonskriterier, type antipsykotika og effektmål.
- Vanskelig å gi generelle råd, men....
 - Mange pasienter kan seponere antipsykotika
 - Det bør finnes en strategi for seponering
 - Noen pasienter med god initial effekt av antipsykotika, får raskere tilbakefall uten antipsykotika