

Atypiske antipsykotika hos eldre pasienter med demens

Atferdsforstyrrelser og psykiatriske symptomer er vanlig ved demens, særlig blant beboere i sykehjem. Symptomene er belastende for pasienter og omsorgsgivere og behandles ofte med atypiske antipsykotika. Eldre personer med demens ser ut til å være ekstra utsatt for cerebrovaskulære bivirkninger og død ved bruk av disse medikamentene. Vi gir en kort oversikt over hvilke hensyn som må veies mot hverandre ved valg av behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen
Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Våren 2004 påla Statens legemiddelverk produsentene av henholdsvis risperidon og olanzapin å sende ut en advarsel mot at eldre personer med demens fikk forskrevet disse medikamentene. Kliniske studier hadde vist økt mortalitet (olanzapin) og økt forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger (olanzapin og risperidon) hos denne pasientgruppen. Pålegget var i tråd med anbefalinger fra de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) (1).

Etter hvert som brevene dumpet ned i postkassen, stilte norske leger seg følgende spørsmål: Er disse funnene overførbare til de pasientene jeg behandler? Gir andre antipsykotika samme bivirkning? Hva skyldes de? Og ikke minst: Hvordan skal vi nå behandle våre eldre pasienter med demens og alvorlige atferdsforstyrrelser eller psykiatriske symptomer.

Andelen eldre i befolkningen øker og dermed også antallet personer med demens. 5–10 % av befolkningen over 65 år er rammet av demens, mens 30–40 % i aldersgruppen 85 år og eldre har demens (2). Selv om kognitive symptomer har fått mest oppmerksomhet, har de fleste pasientene atferdsforstyrrelser eller psykiatriske symptomer. Samlebetegnelsen atferdsforstyrrelser eller psykiatriske symptomer inkluderer et vidt spekter forskjellige symptomer, som psykose, depresjon, angst, aggresjon, agitasjon og apati. Populasjonsstudier har vist at nær 90 % av personer med demens har slike symptomer i løpet av en 18 måneders observasjonsperiode (3). I norske sykehjem er forekomsten over 90 % (4). Det er vanlig å behandle agitasjon, aggresjon og psykose hos eldre med antipsykotika (fig 1, fig 2) (4, 5). I sykehjem bruker 25 % av pasientene antipsykotika, 11 % bruker konvensjonelle og 14 % bruker atypiske antipsykotika (4).

I 1980-årene ble konvensjonelle antipsykotika brukt for å behandle agitasjon, aggre-

sjon og psykose hos personer med demens. Behandlingseffekten var i beste fall moderat, og bivirkninger, som parkinsonisme, tardive dyskinesier og konfusjon, var potensielt alvorlige. Da de såkalte atypiske antipsykotika ble introdusert i 1990-årene, ble de raskt populære. De ga mindre ekstrapyramidale og antikolinerge bivirkninger, og de første kliniske studiene tydet på at medikamentene hadde effekt på aggresjon, agitasjon og psykose ved demens. Det vakte derfor stor oppsikt da de første rapportene om økt dødelighet og økt forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger hos eldre personer med demens ble offentliggjort (6). I første omgang var risperidon og olanzapin i fokus, men senere er søkelyset blitt rettet mot hele gruppen atypiske antipsykotika. En metaanalyse av kliniske studier viste at risikoen for hjerneslag ved bruk av olanzapin og risperidon var tredoblet i forhold til placebo. For olanzapin fant man en dobling av dødelighet (7). Den økte risikoen var ikke begrenset til pasienter med kjente kardiovaskulære risikofaktorer. I kontrast til dette har man ved sammenstilling av store offentlige databaser ikke funnet sammenheng mellom bruk av atypiske antipsykotika og cerebrovaskulære hendelser hos eldre personer med demens (8).

I april 2005 utstedte Food and Drug Administration (FDA) i USA en advarsel om økt dødelighet ved bruk av atypiske antipsykotika hos personer med demens. En metaanalyse av 15 randomiserte kontrollerte studier, hvorav ni ikke er publisert, viste en økt mortalitet for atypiske antipsykotika som helhet (OR 1,54; 95 % KI 1,06–2,23; $p = 0,02$). For enkeltmedikamenter var det en svak, men ikke signifikant trend i retning av økt dødelighet (9). Man fant ingen forskjell i risiko mellom de enkelte medikamentene. De vanligste dødsårsakene var hjerte- og karsykdommer eller infeksjoner.

Årsaksmekanismer

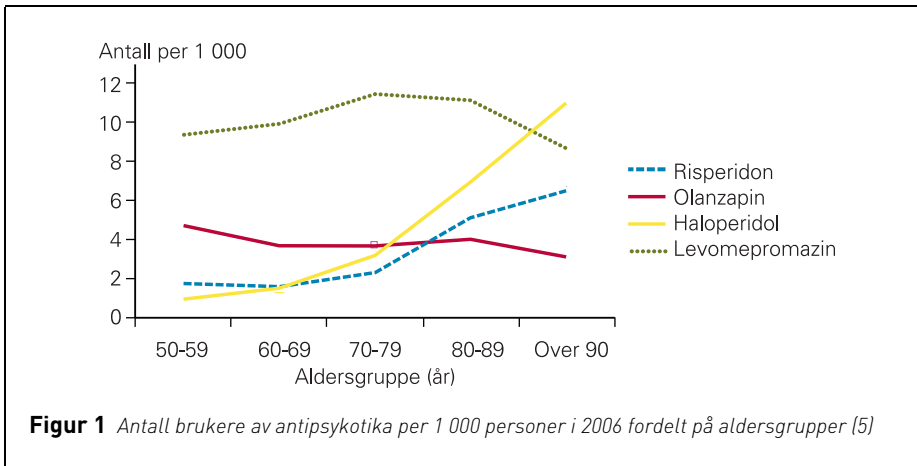
En rekke hypoteser for å forklare overhyppigheten av cerebrovaskulære hendelser ved bruk av atypiske antipsykotika er blitt lansert. De vanligste er tromboembolisme på grunn av økt aggregering av blodplater, takykardi på grunn av antikolinerg eller antiadrenerg effekt, ortostatisk hypotensjon på grunn av antiadrenerg effekt samt hyperprolaktinemi, som er en mulig markør for aterosklerose og har vært knyttet til økt aggregering av blodplager. Økt sedasjon, som i neste omgang gir venøs stase, dehydrering og hemokonsentrasjon, er en annen tentativ mekanisme. Til slutt er det blitt foreslått at ekstrapyramidale bivirkninger, særlig dystonier og parkinsonisme kan føre til venøs stase og økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Ingen av disse hypotesene er blitt endelig bekreftet i studier, men det er grunn til å ta dem med i vurderingen når man veier fordeler og ulemper ved bruk av antipsykotiske medikamenter hos den enkelte pasient.

Effekt

Effekten ved bruk av atypiske antipsykotika er kanskje kommet i skyggen av søkelyset som er satt på bivirkningene. I beste fall har atypiske antipsykotika en moderat effekt på aggresjon og psykose. Den siste oversikten fra Cochrane konkluderte med at risperidon og olanzapin har signifikant effekt ved behandling av aggresjon og at risperidon viser signifikant effekt ved psykose (10). En annen metaanalyse, som inkluderer flere upubliserte studier, fant at risperidon har effekt ved behandling av psykose og at både risperidon og aripiprazol har effekt vurdert ut fra en totalskår på skalaer som måler alvorlige atferdsforstyrrelser eller psykiatriske sym-

Hovedbudskap

- Atferdsforstyrrelser og psykiatriske symptomer ved demens behandles ofte med antipsykotika til tross for usikker effekt og omfattende bivirkninger
- Atypiske antipsykotika gir trolig økt risiko for cerebrovaskulære hendelser hos eldre med demens
- Bruk av antipsykotika forbeholdes kortvarig behandling av pasienter med alvorlige symptomer
- Ikke-farmakologiske tiltak bør prøves først

**Geir Selbæk**

geir.selbaek@aldringoghelse.no

Alderspsykiatrisk kompetansesenter

Sykehuset Innlandet

Postboks 68

2312 Ottestad

og

Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse

Ullevål universitetssykehus

Knut Engedal

Alderspsykiatrisk kompetansesenter

Sykehuset Innlandet

og

Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse

Ullevål universitetssykehus

og

Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Geir Selbæk har mottatt honorar for foredrag og støtte til deltakelse på kongress fra firmaer som selger psyko-farmaka. Knut Engedal har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf (15.2.2008).
2. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310: 970-3.
3. Steinberg M, Sheppard JM, Tschanz JT et al. The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: the cache county study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 340-5.
4. Selbæk G, Kirkevold Ø, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 843-9.
5. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx (4.9.2007).
6. Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269-70.
7. The Committee on Safety of Medicines. Atypical antipsychotic drugs and stroke. www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON1004298&ssTargetNode=221 (25.11.2007).
8. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
9. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
10. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003476.
11. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
12. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman K et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 1525-38.
13. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.
14. Fossey J, Ballard C, Juszczak E et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 756-61.

Manuskriptet ble mottatt 4.9. 2007 og godkjent 15.2. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

ptomere generelt (11). Da disse skalaene inkluderer så forskjellige symptomer som blant annet angst, depresjon, psykose og aggresjon, kan en effekt på sumskår være vanskelig å oversette til klinisk virkelighet. Senere er de første resultatene fra en større kontrollert studie (421 pasienter) utført uavhengig av legemiddelindustrien, blitt publisert. Denne studien sammenlikner olanzapin, risperidon og quetiapin med placebo. Man fant ingen signifikant effekt av antipsykotika på hovedutfallsmålene, mens det var signifikant høyere forekomst av bivirkninger i gruppen som ble behandlet med antipsykotika (12). I Norge er bare risperidon godkjent for behandling av alvorlige atferdsforstyrrelser og psykose hos pasienter med demens.

Alternative behandlingsmetoder

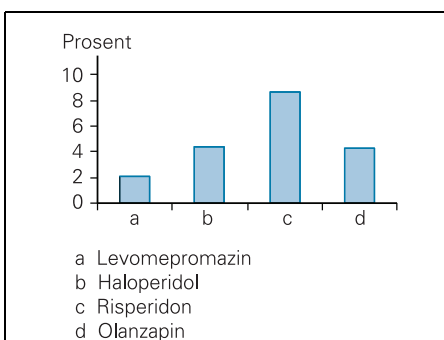
Med økt fokus på alvorlige bivirkninger ved bruk av atypiske antipsykotika kan det være nærliggende å erstatte disse med konvensjonelle antipsykotika. Det er det trolig liten grunn til. Riktignok har haloperidol, som er best undersøkt, en signifikant effekt ved behandling av aggresjon. Til gjengjeld ser man høyere forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger og sedasjon. En retrospektiv kohortanalyse (22 890 pasienter 65 år eller eldre) konkluderte med at det var en signifikant høyere risiko for død ved bruk av konvensjo-

nelle antipsykotika enn ved bruk av atypiske (13). Andre medikamenter som brukes ved agitasjon og psykose hos pasienter med demens, inkluderer karbamazepin, valproat og citalopram. Av disse har trolig karbamazepin best dokumentasjon for effekt, men det eksisterer få studier, og data om bivirkninger ved lengre tids bruk er fraværende. Kolinesterasehemmere brukes også, men så langt har resultatene fra studier vært motstridende.

En rekke ikke-farmakologiske metoder, som miljøtiltak, atferdsterapi, aromaterapi, lysterapi, musikkterapi o.a. har vist seg å være effektiv behandling. Felles for de fleste av disse studiene er metodiske svakheter og små utvalg, men behandlingsformene er forbundet med lite bivirkninger. Det er blitt anslått at omkring 50% av pasientene som bruker antipsykotika kan gå over til ikke-farmakologisk behandling uten forverring av symptomene (14).

Vurdering

Selv om det er en viss diskrepans mellom funn i kliniske studier, metaanalyser av flere studier og populasjonsbaserte kohortstudier, er det grunn til å ta advarselen om økt forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger og økt dødelighet ved bruk av atypiske antipsykotika hos eldre med demens alvorlig. Risperidon og olanzapin har vært mest i søkelyset, men trolig dreier det seg om en gruppeeffekt. Det er generelt ingen grunn til å erstatte atypiske med konvensjonelle antipsykotika. De er forbundet med høyere forekomst av andre bivirkninger og trolig like høy, om ikke høyere, risiko for død. Unntatt ved de alvorligste formene for utagering og aggresjon er det grunn til å prøve ikke-farmakologiske behandlingsmetoder først. Hvis man starter behandling med antipsykotika, må pasienten følges nøye, og seponering av behandling bør vurderes etter tre til fire måneder, også ved god effekt. Ingen andre medikamenter er så nøye undersøkt hos eldre pasienter med demens som antipsykotika. Vi kan dermed ikke se bort fra at funnene reflekterer en generell sårbarhet for medikamenter som virker på sentralnervesystemet hos denne pasientgruppen.



Figur 2 Bruk av antipsykotika blant pasienter med demens i norske sykehjem for behandling av alvorlige atferdsforstyrrelser eller psykiatriske symptomer (4)