

Antipsykotisk medicin –

virkning, bivirkning og seponering

27. februar 2019

Annette Lolk

Speciallæge i psykiatri ph.d.

Baggrund for at drøfte antipsykotisk behandling af patienter med demens

- Ifølge Statusrapport på demensområdet i Danmark fra 2016:
 - I 2014 modtog ca. 20 % af mennesker identificeret med demens antipsykotika
 - Dette er et fald i forhold til 2004, hvor ca. 30 % fik antipsykotika
- National Demenshandlingsplan fra 2017 har som et af målene:
 - en forbedret pleje- og behandlingsindsats skal nedbringe forbruget af antipsykotisk medicin blandt mennesker med demens med 50 procent frem mod år 2025.

Adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens betegnes samlet BPSD

- Adfærdsmæssige symptomer:
 - Aggression, agitation/uro, uhæmmet adfærd, irritabilitet, gentagen adfærd
- Psykotiske symptomer:
 - Hallucinationer og vrangforestillinger
- Affektive symptomer:
 - Depression/dysfori, angst, apati, eufori
- Vegetative symptomer:
 - Ændringer i appetit, søvnforstyrrelser

BPSD

- 90 % af patienter med demens vil på et tidspunkt i sygdomsforløbet få adfærdsmæssige eller psykiske symptomer
- Symptomerne kan være situationsafhængige og tidsbegrænsede
- Symptomerne kan være til stede uafhængigt af situationer og blive længerevarende eller kroniske
- Symptomerne er ressourcekrævende i pleje- og omsorg
- Symptomerne kan være afgørende for at en person må flytte i plejebolig
- Forebyggelse af BPSD sker i plejesektoren med tidlige psykosociale og plejemæssige indsatser

Hvordan virker antipsykotika?

- Antipsykotisk virkning via antagonistisk effekt på domamin D2 receptorer i cerebrum
- Antipsykotika påvirker også andre receptorer (serotonerge, muskarinerge og adrenerge receptorer)
- Primære indikationer er skizofreni og mani

Generelle bivirkninger til antipsykotika

| Antipsykotikum | Sedation | Vægtøgning | Akatisi | EPS | Antikolinergebivirkninger | Ortostatisk hypotension | Hyperprolaktinæmi |
|----------------|----------|------------|---------|-----|---------------------------|-------------------------|-------------------|
| Haloperidol | + | + | +++ | +++ | + | + | ++ |
| Risperidon | + | ++ | + | + | + | ++ | +++ |
| Olanzapin | ++ | +++ | + | - | + | + | + |
| Quetiapin | ++ | ++ | - | - | + | ++ | - |
| Aripiprazol | - | - | ++ | - | - | - | - |

Særlige bivirkninger ved antipsykotika hos patienter med demens

- Øget risiko for apoplexi
- Øget risiko for død

Promedicin.dk

Godkendte indikationer til behandling af patienter med demens med antipsykotika

- Haloperidol (Serenase^R):
 - Vedvarende aggression ifm. moderat til svær Alzheimers eller vaskulær demens ved utilstrækkelig effekt af nonfarmakologisk behandling og risiko for skadende eller selvskadende adfærd.
- Risperidon (Risperdal^R):
 - Kortvarig (op til 6 uger) behandling af vedvarende aggression ved moderat til svær Alzheimers sygdom, hvor der er risiko for selvskade eller skade på andre.
- Ingen godkendt indikation for anvendelse af olanzapin (Zyprexa^R), quetiapin (Seroquel^R) eller aripiprazol (Abilify^R)

National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens 2013

Farmakologisk behandling af BPSD

- Det kan **ikke** anbefales
 - At anvende 1. generations antipsykotika på grund af hyppige og alvorlige bivirkninger
 - Rutinemæssigt at anvende 2. generationsantipsykotika til behandling af BPSD
- Behandling bør kun iværksættes hvis patienten på trods af anden behandling er
 - Svært forpint eller
 - Til betydelig gene eller fare for sig selv eller andre

Ny oversigt over effekt og bivirkninger af antipsykotika til behandling af BPSD

- Seroquel har ingen effekt på adfærdssymptomer, men risiko for somnolence
- Aripiprazol har en vis effekt, men øget risiko for hjertestop, fraktur, obstipation, extrapyramidale bivirkninger, somnolence og apati
- Risperidon har en vis effekt, men øget risiko for apopleksi, somnolence, og urinvejsinfektion
- Olanzapin har en vis effekt, men øget risiko for somnolence, abnorm gang og urinvejsinfektion

- Farlow et al European Neuropsychofarmacologi 2017

Antipsykotika og dødelighed – number needed to harm (NNH)

- Et case-kontrol studie med i alt 90786 patienter med demens (65+årige)
- Dødeligheden indenfor 180 dage efter iværksættelse af antipsykotisk behandling (haloperidol, olanzapin, quetiapin eller risperidon), valproat eller antidepressiv behandling
- Der blev taget højde for forskellige demografiske forhold, delir etc

» Maust DT et al, JAMA Psychiatry. Doi:10.1001. Mar 2015

Resultater

NNH (95 %CI)

- Haloperidol NNH 26 (15-99)
- Olanzapin NNH 40 (21-312)
- Quetiapin NNH 50 (30-150)
- Risperidon NNH 27 (19-46)
- Valproat NNH kunne ikke udregnes
- Antidepressiva NNH 166 (107-362)
- Des højere dosis des større risiko

- Maust DT et al, JAMA Psychiatry. Doi:10.1001. Mar 2015

Anvend systematisk tværfaglig årsagsanalyse ved nyopstået BPSD med henblik på en individualiseret handleplan

- Udredning for somatisk sygdom (infektion, smerter, obstipation, urinretention etc)
 - Er der tale om bivirkninger til medicin?
 - Uopfyldte behov
 - Ernæring, hygiejne, søvn
 - Uopfyldte eksistentielle behov
 - Meningsfuldt livsindhold
 - Tilstrækkelig social kontakt
- National klinisk retningslinje: forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens 2019

Hvad anbefales for at forebygge og behandle BPSD

National klinisk retningslinje: forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens 2019

- Ved omsorg og behandling af personer med demens, bør principperne om personcentreret omsorg anvendes for at forebygge BPSD
- Overvej at tilbyde superviseret konditionstræning for at forebygge BPSD
- Overvej at tilbyde søvnhygiejne til at forebygge BPSD hos personer med demens og søvnforstyrrelser
- Overvej at tilbyde reminiscensterapi til forebyggelse af BPSD hos personer med demens
- Overvej at tilbyde psykoedukation (mindst 3 sessioner) til samboende pårørende til hjemmeboende personer med demens for at forebygge BPSD
- Overvej at tilbyde musikterapi til behandling af BPSD hos personer med demens

Principperne for personcentreret omsorg

1. Værdsættelse af personer med demens og dem der tager sig af dem
2. Behandling af personer som individer
3. At se på verden ud fra den personens med demens perspektiv
4. Et positivt miljø hvor personen med demens kan opleve relativt velvære

Personcentreret omsorg kan således medvirke til at sikre, at omsorg og behandling tager udgangspunkt i personens individuelle rettigheder, præferencer og behov

Hvad anbefales for at forebygge og behandle BPSD

National klinisk retningslinje: forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens 2019

- Overvej at tilbyde lægemidler mod demens til personer med demens og nyopstået BPSD i de tilfælde, hvor personen ikke er i behandling
- Anvend kun SSRI til behandling af forværring af BPSD hos personer med demens efter nøje overvejelse, da der er øget risiko for alvorlige bivirkninger og ingen sikre gavnlige effekter at behandlingen
- Anvend ikke andengenerations antipsykotika som behandling af BPSD i form af aggressiv eller psykotisk adfærd hos personer med demens
 - Kan nøjes overvejes til det fåtal af personer med demens hvor psykotiske symptomer er pinefulde for personen, eller hvis personen er til fare for sig selv eller andre, eksempelvis hvis agitation og udadreagerende adfærd nødvendiggør hurtig intervention

Hvad anbefales i

National klinisk retningslinje for demens og medicin 2018

- Seponer antipsykotisk medicin (som hovedregel ved udtrapning) hos personer med demens i langvarig (>3 måneders) behandling
- Overvej at tilbyde melatonin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag
- Overvej at tilbyde lavdosis mirtazpin eller mianserin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag
- Overvej at seponere antidepressiv behandling hos personer med demens uden kendt affektiv sygdom, der har været i behandling > 6 måneder
- Det er god praksis af undlade eller seponere behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning hos personer med demens

Hvad anbefales i

National klinisk retningslinje for demens og medicin 2018

- Det er god praksis at overveje at reducere eller pausere behandling med paracetamol med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende paracetamolbehandling
- Det er god praksis at overveje at reducere dosis af opioider med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende opioidbehandling

Recidiv af psykotiske symptomer eller agitation ved seponering af risperidon

- 180 patienter modtog åben behandling med risperidon i 16 uger
 - Patienter, der havde effekt på psykotiske symptomer eller agitation blev randomiseret
 - Gruppe 1: fortsat risperidon i 2 x 16 uger
 - Gruppe 2: fortsat risperidon i 16 uger, herefter placebo i 16 uger
 - Gruppe 3: placebo i 2 x 16 uger
- Devanand, N Engl J Med 2012

Resultater

- Relapse efter 16 uger
 - Placebo 60 % (24 ud af 40 patienter)
 - Risperidon 33 % (23 ud af 70 patienter)
 - Relapse efter sidste 16 uger
 - Skiftet fra risperidon til placebo 48 % (13 af 27)
 - Fortsat risperidon 15 % (2 af 13)
- Devanand, N Engl J Med 2012

Konklusion

- Patienter, der har haft effekt på psykotiske symptomer eller agitation efter behandling med risperidon i 4 – 8 måneder, har en øget risiko for recidiv ved seponering

- Devanand, N Engl J Med 2012

Hvordan skal vi ordinere og seponere antipsykotika til personer med demens og BPSD i den kliniske hverdag?

- I 2015 udkom: A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice
- 72 videnskabelige og kliniske eksperter og 14 brugere (personer med en demenssygdom og pårørende)
- Deltagerne var fra England, Holland og Norge
- Anbefalinger vedr. ordination og seponering af antipsykotika

Generelt om effekt og bivirkninger af antipsykotika til behandling af BPSD hos patienter med demens

- En begrænset effekt over en 12 ugers periode til behandling af både aggression og psykose
- Betydelige bivirkninger i form af ekstrapyramidale symptomer, sedation, fald, accelereret kognitiv svækkelse, øget risiko for apopleksi, pneumoni og 1,5-1,7 øges risiko for død
- Antipsykotika kan blive seponeret uden recidiv af symptomerne, men en mindre gruppe vil få opblussen af symptomer efter reduktion/seponering af antipsykotika
- Psykosociale interventioner kan reducere brug af antipsykotika

• Zuidema et al; International Psychogeriatrics 2015

Generel bestemmelser for ordination ifølge

A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice. S.U. Zuideman et al. International Psychogeriatrics 2015; 1849-59

- Antipsykotika er aldrig 1. valg af behandling
 - Ikke farmakologiske interventioner skal være forsøgt først
 - Fordele skal forventeligt opveje bivirkninger
- Antipsykotika skal kun ordineres hvis
 - Symptomerne skyldes en underliggende psykotisk tilstand, der forårsager svær lidelse hos patienten/risiko for andre
 - Hos ikke-psykotiske patienter i en ekstrem og akut situation med risiko, dvs. svær fysisk aggression over for sig selv eller andre, svær fysisk udmattelse og svær spise- / drikkevægring med risiko for underernæring eller dehydrering
- Adfærden må ikke skyldes anden somatisk sygdom (som smerter, infektion, sult, forstoppelse) eller psykisk sygdom ((angst/depression)
- Kun antipsykotika med dokumenteret effekt bør ordineres
- Start low, go slow!

Generelle bestemmelser

A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice. S.U. Zuideman et al. International Psychogeriatrics 2015; 1849-59

Vurdering før ordination

- Undersøgelse af underliggende syndromer, neurologiske, psykiatriske, miljømæssige (interaktion) faktorer
- Vurdering af medicinsk tilstand og risiko (kardiovaskulær og subtype af demens (Lewy Body / Parkinson) og symptomer (motoriske symptomer, hjertearytmi, ortostatisk hypotension, urinretention).
- EKG skal tages hos patienter med en anamnese med kardiovaskulær sygdom, hjertearytmier og kombination af medicin, der forlænger QT-interval

Generelle bestemmelser

A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice.
S.U. Zuideman et al. International Psychogeriatrics 2015; 1849-59

Pleje og behandlingsplan

- Brug altid antipsykotika i kombination med ikke-farmakologiske og forebyggende foranstaltninger, der tager sigte på at øge omsorgskompetence
- Pleje- og behandlingsplan bør trække på ekspertise fra tværfagligt team/regelmæssig konsultation
- Pårørende bør informeres og konsulteres under behandling og seponering
- Forbedring og manglende forbedring bør inddrages som et klinisk kriterium for ændring af pleje- og behandlingsplanen

Generelle bestemmelser

A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice.
S.U. Zuideman et al. International Psychogeriatrics 2015; 1849-59

Ophør med behandlingen

- Ophør med behandlingen bør være et standardprincip i en seponeringsplan
- Hvis antipsykotika ordineres til beroligende formål, skal lægemidlet seponeres, når situationen er roligere
- Gradvis seponering i stedet for øjeblikkelig seponering medmindre der er tale om malignt neuroleptika syndrom, kardiovaskulær komplikationer, infektioner eller alvorlig bivirkning ved lav dosis

Generelle bestemmelser

A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. Bridging the gap between scientific evidence and clinical practice.
S.U. Zuideman et al. International Psychogeriatrics 2015; 1849-59

Langtidsbehandling (> 12 uger)

- Langtids antipsykotisk behandling er kun acceptabel hos patienter med lang historie/ svær grad af samtidig skizofreni
- Mindst to mislykkede seponeringsforsøg
 - + psykosociale indgreb har vist sig ikke at være effektive
 - + alternativ medicin ikke er tilgængelig, har vist sig ineffektiv eller må forventes at forårsage alvorlige bivirkninger
- Genordination kan accepteres - under tilsyn af en specialist - i ekstreme situationer i tilfælde af
 - rediciv af svære symptomer efter reduktion/seponering resulterende i risiko / lidelse, der tidligere er forbedret ved antipsykotisk behandling
 - Tilbagefald af svære symptomer efter reduktion/seponering, hvis denne var før afslutning af et 12 ugers forløb
 - en ny periode med symptomer, der opfylder kriterierne for antipsykotisk behandling

Mine private betragtninger vedr. seponering

- Som behandlende læge skal du stå for aftrapning selvom du ikke selv har ordineret behandlingen oprindeligt
- Vær især opmærksom på seponere antipsykotika, der er ordineret i forbindelse med delir – det vil ofte ikke være nødvendigt med en aftrapning
- Vær opmærksom på at seponere antipsykotika, der er ordineret som beroligende/sovemiddel – det vil ofte ikke være nødvendigt med en aftrapning, men anden medicin kan være nødvendig
- Vær opmærksom på at plejepersonalet ofte ikke efterspørger seponering
- Husk at inddrage de kommunale demenskoordinatorer i behandlingen af patienten såvel i eget hjem som i plejebolig

Mine private betragtninger vedr. seponering

- Tag bekymring hos personale/pårørende for seponering alvorlig
 - Lyt til dem – sørg for at patienten bliver vurderet systematisk for symptomer - inddrag også de pårørendes observationer selvom patient bor i plejebolig
 - Husk at patientens behov for støtte og pleje kan ændres over tid
 - Undlad at reducere dosis lige op til en ferieperiode, hvor der er afløsere
 - Undlad det i den periode, hvor de pårørende ikke kommer på besøg på grund af ferie eller lignende
 - Undlad det i forbindelse med flytning til anden bolig
 - Lav en langsommere aftrapning end du egentlig synes er nødvendig, hvis det er nødvendigt på grund af bekymringer hos personale/pårørende
 - Lad det blive et fælles projekt at patienten får seponeret antipsykotika
- Husk det er ikke en katastrofe at der er nogle patienter, hvor det viser sig at det ikke er muligt at seponere antipsykotika på nuværende tidspunkt

Hvordan kan en aftrapningsplan se ud?

- Des sværere symptomerne oprindeligt var des langsommere aftrapning
- Lav en individuel aftrapningsplan
- Husk at plejepersonalet systematisk skal registrere symptomer
- Begynd f.eks. Med at reducere med 20- 25 % og følg op efter et par uger hvordan det går før der planlægges videre reduktion
- Hos nogle patienter behøver der kun gå 2 uger mellem dosisreduktion og hos andre kan det være nødvendigt med 4 uger
- Et eksempel
En patient, der er i behandling med risperidon 2,0 mg, reduceres til 1,5 mg (25% reduktion) og herefter til 1mg (33 % reduktion), siden 0,5 mg (50 % reduktion og til sidst 0,25 mg (50 % reduktion) og så seponering.

Tak for opmærksomheden!

Tid til kommentarer og diskussion!