


Medicamenteuze behandeling van probleemgedrag bij dementie	
 <p>UKON Universitair Kennisnetwerk Ouderenzorg Nijmegen</p>	
Afdeling Eerstelijngeneeskunde: Centrum voor Huisartsgeneeskunde, ouderengeneeskunde en Public Health	Raymond Koopmans, hoogleraar Verpleeghuisgeneeskunde Sytse Zuidema, specialist ouderengeneeskunde-onderzoeker

UMC St Radboud

Indeling van de workshop

- Casus
- Effecten en bijwerkingen van antipsychotica
- Casus
- Effecten benzodiazepinen, anti-epileptica, antidepressiva
- Effecten memantine
- Effecten cholinesteraseremmers



UMC St Radboud

Psychofarmacagebruik in verpleeghuizen is actueel...

- '3 op de 4 ouderen in het verpleeghuis gebruikt sufmakende medicatie' (september 2007)
- Bijna driekwart van alle ouderen in verpleeghuizen zit zwaar onder de rustgevende medicijnen
- 'Controleren drogeren ouderen. Inspectie onderzoekt onrechtmatig gedrag in verpleeghuizen !'
- Bussemaker antwoord op Kamervragen (2 oktober 2007)
- NVVA maakt nieuwe richtlijn (uitgegeven in 2008)
- 'chemisch vastbinden' (oa Rob van Marum, oktober 2008)
- 'druppelkamikaze' [Stella Braam]

The use of
antipsychotic medication
for people with dementia:

Time for action

A report for the
Minister of State for Care Services
by
Professor Sube Banerjee

UMC St Radboud

Effectiviteit en bijwerkingen antipsychotica

- Search in Medline, PsychInfo, EMBASE en Cochrane 1980-2005
- Keywords: dementia, antipsychotics, RCT, neuropsychiatric symptoms
- Inclusiecriteria:
 - RCT, dubbelblind, placebo-gecontroleerd of vergelijkende studie
 - Probleemgedrag primaire uitkomstmaat
 - Dementie
- Exclusiecriteria:
 - Geen ITT-analyse
 - Dementie niet vastgesteld volgens gebruikelijke criteria
- Beoordeling methodologische kwaliteit
- Responder-analyse met NNT

Zuidema, NTVG 2006

UMC St Radboud

Samenvattende resultaten

- 1,2 - 3 mg haloperidol effectief op psychose en agitatie, prikkelbaarheid en agressie
- Risperidon 1,1 mg effectief op agressie en in 2 studies wel en 1 studie niet op psychose
- Risperidon bleek in 1 studie niet effectief op agitatie (Haloperidol wel in 1 studie)
- Olanzapine 5 of 10 mg effectief bij wanen, hallucinaties, agitatie/agressie, 15 mg niet
- Geen verschil in onderzoeken tussen haloperidol-placebo-loxapine en tussen perfenazine en placebo, quetiapine en placebo

UMC St Radboud

Responder-analyse van antipsychotica (1)

- 6 onderzoeken definieerden geen responders
- Responders in interventiegroep: 30 – 70%
- Responders in placebo-groep: 30 - 66%
- Bij twee onderzoeken geen verschil in responders van haloperidol, risperidon en olanzapine en placebo
- NNT's:
 - Haloperidol: 3 – 6
 - Risperidon: 6 – 8
 - Olanzapine: 3 - 5

UMC St Radboud

Bijwerkingen en risico's

Bijwerkingen

- Extrapyramidale bijwerkingen (EPS)
- Sufheid/ somnolentie
- Cognitieve achteruitgang

Risico's

- CVA
- Sterfte
- Pneumonie

UMC St Radboud

Samenvattend: EPS en somnolentie

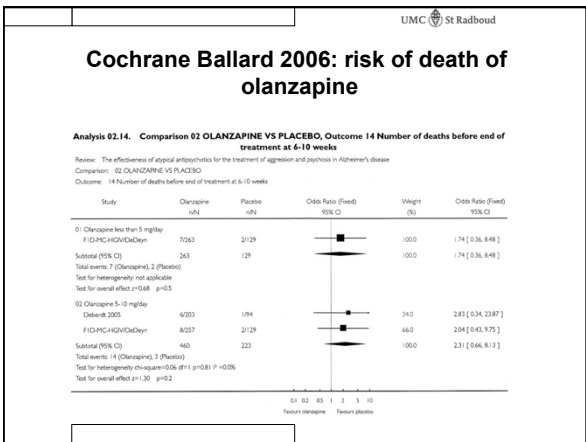
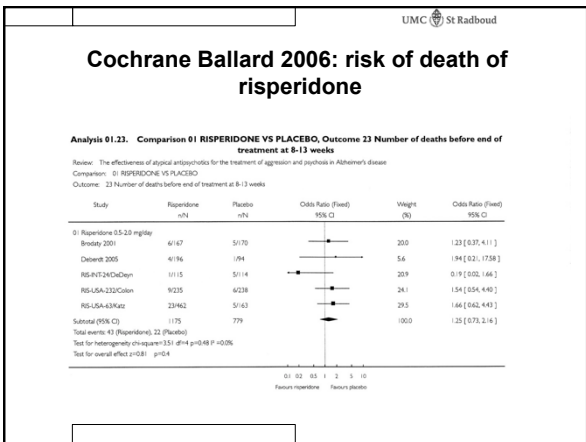
- Grote overlap tussen NNH van haloperidol (4-9), olanzapine (6-15) en risperidon (7-13), dosisafhankelijk
- Bij directe vergelijking tussen haloperidol en risperidon geen verschil in EPS!
- Risperidon alleen in een dosering van 1 mg minder EPS dan haloperidol!

UMC St Radboud

Cognitieve achteruitgang?

- Haloperidol snellere cognitieve achteruitgang van risperidon en placebo in één studie ¹⁾
- Quetiapine snellere cognitieve achteruitgang dan rivastigmine en placebo in één studie ²⁾
- Geen verschil in cognitieve achteruitgang in placebo gecontroleerde antipsychotica stop studie ³⁾
- Antipsychotica gebruikers scoren slechter op executieve functie- en aandacht dan niet gebruikers (cross-sectioneel) ⁴⁾

1) De Deyn et al. Neurology 1999; 53: 946-955
 2) Ballard et al. BMJ 2005; 330: 874
 3) Ballard et al. Plos Medicine 2008; e76
 4) Eggermont et al. Int Psychogeriatr 2009; epub

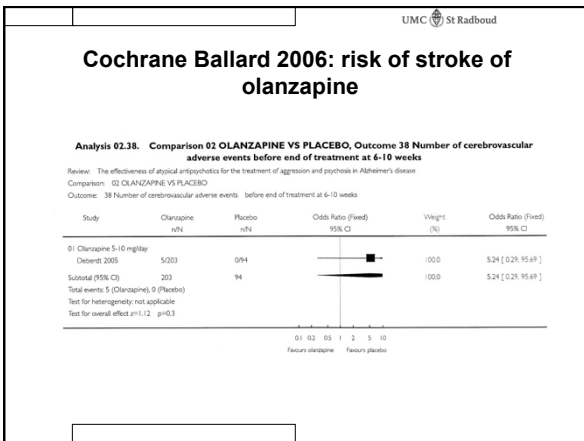
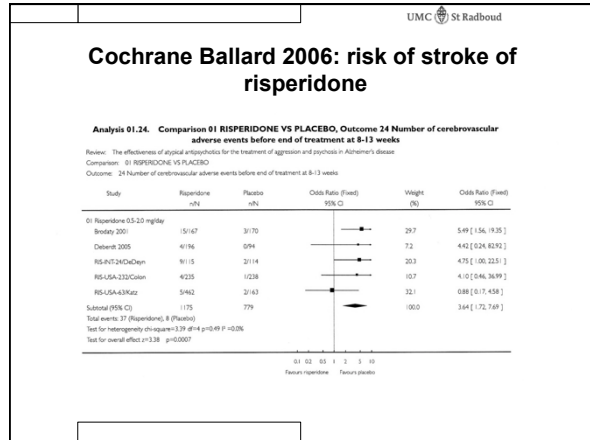


UMC St Radboud

Risico op overlijden

- Atypisch vs placebo ¹⁾
 - Systematische review van 15 trials (9 ongepubl.)
 - In totaal 3353 patiënten active drug en 1757 placebo
 - Maximale studieduur 12 weken
 - Overleden 118 (3,5%) vs 40 (2,3%)
 - OR 1,54 (1,06 - 2,23)
- Atypisch vs klassieke antipsychotica ²⁾
 - Retrospectieve cohort studie
 - Recepten van 22890 ouderen met dementie
 - Sterfte bij klassieke antipsychotica (3% hoger)
 - Risico grootst tot 40 dagen na start therapie (RR: 1,56 (1,37 – 1,78))

1) Schneider et al. JAMA 2005; 294: 1934-43
 2) Wang et al. N Engl J Med 2005; 353: 2335-41



UMC St Radboud

Risico op CVA

- Retrospectieve cohort studie naar ziekenhuisopname vanwege CVA
- 32710 ouderen met dementie met typische en atypische antipsychotica
- Geen verschil tussen typische en atypische antipsychotica wat betreft risico op ziekenhuisopname door CVA

Gill et al. BMJ 2005; 330: 445

UMC St Radboud

Samenvattend: risico op overlijden en CVA

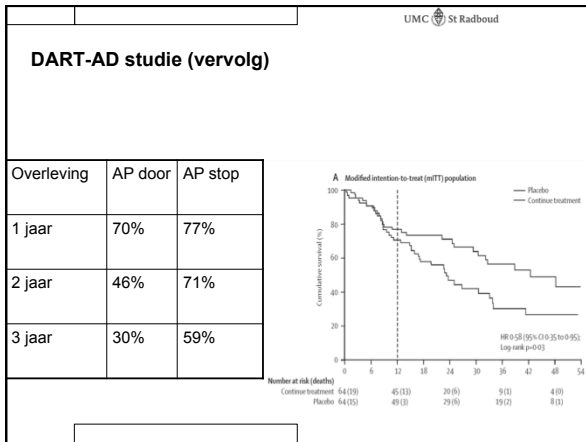
	risico op overlijden	risico op CVA
haloperidol	ja retrospect. cohort studie (Wang, 2005)	?, even hoog als bij atypische retrospect. cohort studie (Gill, 2005)
risperidon	nee Cochrane 5 RCTs (Ballard, 2006)	ja Cochrane 5 RTCs (Ballard, 2006)
olanzapine	nee Cochrane 2 RCTs (Ballard, 2006)	ja 1 RCT (Deberdt, 2005)
atypische antipsychotica	ja syst. review 15 RCTs (Schneider, 2005)	?, niet hoger dan bij klassieke retrospect. cohort studie (Gill, 2005)

UMC St Radboud

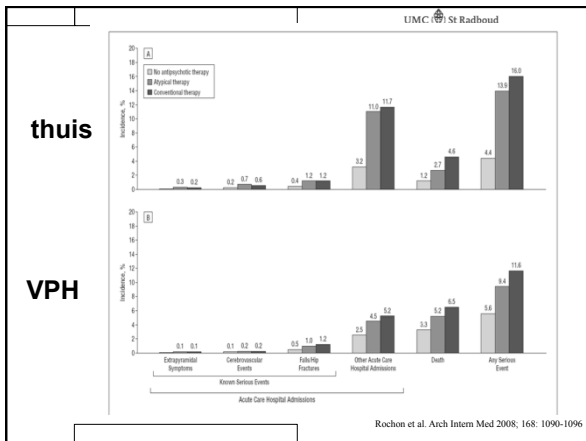
DART-AD studie: Dementia antipsychotic withdrawal trial

- Placebo-gecontroleerde stopstudie
- 165 AD patienten in VPH/ VZH
- Chronisch antipsychotica gebruik
 - risperidon (67%)
 - haloperidol (26%)
- Uitkomsten na 1 jaar:
 - Geen verschil in cognitie
 - Geen verschil in gedrag (behalve groep met veel gedragsproblemen op baseline)
 - Hogere mortaliteit in de antipsychotica-groep (niet gerelateerd aan CVA...?)
- Kanttekening: relatief kleine groepen, maar wel consistent

Ballard et al. Plos Medicine 2008; 5: e46
 Ballard et al. Lancet 2009; 8: 151-157



- UMC St Radboud
- ### Ernstige bijwerkingen
- Verhoogde kans op ernstige bijwerkingen (overlijden of ziekenhuisopname) (<30 dagen)
 - Retrospectieve cohort studie met gematchte controles
 - Thuiswonend dementie (n= 20682):
 - Atypisch antipsychotica: OR = 3.2 [2.77-3.68]
 - Klassieke antipsychotica: OR = 3.8 [3.31-4.39]
 - Verpleeghuis dementie (n=20559):
 - Atypisch antipsychotica: RR = 1.92 [1.68-2.21]
 - Klassieke antipsychotica: RR = 2.38 [2.08-2.72]
- Rochon et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1090-1096



- UMC St Radboud
- ### Pneumonie
- Verhoogde kans op ziekenhuisopname door pneumonie bij antipsychotica gebruikers
 - Case control studie bij 65+
 - Alle antipsychotica: OR = 1.6 [1.3-2.1]
 - Atypische: OR = 3.1 [1.9-5.1]
 - Klassieke: OR = 1.5 [1.2-1.9]
 - Hoogste risico in eerste week: OR = 4.5 [2.8-7.3]
 - OR gecorrigeerd voor andere bekende risicofactoren (ziektes, andere medicatie)
- Knol et al. J Am Ger Soc 2008; 56: 661-666

- UMC St Radboud
- ### Bijwerkingen en risico's
- Bijwerkingen**
- Extrapyramidale bijwerkingen (EPS): JA: NNH 4-13
 - Sufheid/ somnolentie: JA: NNH 3-10
 - Cognitieve achteruitgang: ??
- Risico's**
- CVA: JA: 2% meer in 10-12 weken
 - Sterfte: JA: 2-3% meer in 30 dagen
 - JA: 7% meer in 1 jaar
 - Pneumonie: JA

- UMC St Radboud
- ### Praktische consequenties
- 100 mensen behandeld met antipsychotica
 - 20 effect (meer effect dan placebo)
 - 10-20 bijwerkingen
 - 2-3 beroerte of overlijden
 - Risico op overlijden neemt toe bij langdurig gebruik
 - 100 mensen behandeld met placebo
 - 50 verbetering!: AANDACHT HELPT
-

Evidence benzodiazepinen

- Er zijn oudere RCT's (1965) waaruit blijkt dat oxazepam effectiever is dan placebo, maar de gebruikte diagnostische criteria zijn niet valide
 - Weinig recent onderzoek (RCT)
 - Bijwerkingen: sedatie, ataxie, vallen, verwardheid
- Advies CBO:
- Voor probleemgedrag met angst (<4 weken)
 - Zonodig of als premedicatie
 - Kortwerkende middelen: temazepam, lorazepam, oxazepam

Evidence anti-epileptica

- Natriumvalproaat:
 - Lage dosis heeft geen effect op agitatie, hoge dosis heeft onacceptabel veel bijwerkingen (Lonergan, 2004)
 - Niet geven
- Carbamazepine
 - 2 kleine RCT's van carbamazepine (300 – 400 mg) tonen effecten op agitatie en agressie (Tariot 1998, Olin 2001)
 - Kan agitatie/ agressie verminderen

Evidence antidepressiva (SSRI's)

- Pollock (2002) vond in 17 dagen durende studie bij ZH patiënten 10 versus 2,3 punten verandering voor respectievelijk citalopram en placebo van de neurobehavioral rating scale.
 - Bij subschaal analyse alleen verbetering agitatie en labiliteit.
 - Sertraline vertoont significant effect CSDD in vergelijking met placebo (Lyketsos 2002), maar niet op probleemgedrag
- Advies:
- SSRI bij depressieve symptomen of depressie (bij dementie)
 - SSRI bij primaire angststoornis
 - Bij ernstige depressies (psychose, suicide, voedselweigering) TCA

Evidence antidepressiva (Trazodon)

- Cochrane review 'Trazodone for agitation in dementia' (Martinon-Torres 2004)
 - 2 studies geïncludeerd (Dosis 50 – 300 mg)
 - Geen effect op agitatie
 - Geen verschil in bijwerkingen t.o.v. placebo
 - Mogelijk wel effect bij FTD (Lebert 2004)
- Mogelijk alleen bij FTD

Evidence memantine

- Minder kans op agitatie als bijwerking dan placebo (NNH = 0,14)(Reisberg 2003)
 - Effectief voor agitatie/ prikkelbaarheid in post-hoc analyse bij matig ernstig-ernstige AD patiënten al dan niet op donepezil (Tariot 2004; Cummings 2006; Gauthier 2005; Reisberg 2003)
 - = alleen analyse bij aanwezigheid symptomen
 - Meta-analyse (gepoolde studies):
 - afname agitatie, prikkelbaarheid, (Gauthier 2008)
 - Afname agitatie + psychose cluster score (Wilcock, 2008)
 - Onvoldoende onderzoek over effectiviteit op agressie/ agressie bij VaD of mild AD
- Er zijn aanwijzingen dat memantine effectief is bij behandeling van agressie bij matig-ernstig AD (niveau 3)

Evidence cholinesteraseremmers (1)

- Cholinesterase remmers mogelijk effectief bij neuropsychiatrische symptomen bij LBD (McKeith 2000)
 - Onvoldoende evidence bij andere vormen van dementie
- Evt. overwegen bij LBD

Moet het anders?

- CBO richtlijn, NVVA richtlijn
 - Psychofarmaca pas voorschrijven als psychologische interventies en interventies in de omgeving onvoldoende effectief zijn gebleken
- Fossey, BMJ, 2006
 - Goede voorlichting over afbouwen psychofarmaca en actief inzetten van psychosociale interventies vermindert gebruik psychofarmaca
- Afbouwen van antipsychotica is mogelijk zonder toename van gedragsproblemen (Ballard, 2009)

Effecten van psychosociale interventies op antipsychoticagebruik te onderzoeken (Fossey et al. BMJ 2006)

- Cluster-gerandomiseerde trial (12 verpleeghuizen: 6 interventies, 6
- De interventie:
 - Geïntegreerde interventie gericht op omgevingsfactoren, houdingsaspecten van zorgverleners en zorgpraktijk
 - Vaardigheidstraining
 - Adviezen hoe om te gaan met probleemgedrag
 - 'Person-centered care'
 - Communicatie-training, reminiscentie, betrekken van familieleden
 - Groep-supervisie

Resultaten

- Na 12 maanden was het percentage antipsychoticagebruikers in de interventiegroep significant lager (23%) dan in de controlegroep (42,1%)

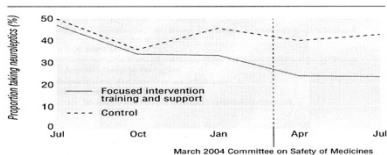


Fig 4 Neuroleptic use over study period, July 2003 to June 2004