



LEDER

Her kommer litt sommerlesning fra Demens i Allmennpraksis. Alderspsykiater Bernhard Lorentzen skriver om bruk av antipsykotika til demente. Hans konklusjoner er i tråd med det alderspsykiatere og geriatere lenge har hevdet. Denne temmelig restriktive innstilling til antipsykotika fremstår som enda bedre faglig fundert i lyset av de nye funnene i CATIE-AD-studien fra USA som Bernhard refererer.

Det oppdaterte utredningsverktøyet fra Nasjonalt Kompetansesenter for Demens (som endelig har fjernet "alders-") blir presentert og gjennomgått av to ergoterapeuter som jeg har hatt gleden av å samarbeide med i et prosjekt med demensutredning i bydelene Sagene og Norde Aker i Oslo. Verktøyet er, tross eller kanskje på grunn av, sin enkelhet en god måte å systematisere og organisere demensutredning i primærhelsetjenesten.

God sommer!

Peter Wetterberg, redaktør.
peterwet@start.no

REDAKSJONSKOMITEEN:

- ▶ Overlege
Peter Wetterberg, Oslo
(redaktør)
- ▶ Lege
Olav Aga, geriater, Hokksund
- ▶ Overlege
Åsgeir Bragason, alderspsykiater, Oslo
- ▶ Allmennpraktiker
Jan Lauritz Rodtwitt, Bærum
- ▶ Overlege, dr. med.
Olaf Aaserud, nevrolog, Oslo
- ▶ Allmennpraktiker
Lorentz Nitter, Moss

Bernhard Lorentzen:

Bruk av antipsykotika til demente



Bernhard Lorentzen, avd.sjef/avd.overlege.
Alderspsykiatrisk avdeling Diakonhjemmet
Sykehus, Søndre Borgen.

Allmennpraktikeren har det primære ansvar for utredning og behandling av aldersdemens. Atferdsavvik og psykiatriske symptomer (APSD) er vanlig ved demens, og behandlingen av pasienter med slike symptomer er utfordrende og krevende. Bruk av antipsykotika ved APSD er utbredt, men nytten av slik behandling er beskjeden. Noen pasienter kan ha gunstig effekt en periode, men for de fleste er imidlertid effekten dårlig. Ofte vil bivirkninger overskygge effekten av antipsykotika.

Bruken av antipsykotika til demente er utbredt. Selbæk og medarbeidere fant at 25 % av sykehjempasienter med demens brukte antipsykotika (1). Dette er i samsvar med resultater fra andre studier. I en svensk studie fant man at 12% av hjemmeboende demente sto på antipsykotika (2). Vanlige årsaker til bruk av antipsykotika hos demente er psykotiske

symptomer eller atferdsavvik som agitasjon og/eller aggresjon. Alvorlig grad av psykotiske symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner og atferdsavvik som agitasjon /aggresjon sees hos ca 10% av de demente ved sykehjem (1). Lettere grad av APSD sees hos flere, og antipsykotika blir brukt også til mange av disse pasientene.

Har antipsykotika effekt hos demente?

Det er gjort flere studier som viser at antipsykotika kan ha effekt på psykotiske symptomer samt agitasjon/aggresjon hos demente. Av nye antipsykotika er det vist at risperidon (Risperdal), olanzapin (Zyprexa) og til dels quetiapin (Seroquel) kan ha slike effekter (3). For haloperidol (Haldol) foreligger også noe dokumentasjon for denne pasientgruppen. Grad av effekt som kan vises i slike studier er imidlertid beskjeden, og studiedesign kan gi en konstruert situasjon som er fjern fra klinisk virkelighet. Av nye antipsykotika har kun risperidon APSD som godkjent indikasjon. Flere eldre antipsykotika har symptomer ved demens som indikasjon, men indikasjonsteksten er utdatert.

I regi av the National Institute of Mental Health (NIMH) i USA er det gjort studier på effekt av antipsykotisk behandling med en delstudie på pasienter med demens, "CATIE-AD". Man ønsket ved studiens design

å nærme seg en vanlig praksissituasjon. Et hovedmål var å registrere tid fra aktivt legemiddel eller placebo ble oppstartet til middelet ble seponert p.g.a. manglende effekt eller bivirkninger. Nylig publisert materiale fra CATIE-AD-studien viste at det ikke var forskjell i tid til seponering mellom olanzapin, risperidon, quetiapin og placebo. Noe gunstigere effektmål hos pasienter med aktivt legemiddel ble oppveid av mer bivirkninger hos disse pasientene enn i placebogruppen. Man fant ingen sikker forskjell i bedring av pasientens tilstand mellom de forskjellige gruppene målt ved en global skala (4). I alt 82% av pasientene fikk seponert det opprinnelige legemidlet de ble satt på ved studiestart.

For å vurdere om antipsykotika har tilsiktet effekt hos demente over tid, har det vært utført seponeringsstudier. Fem slike studier er gjort i randomisert placebokontrollert design, og konklusjonen er at pasientens funksjon ikke forverres ved seponering av antipsykotika (5). Enkelte pasienter ble bedre, mens noen få av dem med mest atferdsavvik ble verre. Studiene indikerer at effekten av antipsykotika til demente ofte er dårlig, og sjelden varer over tid.

Demenssykdommen rammer forskjellige pasienter ulikt, og det vil variere hvor alvorlig affisert de enkelte hjerneavsnitt er. Signalstoffer som acetylkolin og dopamin er redusert, og

reseptorsystemene er endret hos pasientene. Disse forholdene bidrar til at både effekt og bivirkninger blir vanskeligere å forutsi hos demente enn hos ikke-demente.

Psykotiske symptomer kan være vanskelig å bedømme hos demente fordi pasientens evne til å kommunisere sine plager er redusert. Den kognitive svikten kan gi tidsforskyvning som kan gjøre at pasientene opplever at de er mange år tilbake i tid. Videre vil hukommelsessvikt gjøre at en pasient kan hevde at noen har stjålet en gjenstand som han i virkeligheten selv flyttet for en time siden, men siden har glemt at han flyttet. Strengt tatt kan slike opplevelser klassifiseres som vrangforestillinger, men det er lite sannsynlig at antipsykotika vil bedre denne type symptomer som har sammenheng med pasientens kognitive svikt.

Atferdsavvik som aggresjon eller agitasjon er uspesifikke tegn som kan ha mange årsaker hos demente. Forverring av somatisk sykdom eller uheldige miljøforhold kan føre til endret atferd, og disse forholdene må ivaretas før man tenker på å introdusere legemidler.

Atferdsavvik og psykiatriske symptomer vil ofte endre seg over tid som en del av sykdomsutviklingen ved demens. Det er også mulig at toleranseutvikling for legemidlene kan inntre. Fordi de opprinnelige symptomene kan avta og effekten er usikker over tid, vil det være riktig å prøveseponere det antipsykotiske middelet etter en viss tid. Statens Legemiddelverk anbefaler at risperidon prøveseponeres etter tre måneders bruk.

Bivirkninger av antipsykotika

Demente pasienter er utsatt for å få legemiddelbivirkninger, og de er spesielt sårbare for sentralnervøse bivirkninger. Sedasjon er en potensiell bivirkning ved alle antipsykotiske

midler, mest uttalt for histaminblokkerende midler som de gamle høydosepreparatene og nyere midler som olanzapin. Svekkelse av kognitiv funksjon og redusert deliriumterskel kan sees ved bruk av legemidler med antikolinerg effekt. Høydosepreparater som klorpromazin (Largactil) og levomepromazin (Nozinan) samt nyere antipsykotika som olanzapin kan ha slike effekter. Videre vil demente være utsatt for ekstrapyramidale bivirkninger som parkinsonisme, akatisi, dystoni, dyskinesi. Alle antipsykotika kan ha slike effekter p.g.a. dopaminblokkade, men de er mest uttalt for tradisjonelle lavdosepreparater som bl.a. haloperidol samt nyere midler som risperidon og til dels olanzapin. Bivirkninger fra hjertekarsystemet kan være uheldige, og til dels farlige. Hypotensjon og ødem kan sees ved midler med alfablokerende egenskaper som risperidon og quetiapin. Hos noen kan hjertesvikt forverres. Cerebrovaskulære hendelser forekommer tre ganger så hyppig hos demente som bruker olanzapin eller risperidon som ved placebo (6).

Medisinering av demente er svært utfordrende for klinikerne. Pasientenes respons på legemiddelbehandling generelt og antipsykotika spesielt er svært ulik og til dels uforutsigbar. Studier viser at antipsykotika kan ha noe effekt hos enkelte pasienter, men over tid kun hos svært få. Potensialet for bivirkninger av disse legemidlene er stort, og oppveier ofte en eventuell gunstig effekt. Det er derfor grunn til å reflektere nøye over om slik behandling skal startes opp i det hele tatt, hvilket legemiddel som eventuelt skal benyttes, og hvor lenge behandlingen skal pågå. Dersom man velger å starte med antipsykotikabehandling til demente må effekten evalueres fortløpende, og mulige bivirkninger følges nøye. Hvis man velger å kontinuere medisineringen, bør det etter noen måneders bruk (cirka tre måneder) foretas prøveseponering.

Referanser:

- 1) Selbæk, G et al. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry. In press. Accepted nov 2006.*
- 2) Gidon, S. et al. Psychotropic drug use in elderly people with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:900-906*
- 3) Tariot, PN et al. Efficacy of Atypical Antipsychotics in Elderly Patients With Dementia. *J Clin Psychiatry 2004;65 (suppl 1)*
- 4) Schneider, L et al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med 2006;355:1525-1538.*
- 5) Ballard, CG et al. A 3-Month, Randomized, Placebo-controlled, Neuroleptic Discontinuation Study in 100 People With Dementia. *J Clin Psychiatry 2004;65:114-119.*
- 6) Statens Legemiddelverk. Zyprexa og Risperdal og cerebrovaskulære hendelser hos eldre pasienter med demens. *Nytt om legemidler 2004;27:3*

5-punkts oppsummering:

- Atferdsavvik og psykotiske symptomer (APSD) er vanlig ved demens
- Antipsykotika er mye brukt ved APSD
- Effekten av antipsykotika ved APSD er ofte dårlig, og varer sjelden over tid.
- Antipsykotika kan ha bivirkninger som overskygger effekten hos disse pasientene.
- Dersom antipsykotika brukes ved APSD, bør man prøveseponere etter cirka tre måneder.

Margit Gausdal og Linda GjØra

Demensutredningsverktøy til bruk i primærhelsetjenesten



Margit Gausdal og Linda GjØra, ergoterapeuter. Nasjonalt Kompetansesenter for Demens.

Antall personer med en demenssykdom i Norge er om lag 65 000 og vil øke i årene som kommer (1). I en undersøkelse om omsorgstilbud til hjemmeboende personer med demens i Norge, gjennomført av Lystrup og medarbeidere fant man at kun 54 prosent av personer med demens som mottok hjemmesykepleie hadde fått en demensdiagnose satt av lege (2).

Det er en rimelig målsetting at fastlegen,

eventuelt i samarbeid med pleie- og omsorgstjenesten i kommunen, foretar utredning av pasienter med klare symptomer på mental svikt, og hvor det ikke foreligger spesielle atferdsproblemer eller samtidig kompliserende annen sykdom. Yngre pasienter, og de fleste pasienter med symptomer på demens i tidlig stadium der diagnosen er uklar, skal fortrinnsvis henvises til spesialisthelsetjenesten (3). Selv om en demenssykdom ikke kan kureres er det viktig å få stilt en diagnose for å kunne

forsøke symptomatisk legemiddelbehandling og for å kunne lage en plan for god omsorg slik at pasienten kan bo og leve i egen bolig så lenge som mulig. Det er viktig at pårørende kan få nødvendig informasjon om sykdommen og lære seg å takle den atferden som følger med sykdommen. Dette er samfunnsøkonomisk besparende når alternativet til eget hjem er sykehjemssinnleggelse (1).

Utredningsprosedyre

Ved demensutredning i samarbeid mellom fastleger og øvrig helsepersonell bør kommunen ha en eller flere faste personer, fortrinnsvis sykepleier og ergoterapeut, som fastleger og andre kan henvende seg til når det er behov for å starte en utredning. Personell fra kommunen, her kalt demensteamet, starter en utredning i pasientens hjem etter å ha rådført seg med pasientens fastlege. Demensteamet gjennomfører hjemmebesøket, som innebærer møte både med pasient og pårørende. Demensteamet informerer fastlege om resultater fra hjemmebesøk og avklarer med han i forhold til videre utredning. Fastlege gjør videre utredning og stiller diagnose, eller henviser pasienten videre til spesialisthelsetjenesten dersom det er usikkerhet rundt diagnose. Fastlege gir tilbakemelding til demensteam om diagnose, slik at hjemmetjeneste og bestillerenhet får informasjon om diagnosen.

Demensteamet bør sikre at hjelpetiltak som er foreslått etter hjemmebesøk blir fulgt opp. De bør sikre at pasient og pårørende blir fulgt opp med jevne mellomrom etter at diagnosen er stilt. En ny vurdering av pasientens mentale funksjon kan være aktuelt etter seks måneder dersom man har vært i tvil om diagnose, for å vurdere effekt av eventuell behandling med kolinerastasehemmere, eller for å vurdere nye omsorgstiltak.

Demensutredningsverktøy til bruk i primærhelsetjenesten

Ved en demensutredning er det en fordel å benytte et standardisert utredningsverktøy for å sikre at en får fremskaffet de opplysningene man trenger for å kunne diagnostisere og vurdere hjelpetiltak. I 2005 utarbeidet Nasjonalt kompetansesenter for Aldring og helse og Sosial- og helsedirektoratet et utredningsverktøy til bruk i demensutredning (4). Verktøyet består av veileder, utredningsdel for pleie- og omsorgspersonell og utredningsdel for fastleger.

Veilederen gir informasjon om forholdet mellom utredning i primærhelsetjeneste og spesialisthelsetjeneste, informasjon om



skjemaene i utredningsverktøyet og om tolkning av resultatene fra undersøkelsene.

Delen for pleie- og omsorgspersonell inneholder to deler. En del for bruk i samtale med pasient og en del for bruk i samtale med pårørende. Pasient delen inneholder spørsmål om pasientens bakgrunn, familie, daglige rutiner og interesser og det anbefales å gjøre en praktisk observasjon. I tillegg er det skjema for vurdering av sikkerhet i hjemmet og verktøyet inneholder de kognitive testene Mini Mental Status (MMS) og Klokketest. MMS måler mental funksjon på områdene hukommelse, orienteringsevne, språk, forståelse og visuokonstruksjon. Klokketest fanger først og fremst opp pasientens visuospatiale evner og eksekutive funksjoner (planleggingssevne).

Delen for samtale med pårørende inneholder fire skjema; Behavioural and Mood Disturbance Scale (BMD) kartlegger hvordan pårørende opplever pasientens kognitive kapasitet i dag. "Spørreskjema til pårørende" er en oversatt kortversjon av Informant Questionnaire for Cognitive Decline (IQCODE) og man spør pårørende om pasientens endringer i kognitiv kapasitet over de ti siste årene. Rapid Disability Rating Scale (RDRS 2) oversatt til "Ferdigheter i dagliglivet", kartlegger pasientens evner til å klare daglige gjøremål og spesielle problemer med sanseopfatning, kommunikasjonsevne, depressive problemer og inkontinens. Det siste skjemaet Relatives' Stress Scale (RSS) oversatt til "Belastningsskala – pårørende" kan ikke benyttes til å vurdere om en pasient har en demenssykdom, men måler pårørendes opplevelse av belastning og omsorgsbyrde. Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) skjema ligger også i verktøyet. Dette benyttes for vurdering av depresjon.

Fastlegens del i utredningen anbefales utført i to konsultasjoner à 20 minutter, eventuelt en dobbelkonsultasjon på 40 minutter. Rekkefølgen av utredningen kan variere

avhengig av problemstillingen. Ved samtykke fra pasienten, bør en nær pårørende eller en annen som kjenner pasientens situasjon være med på konsultasjonene. Fastlegens del i utredningsverktøyet inneholder skjema for en grundig anamnese av pasient og pårørende, somatisk undersøkelse, vurdering av mental funksjon og psykiatriske problemer. Dette bør suppleres med laboratorieundersøkelser og CT av hjerne slik det står beskrevet i utredningsverktøyet. For vurdering av mental funksjon og depresjon ligger de samme testene som hos pleie- og omsorgspersonell (MMS, Klokketest og MADRS). Det er ikke meningen at disse skal gjennomgås to ganger, det bør avklares på forhånd mellom fastlege og demensteamet hvem som skal gjøre dette. Fastlege må iverksette medisinsk behandling dersom dette er aktuelt og følge opp denne. Pasient og pårørende bør ha oppfølging fra fastlegen minimum en gang i året.

Oppsummering

- Mange pasienter der en mistenker demens kan utredes i primærhelsetjenesten og det er ofte riktig nivå for utredning. Det er viktig å finne en organisering på demensutredning som passer for den enkelte kommune.
- Det er viktig at fastlegene ser det som sin oppgave å utrede og diagnostisere demens, og at dette kan gjøres i samarbeid med pleie- og omsorgspersonell ved hjelp av utredningsverktøyet.
- Utredning og diagnostisering av demens er viktig for å fatte vedtak, iverksette riktige hjelpetiltak og bidra til bedre oppfølging av hjemmeboende personer med demens.

Kilder

1. Engedal, Knut og Per Kristian Haugen (2004). *Lærebok demens. Fakta og utfordringer. Sem: Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens.*
2. Lystrup, Linda Stendal mfl. (2006). *Omsorgstilbud til hjemmeboende personer med demens. s.1917-1920 i: Tidsskrift for Den norske lægeforening nr 15.*
3. Engedal, Knut (2005). *Veileder til utredningsverktøy for fastleger og personell i kommunehelsetjenesten. Tønsberg: Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens.*
4. Engedal, Knut mfl. (2005). *Utredningsverktøy til bruk i primærhelsetjenesten. Tønsberg: Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens.*

FORSKNINGSNYTT

Antipsykotika ved delir.

The Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group har studert effektivitet og bivirkninger av antipsykotika ved delir og endte opp med tre (- relativt små -) studier som sammenliknet haloperidol med risperidon, olanzapin og placebo. Man fant at lavdosert haloperidol (<3 mg/døgn) ikke hadde høyere forekomst av bivirkninger enn de to atypiske antipsykotika. Høydosert haloperidol (>4,5 mg/døgn) var forbundet med økt insidens av ekstrapyramidale bivirkninger sammenholdt med olanzapin. Lavdosert haloperidol reduserte alvorlighet og varighet av delir hos postoperative pasienter sammenliknet med placebo, men ikke insidens. (Lonergan E et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005594)

Fall i en psykiatriske avdeling.

En svensk gruppe har studert 251 fall blant 81 pasienter i en psykiatriske avdeling spesielt innrettet på å behandle pas. med BPSD. Man fant at menn hadde større fallrisiko, likeså personer med nedsatt visuell persepsjon eller gangvansker. Statiner brukere hadde derimot redusert fallrisiko. Gjennomtenkt møblering og fargebruk med hensikt å skape et tydelig miljø samt gangtrening ble anført som gunstige preventive tiltak. (Eriksson S et al, *Aging Clin Exp Res* 2007;19:97-103.)

NYTT OM BEHANDLING

Substansen tramiprosat (Alzhemed®) som man mener skal forhindre aggregasjon av amyloid, er blitt testet i en 18 måneder lang fase III-studie på 1052 personer. Det var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie gjennomført i USA og Canada. Det var forventet at resultatene fra studien skulle presenteres nå i juni, men forskerne bak studien har forklart at dataene er svært komplekse med store variasjoner mellom ulike sentra i studien, og at man trenger mer tid på å bearbeide disse dataene før man vil gå ut med noe.

Dimebon er et middel som opprinnelig ble lansert som et antihistamin i Russland, men nå seiler opp som en mulig spennende kandidat for behandling av Alzheimers sykdom. Det er i dyre- og celleforsøk vist å ha neuroprotektiv effekt, og i tillegg både kolinesterasehemmende effekt og effekter på glutamatreseptorer av AMPA og NMDA-typen. Substansen dimebon er blitt testet i en 12 måneders fase II-studie på 183 pasienter, og en preliminær rapport ble presentert ved 2nd Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia i Washington, DC nå i juni. I følge denne så man signifikante forskjeller mellom aktiv behandling og placebo på ADAS-Cog, MMS, NPI og en ADL-skala.

Rosiglitazon (Avandia®), som er et antidiabetikum, er også blitt utprøvd på pasienter med Alzheimers sykdom, men foreløpig er det bare blitt presentert sikkerhets- og tolerabilitetsdata fra en 72-ukers studie med 337 pasienter. Nylige rapporter om øket risiko for kardiovaskulære hendelser og død under behandling med rosiglitazon virker ikke å stoppe de planlagte større studiene av mulig effekt ved Alzheimers sykdom.

KONGRESSREFERAT

Referat fra årskongressen til AAGP, American Association for Geriatric Psychiatry
New Orleans 28. februar – 4. mars 2007
Olav Aga, Hokksund

Denne kongressen samler hvert år et par tusen deltagere først og fremst fra USA og Canada, men også deltagere fra Asia og Europa.

Temaene som tas opp er klinisk svært relevante og jordnære. Foredragsholdere pleier å være de største autoritetene innen amerikansk og kanadisk alderspsykiatri. Kongressen er lagt opp med mange samtidige parallellsesjoner, så for en referent er det derfor bare mulig å gi noen spredte glimt fra noen få av de temaene som ble tatt opp.

Et av symposiene tok for seg sykdomsmodifikasjon rettet mot amyloidpatologien ved Alzheimers sykdom (AD). Man pekte på tre tilnæringsmåter: Antiamyloidrettet behandling, Neuroproteksjon og "Neurorestaurering".

Amyloidkaskadehypotesen postulerer at det er produksjon, aggregasjon og avleiring av lange β -amyloidmolekyler (bestående av 42 aminosyrer: A β 42) som starter kaskaden av hendelser som fører til synapsetap, nervecelledød, nevrofibrillær degenerasjon og demens.

Man ser for seg at fremtidens behandling / forebygging av AD kan bli tidlig oppdagelse av presymptomatisk sykdom via diagnostiske biomarkører for deretter å behandle disse presymptomatiske AD-individene ved å blokkere produksjonen / avleiringen av A β 42. Der pågår for tiden flere (fase 2 og fase 3) studier av slike medikamenter.

Forskjellige anti-amyloidbehandlinger er på forskningsstadiet. Dette dreier seg om anti-amyloid immunterapi både i form av vaksiner og passiv immunisering, β - og γ -sekretasehemmere, selektive A β 42-senkende midler, amyloidaggregasjons-hemmere og statiner (som kan aktivere den ikkepatogene β -sekretasenedbrytningsveien for APP).

Prof. Sandra Black fra University of Toronto ga en god oversikt over MCI (Mild Cognitive Impairment). Hos 60 % (eller mer i noen studier) av MCI-pasientene finner man Alzheimerforandringer ved autopsi.

Ca. 10 -15 % av MCI-pasientene utvikler AD i løpet av et oppfølgingsår. Etter 3 år har 34 - 44 % og etter 4½ år har 55 % av MCI-pasientene utviklet AD.

Dersom man skiller ut de MCI-pasientene som er henholdsvis ApoE4-negative og ApoE4-positive fant Petersen et al. i en studie publisert i NEMJ i 2005 at etter 3½ år hadde ca. 70 % av de ApoE4-positive MCI-pasientene utviklet AD, mens kun vel 20 % av de ApoE4-negative MCI-pasientene hadde utviklet AD.

Les hele referatet på www.dia-online.no

Hold deg oppdatert på:

www.dia-online.no

► **Demens i Allmennpraksis** utgis av en uavhengig redaksjonskomité med støtte fra et utdanningsfond fra **Pfizer AS**. Artikkeforfatterne er selv ansvarlige for det faglige innholdet i sine artikler.