



**UNIVERSITEIT
GENT**

GEBRUIK VAN ANTIPSYCHOTICA BIJ PROBLEEMGEDRAG BIJ OUDEREN MET DEMENTIE

FTB 16/05/2018

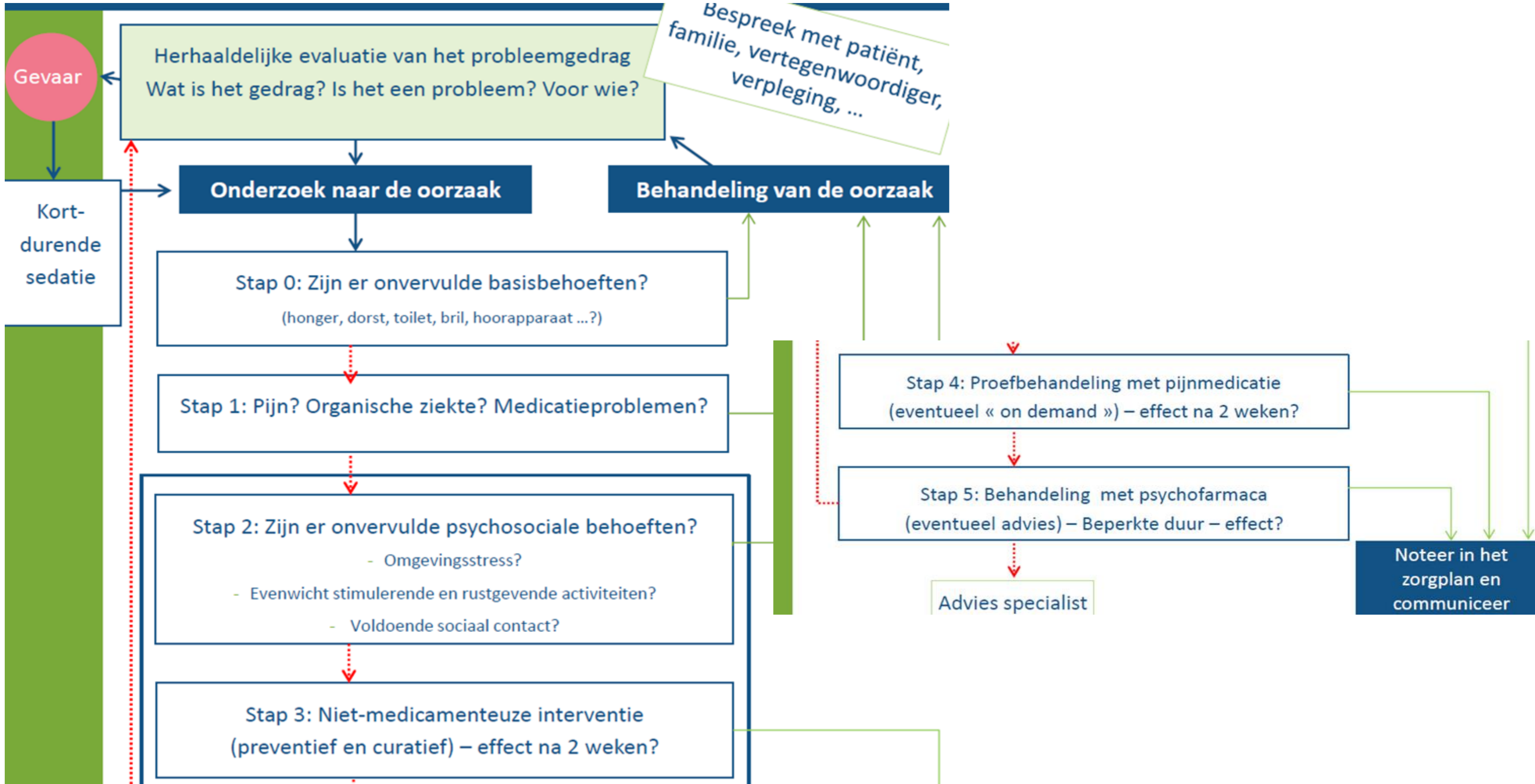
Dr Ellen Van Leeuwen

GEDRAGSPROBLEMEN BIJ DEMENTIE

- Dementie = cognitieve problemen + niet-cognitieve problemen of neuropsychiatrische symptomen (NPS) of behavioural and psychological symptoms of dementie (BPSD)
- Ook probleemgedrag = alle gedrag van de patiënt dat door deze patiënt en/of zijn omgeving als moeilijk hanteerbaar wordt ervaren
- 4 BPSD clusters: hyperactiviteit, psychose, affectieve symptomen, apathie
- Prevalentie varieert tussen 20-90% (~ verloop van de ziekte)
- Fluctuerend patroon (~ individueel, in de tijd)
- Vaak onderhevig aan externe stimuli
- Belastend voor patiënt én omgeving
- Veelal eerder aandacht voor cognitieve problemen

EVIDENTIE VOOR BEHANDELING

- Niet-medicamenteuze aanpak is de eerste stap behandeling
- Bewezen werkzame niet-medicamenteuze interventies (KCE 2011)
 - Opleiding en ondersteuning mantelzorgers
 - Opleiding van professionele hulpverleners
 - Patiëntgericht:
 - Lichaamsbeweging
 - Cognitieve training
- Cfr stappenplan Formularium Ouderenzorg



ANTIPSYCHOTICA (AP) BIJ PROBLEEMGEDRAG

Geen enkele studie onderzoekt effect van AP op **apathie, slaapstoornissen, dwaalgedrag en ronddolen of op wegloopgedrag**

Vaak beperkt in tijd tot 8-12 weken

KLASSIEKE AP versus placebo voor agitatie en agressie bij ouderen met dementie (Cochrane 2002)

- Geen verschil in werkzaamheid op agitatie
- Haloperidol: mild effect op agressie, maar meer bijwerkingen
 - klinisch relevantie onduidelijk

ATYPISCHE AP

- Meta-analyse Ballard 2006: onderzocht effect AP bij dementie met psychose, agitatie en agressie
 - Beperkte verbetering AP op agressie (en in mindere mate psychose)
- Cochrane meta- analyse 2006: onderzocht effect AP bij dementie met agressie en psychose
 - Gering effect van olanzapine 5-10mg/d en risperidon 1mg/d voor psychose maar ook toename van CVA en EPS
- CATIE-AD RCT 2008: onderzocht effect van AP op BPSD bij 421 patiënten gedurende 36 weken (Sultzer 2008)
 - Geen verschil in werkzaamheid tussen antipsychotica en placebo op verbetering van globale klinische beoordeling (placebo gaf ook verbetering)
 - Voordeel voor olanzapine en risperidon bij “tijdsduur alvorens stopzetten wegens gebrek aan effect”
 - Voordeel voor placebo bij “gemiddelde tijdsduur alvorens stopzetten wegens bijwerkingen”

ANDERE BEHANDELINGEN VOOR BPSD

ANTIDEPRESSIVA: BEPERKTE onderbouwing (agitatie)

- Sertraline en citalopram: matige reductie op agitatie en psychose (Scahill 2011)
- Citalopram 30 mg: effect op korte termijn op agitatie (Posteinsse 2011)

CHOLINESTERASE-INHIBITOREN

- Mogelijks gunstig effect bij Lewy body dementie en Parkinson, niet bij vasculaire dementie (Rodda 2009, cochrane 2012)
- Geen effect op agitatie (Wang 2016)
- Rivastigmine mild effect op ADL (onduidelijk klinisch relevant) (Wang 2016)
- Memantine: gebrek klinisch relevant bewijs (Rodda 2009)

BENZODIAZEPINES: geen RCT met effect op BPSD bij demeritonderzochten (CADTH 2010).

Geen plaats bij chronisch opiumverslaving (bij acute agitatie lorazepam sl)

ANTI-EPILEPTICA: onvoldoende bewijs voor carbamazepine en valproaat (NICE 2016)

MELATONINE: in 1 RCT geen effect op slaap en agitatie (Gerhman 2009)

VEILIGHEID AP:

- Risico op sedatie, orthostatische hypotensie, verhoogde valneiging
- **Verhoogde mortaliteit en risico op CVA**
- Cognitieve achteruitgang bij Alzheimer
- Anticholinerge ongewenste effecten
- Toename extrapiramidale symptomen (**parkinsonisme**, tardieve dyskinesie)
- Metabole ongewenste effecten (gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie)
- DVT/longembolus
- Verlagen convulsiedrempel
- Plotse hartdood door ventrikularitmie door verlenging QT interval

TOENAME MORTALITEIT

2005 FDA Black Box Warning: klassieke en atypische AP: stijging van mortaliteit geassocieerd met AP gebruik: OR 1.7 (N= 17RCT)

Schneider JAMA 2005: stijging risico op mortaliteit: OR 1.54 (N=15RCTs)

Banerjee 2009: UK 1800 extra doden + 1630 CVAs jaarlijks... (vs 1620 CVAs)!!!

→ Jaarlijkse oversterfte van 1%

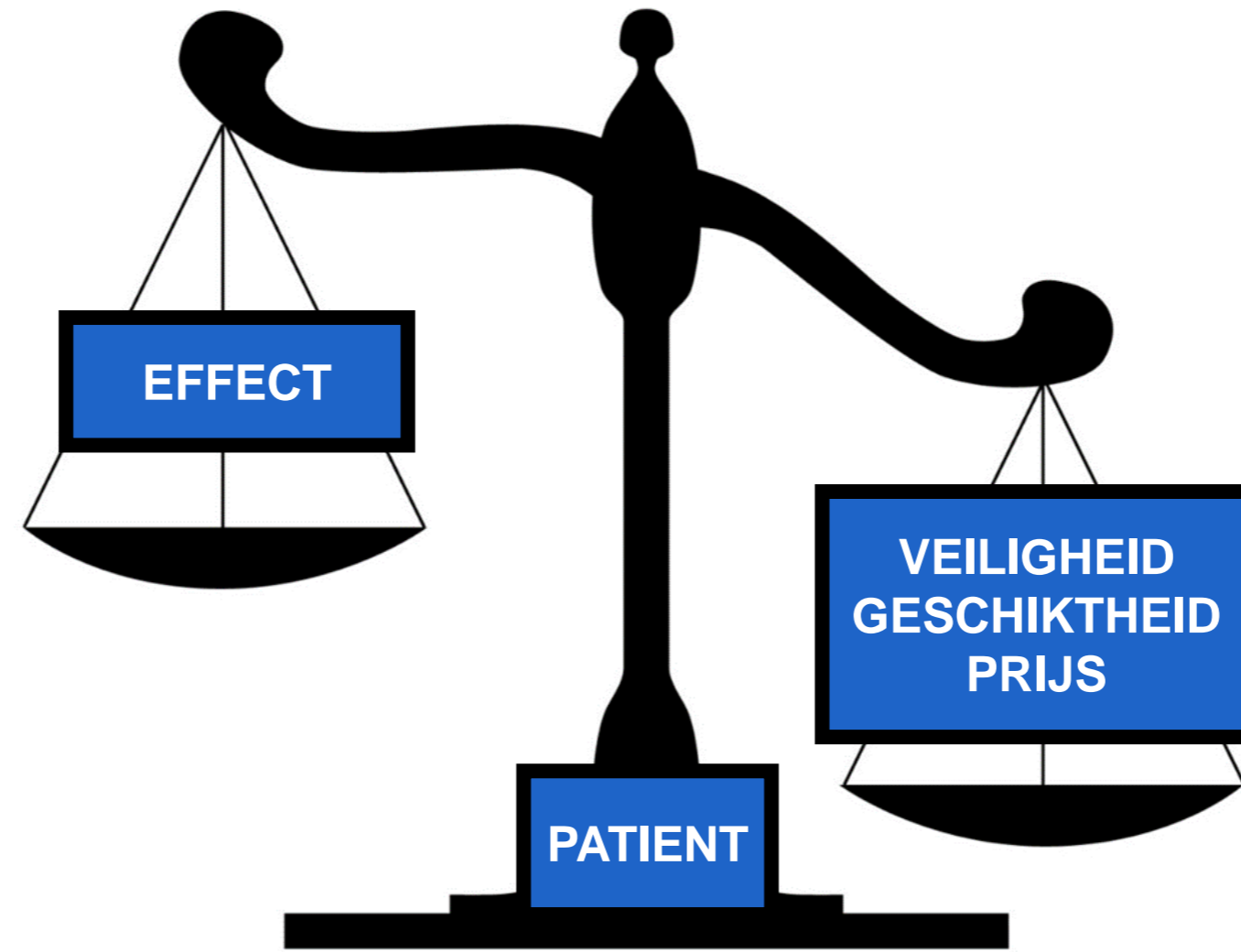
→ **NNH 100**

CONCLUSIE

- Werkzaamheid AP zeer beperkt
- Antipsychotica kunnen beperkte maar statistisch significante verbetering opleveren bij ernstige agressie of bij psychose in het kader van dementie bij kortdurend gebruik
- Roep en doolgedrag reageren niet op antipsychotica

- Risico-batenprofiel vaak ongunstig
- Opletten bij combinatie met benzodiazepines, antidepressiva, anti-alzheimermiddelen
- Weinig evidentie voor effect op lange termijn

EEN GENEESMIDDEL KIEZEN



AFBOUW VAN AP

- Onderzoeksvraag: Kan stoppen van langdurig gebruik van AP voor moeilijk gedrag bij ouderen?
- Methode: Cochrane systematische review met meta-analyse

PICO SEARCH

| | |
|---|---|
| P | DEMENTIA, 65 YEARS, NURSING HOME, PRIMARY CARE, LONG-TERM ANTIPSYCHOTICS > 3 MONTHS |
| I | DISCONTINUATION AP |
| C | CONTINUATION AP |
| O | SUCCESSRATE, NPS, WITHDRAWAL SYMPTOMS, ADVERSE EVENTS, COGNITION, QUALITY OF LIFE, USE OF PHYSICAL RESTRAINT, MORTALITY |

RESULTATEN

- 10 RCT's, n=632
- Studiekenmerken:
 - Kleine aantallen (7 RCTs: n <100; 3 RCTs: n<200)
 - Vooral RVT: 1 RCT bij huisarts, 8 in RVT, 1 beide
 - Korte duur studies: gemiddeld 19 weken (4w-12m)
 - Diverse afbouwschema's met zowel klassieke als atypische AP

RISICO OP BIAS

Veelal laag of onduidelijk risico op bias

- Selectie en randomisatie
- Attrition bias (selectieve uitval)
- Reporting bias

3 studies met
minstens 1x hoog risico op bias

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Ballard 2004 | ? | ? | + | + | + | + | + |
| Ballard 2008 | + | + | + | + | + | + | + |
| Bergh 2011 | + | + | + | + | - | - | + |
| Bridges-Parlet 1997 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Cohen-Mansfield 1999 | ? | ? | + | + | ? | - | + |
| Devanand 2011 | ? | ? | + | ? | + | ? | + |
| Devanand 2012 | + | + | + | + | + | ? | + |
| Findlay 1989 | ? | ? | + | ? | ? | ? | ? |
| Ruths 2008 | + | ? | + | ? | ? | + | ? |
| van Reekum 2002 | + | ? | + | ? | + | - | + |

SUCCESVOL STOPPEN

| | | | |
|--|---|--------------|---|
| Success of withdrawal from antipsychotics | In 7 studies there was no overall difference in the outcomes reported for success of withdrawal | 575 (9 RCTs) | ⊕⊕○○ LOW ^{ab} |
| Measured with a variety of outcomes related to failure to complete the study | In two studies of participants with psychosis, aggression or agitation who had responded to antipsychotic treatment, discontinuation accelerated symptomatic relapse without affecting the number of participants experiencing a relapse in one study and was associated with a higher rate of symptomatic relapse in the other study | | |
| Follow-up: 1 to 8 months | In one small study a high proportion of the participants in the discontinuation group failed to complete the study | | |
| | | | OUTCOME: DIFFERENCE BETWEEN GROUPS IN NUMBER OF NON-COMPLETERS. DATA COULD NOT BE POOLED DUE TO VARIABILITY IN OUTCOMES MEASURES. |

7/9 RCTs: geen verschil in slaagkans tussen beide groepen

2 RCTs bij ouderen met psychose of agitatie/agressie:

– 1 RCT: versneld herval in stopgroep zonder afname slaagkans

– 1 RCT: meer vroegtijdig herval met symptomen in de stopgroep

BPSD

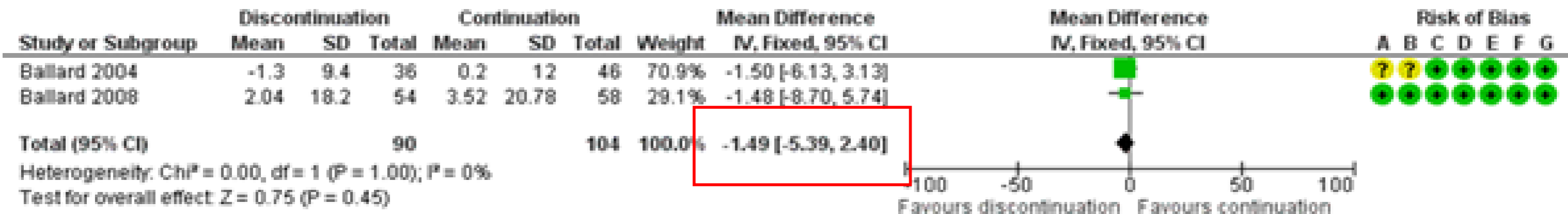
Behavioural and psychological symptoms
Assessed with various scales.
Follow up: 1 to 8 months

In 2 pooled studies there was no difference in NPI scores between the continuation and discontinuation groups (see [Data and analyses](#) and [Figure 1](#)).
In five non-pooled studies, there was no difference in the outcomes on scales measuring overall behaviour and psychological symptoms between groups

519 (7 RCTs)

⊕⊕○○
LOW ^b ^c

COULD ONLY BE POOLED FOR 2 STUDYS DUE TO VARIABILITY IN OUTCOMES MEASURES DATA.



SUBGROUPANALYSES

NPI ≤ 14 (n = 1): LESS AGITATION

NPI ≥ 14 (n = 2): WORSENING NPS

| | | | |
|--|---|---------------------|---|
| <p>Adverse events Assessed with various scales. Follow-up: 1 to 8 months</p> | <p>In 5 studies, there was no evidence of a difference between groups in adverse events</p> | <p>381 (5 RCTs)</p> | <p>⊕⊕○○ LOW^{ab}</p> <p>DATA COULD NOT BE POOLED DUE TO VARIABILITY IN OUTCOMES MEASURES.</p> |
| <p>Quality of life (QoL) Assessed with DCM or QoL-AD. Follow-up: 3 months to 25 weeks</p> | <p>In 2 studies, there was no evidence of an effect on quality of life</p> | <p>119 (2 RCTs)</p> | <p>⊕⊕○○ LOW^{bc}</p> <p>DATA COULD NOT BE POOLED DUE TO VARIABILITY IN OUTCOMES MEASURES.</p> |

SECONDAIRE UITKOMSTEN

- Geen verschil in cognitie (N=5, n=365), 1 studie verbeterde verbale vlotheid (n= 165) (low quality)
- Geen verschil in globaal functioneren (4RCTs, n=329) en slaap (2RCTs, n=66) (low quality)
- Geen verschil in mortaliteit (2RCTs, n= 275), globale klinische beoordeling (3RCTs, n=311), gebruik van fixatie (1RCT, n=36) (very low quality)
- Geen studie over ontwenningssymptomen

STERKTES

- Opzet: systematisch review en meta-analyse
- Actueel: update zoektocht tot 11 januari 2018
- GRADE bewijskracht

ZWAKTES

- Inclusie van weinig data bij “frailty” ouderen => power beperkt
- Enkel meta-analyse mogelijk voor BPSD: MD -1.49, 95% CI - 5.39 tot 2.40
- Weinig klinisch relevante verschillen voor alle uitkomsten
- Onvoldoende kennis over effect op lange termijn en mortaliteit
- Verschillende afbouwschema gebruikt
- Eén studie met laag risico op bias
- Bewijskracht van (zeer) zwakke kwaliteit
- Onvoldoende zicht op concomitant gebruik van psychomedicatie

CONCLUSIE

- **AFBOUW IS MOGELIJK EN KAN ZONDER NADELIG EFFECT OP GEDRAG!**
- OPLETTEN bij ouderen met psychose, agressie en agitatie of ernstige NPS: kans op herval is onduidelijk
 - Gebaseerd op kleine studies/subgroepen
 - Ook hier kunnen de nadelen van AP opwegen tegen de voordelen en blijft het de moeite waard om te stoppen
- Verder onderzoek baten/risico bij ernstige ouderen met ernstige/matige NPS is nodig

AANBEVELING PRAKTIJK

Meten probleemgedrag: NPI schaal – multidisciplinair

Niet-medicamenteus beleid is eerste optie

Beperkt gebruik AP bij ernstige symptomen en indien onvoldoende effect n-med: 3 T's

- Target:
 - Psychose (hallucinatie en wanen)
 - Agitatie en agressie met gevaar voor zichzelf of anderen
- Titrate: start slow, go slow en evalueer na 3-7dagen
- Time: gebruik start en stopdatum

Concreet:

- Risperidon: 0,5 mg/d in twee giften; max 2mg/d (geregistreerd)
- Haloperidol: 0,5 mg - 1mg/d in 1-2 giften; max 5mg/d (off-label)

GEBRUIK AP PRAKTISCH

- Steeds beperkte werkzaamheid afwegen tegen de mogelijk ernstige ongewenste effecten
- Individueel afwegen
- Stoppen
 - NNS (mortaliteit): 4
 - bij acute agressie/agitatie van zodra situatie genormaliseerd is
 - bij niet acuut probleemgedrag: beperken tot 12 weken
 - bij langdurig gebruik (\geq 3 maanden)

BESTE AFBOUWMETHODE

- Geen vergelijkende studies
- Afbouw: bij hoge dosis halveer dosis om de 2 weken, stoppen na 2weken lage dosis
- Abrupt stoppen bij lage dosissen
 - Haloperidol 2mg of minder
 - Risperidone 2mg of minder
 - Olanzapine 10mg of minder
 - Quetiapine 150mg of minder
- Opvolging tenminste maandelijks en voor ten minste 4 maanden na stoppen
- Regelmatige stoppogingen om af te bouwen of te stoppen (tenminste 2)

EVIDENCE VERSUS PRAKTIJK

08/03/2018 om 15:23 door rdc | Bron: BELGA

Bijna 4 op de 10 rusthuisbewoners slikken antidepressiva

08/03/2018 om 15:23 door rdc | Bron: BELGA

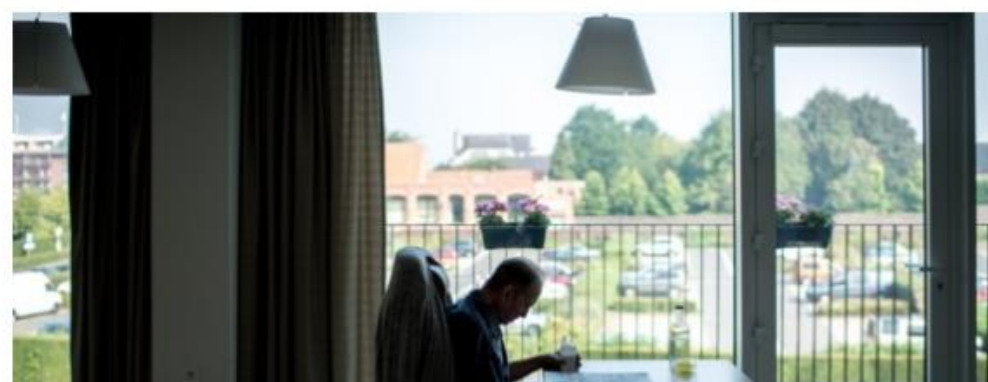
G+ Tweet Delen

Mail Print

Mode | Beauty | Culinair | Reizen | Design | Gezondheid | Glamour | Puzzels

MEEST RECENT • MEEST GELEZEN

1. 'Verdachte schietpartij Brussel-Zuid geïden...
2. 'Rechts misbruikt onze christelijke erfenis i...
3. 'N-VA en De Wever zijn de mol in deze rege...
4. 'U laat alle Europeanen in de steek'
5. Mechelen zet puntjes op de 'i' na handjeshei...



'Alarmerende cijfers'

Ook het gebruik aan antipsychotica bij ouderen is voor de CM zorgwekkend. **Negentien procent** van de rusthuisbewoners gebruikt er. En ook hier blijkt zodra iemand in een woonzorgcentrum opgenomen wordt, het verbruik van antipsychotica met **bijna 40 procent** stijgt.

GEBRUIK VAN PSYCHOMEDICATIE RVT BELGIE

BENZODIAZEPINE: 54%

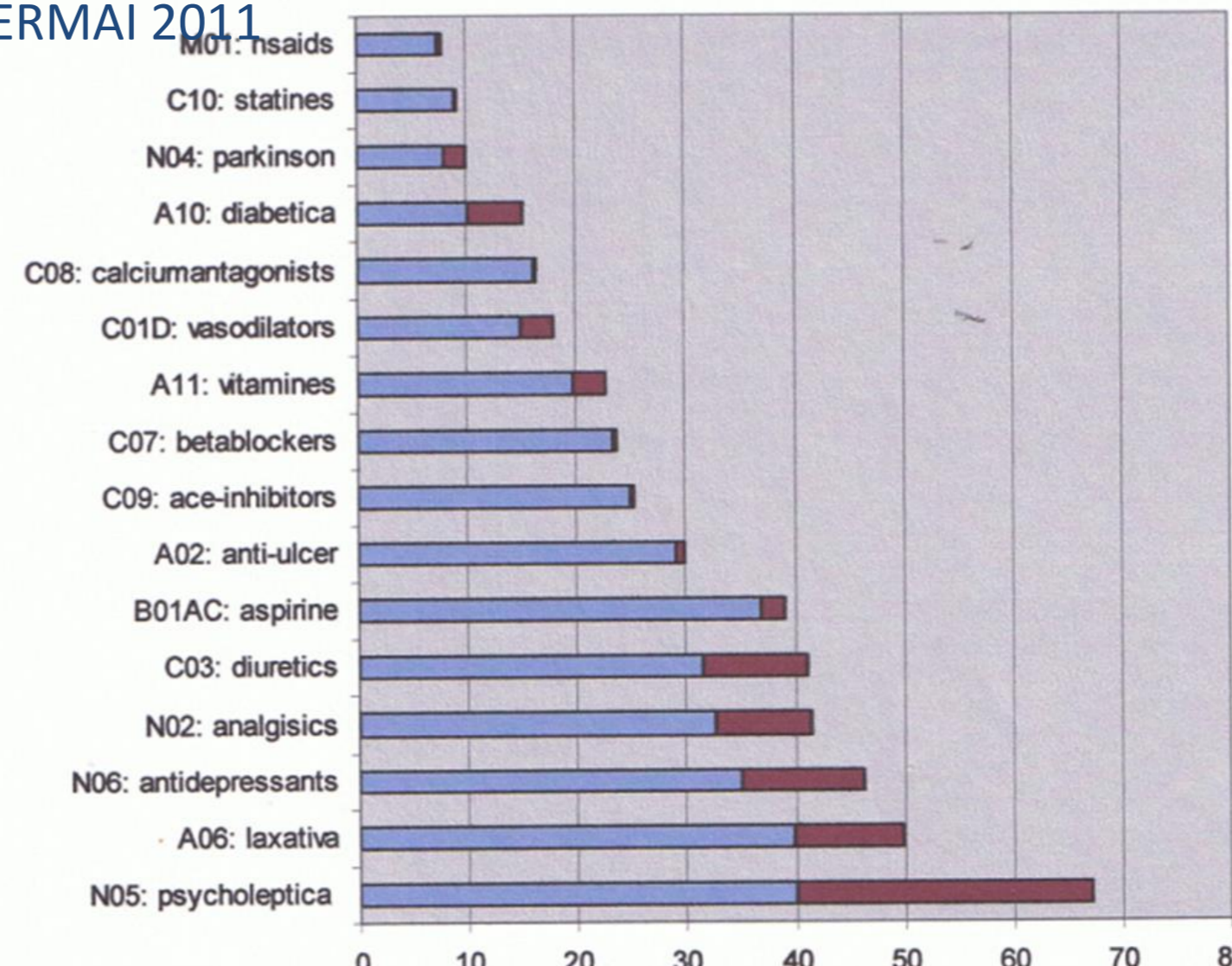
ANTIDEPRESSIVA: 40

ANTIPSYCHOTICA: 33%

79% NEEMT 1 OF MEER

VANDERSTICHELE KCE 2006

AZERMAI 2011



EVIDENCE VERSUS PRAKTIJK

Feedbackrapport voor Lok (RIZIV, 2013): % patiënten > 65 jaar met > langdurig AP gebruik

| <u>% ouder dan 65 jaar met langdurig AP gebruik</u> | |
|---|-------|
| Nationaal gemiddelde | 19,5% |
| Oost Vlaanderen | 19,4% |

http://www.inami.fgov.be/nl/professionals/individuele zorgverleners/artsen/kwaliteit/feedback/Paginas/lok-feedback-2013.aspx#.WCROw_rhDIU

Vragen en/ of feedback

Ellen Van Leeuwen

Ellen.vanleeuwen@ugent.be