

Sikkerhed af antipsykotika hos ældre

Litteraturstudie af Ulla Nielsen og Michelle Bernth Jensen

Introduktion

Der har igennem flere år været øget fokus på forbruget af antipsykotisk medicin blandt den ældre befolkning. I 2016 blev det politisk bestemt i form af "Den nationale demenshandlingsplan 2025" at halvere forbruget af antipsykotisk medicin blandt ældre med demens frem mod 2025.¹

Antipsykotisk medicin anvendes ofte hos ældre til bl.a. at håndtere aggressivitet, hvor der især har været meget medie-fokus på behandlingen af demente på plejehjem, men medicinen anvendes også i nogle situationer hvor en ikke-dement person udvikler akut delir, hvilket ofte ses i forbindelse med forskellige infektionssygdomme som urinvejsinfektioner(UVI) eller lungebetændelse.

Antipsykotisk medicin er behæftet med en række bivirkninger som i nogle tilfælde kan medføre forringet livskvalitet eller større forekomst af død, og budskabet er ofte at antipsykotisk medicin først skal anvendes, når andre muligheder er udtømte.

De typiske antipsykotika(også kaldet 1. generation, FGA) er forbundet med en væsentlig højere risiko for ekstrapyramidale bivirkninger, hvorfor man i mange tilfælde er gået over til at anvende de nyere atypiske antipsykotika(eller 2. generation, SGA).

Særligt Quetiapin har set øget anvendelse indenfor de seneste år, mens Risperidon er det eneste 2. generations psykofarmaka som er officielt godkendt til personer med demens.²

Håndtering af organisk delir tager udgangspunkt i den udløsende årsag, men i den akutte situation hvor patienten er i risiko for at gøre skade på sig selv eller andre bliver der ofte tyet til antipsykotisk medicin, til trods for at behandlingen ikke afkorter forløb eller bedre prognose.⁶

Hvad siger retningslinjerne?

DSAM skriver kort vedrørende antipsykotika hos ældre med delir at behandlingen bør gives som "fast behandling i lav dosering i kortest mulig tid", uden at anbefale et specifikt præparat.³

Sundhed.dk anbefaler Haloperidol 0,5 – 2 mg som førstevalg til hyperaktiv delir, medmindre patienten har Parkinson eller Lewy Body demens og i så fald anbefales Quetiapin 25 mg i stedet. Risperidon og Olanzapin kan overvejes med forsigtighed, og i "nødtilfælde" kan det være nødvendigt at give benzodiazepin.⁴

Rationel Farmakoterapi anbefaler hos demente Risperidon 0,25 mg oral opløsning to gange dagligt som startdosis, med øgning til op til 0,5 mg to gange dagligt hos de fleste patienter, og anbefales max 6 ugers behandling. Her frarådes brugen af Haloperidol til patienter med demens.²

Psykiatrien i Region Midtjylland skriver på E.doc at førstevalg til aggressivitet ved demens er Risperidon 0,25 – 1 mg dagligt eller Quetiapin 25 – 50 mg dagligt(op til højest 200 mg dagligt). Her fremgår at FGA som f.eks. Haloperidol er kontraindiceret.⁵

I forhold til farmakologisk behandling af delir anbefaler Region Midtjylland at vælge imellem Risperidon, Olanzapin eller Haloperidol, og evt. Quetiapin 12,5 – 25 mg ved Parkinson eller Lewy Body demens i en "nødsituation". Her frarådes benzodiazepin til alle end palliative patienter.

Virker antipsykotika på aggressivitet?

Antipsykotisk medicin har en lang række bivirkninger, og effekten af antipsykotisk medicin mod aggressivitet er meget omdiskuteret, grundet risikoen for bivirkninger og komplikationer er de generelle anbefalinger at man helst skal undgå medicinen når det kan lade sig gøre.

Nye studier som har set på effekten af forskellige præparater viser at der en lille men signifikant effekt på graden af agitation hos ældre med demens ved brug af FGA og SGA(Risperidon, Quetiapin, Olanzapin og Aripiprazol), men ikke sikker effekt på psykose alene for SGA.^{7,8} En

meta-analyse fra 2011 fandt ligeledes lille effekt på symptomer, men ikke signifikant effekt for Quetiapin.⁹

Som nævnt i forhold til delir er der umiddelbart ikke nogen effekt af antipsykotisk medicin på varighed eller prognose, men her udnyttes i stedet de bivirkninger medicinen har i form af sedation for at patienten kan få ro til at de udløsende faktorer kan rettes op på.

Geografisk variation i Danmark

Til trods for, at der foreligger nationale retningslinjer omkring brugen af antipsykotika blandt ældre, samt, at der er en politisk beslutning om at nedsætte forbruget, er der en stor variation på lands plan i forbruget af antipsykotisk medicin hos ældre.

Zakarias et al(2016)¹⁰ fandt at gennemsnittet for brug af antipsykotisk medicin hos patienter med demens lå på 20,7%, med regional forskel fra 17 – 23,3% men at variationen indenfor forskellige kommuner kunne variere helt fra 7,5% i Skanderborg til 33,1% i Vejen. Dette efter en tidligere forekomst af 31,3% i 2000. I England havde de været i stand til at reducere deres forbrug helt ned til 6,8% i 2011 fra 17% i 2006. Skotland og Frankrig havde ligeledes lignende reduktion. Derudover virker det til at danskere ofte er i behandling i længere tid, med gennemsnitligt 42 DDD(defined daily dose) imod 33 DDD.

En nyere opgørelse fra Sundhedsdatastyrelsen i 2023¹¹ viser næsten uændret gennemsnit på 19,7% og fortsat stor variation på kommunalt plan fra 12,7% i Assens til 31,3% i Tønder.

Den store variation imellem de forskellige kommune kunne tyde på en forskellig tilgang til antipsykotisk medicin i primærsektoren for de forskellige landsområder. Man kunne også tænke om det er et udtryk for manglende ressourcer i de områder hvor der bruges mere medicin, men sammenholder man data fra Sundhedsdatastyrelsen med PLOs oversigt over lægedækningstruede områder¹² tyder det ikke på at der er en sammenhæng med mangel på læger.

Formål

Der er således stor variation i forbruget af antipsykotika blandt ældre patienter, og også nogen variation i hvad de forskellige selskaber anbefaler til farmakologisk behandling.

Der er evidens for at antipsykotisk medicin har en lille positiv effekt på agitation særligt hos demente, men samtidig er der også meget fokus på at medicinen er behæftet med betydelige bivirkninger.

Den største variation ses på kommunalt plan og indenfor primærsektoren, derfor bliver formålet med denne opgave at gennemgå den tilgængelige litteratur i forhold til at se på sikkerheden af antipsykotisk medicin hos ældre patienter med eller uden demens, i fravær af en anden kronisk psykiatrisk lidelse som f.eks. skizofreni eller mani, og dermed at forsøge at sammenfatte en mere konkret anbefaling til praktiserende lægers brug af antipsykotisk medicin hos ældre.

Metode

For at kunne belyse emnet valgte vi at foretage en litteratursøgning via PubMed. Søgning foregik ved hjælp af flere søgestrenger som blev justeret med henblik på at indskærpe fokusområdet og bedre overskueliggøre søgningen. Søgestrengene fremgår af Bilag 1.

Efter søgningen blev resultaterne først gennemgåede og sorterede ud fra titel, hvorefter de udvalgte artiklers abstract blev gennemgået. Artikler som vurderedes at opfylde inklusionskriterierne, eller hvis der var tvivl ud fra abstract blev sorteret videre til fuld gennemgang af teksten, hvorefter de enten blev accepteret eller kasseret.

Inklusionskriterierne indebar at studiet omfattede patienter > 65 år og sammenlignede antipsykotika enten med placebo eller et andet præparat, var observationelle studier og med primært fokus på primær sektoren, almen praksis eller plejehjem.

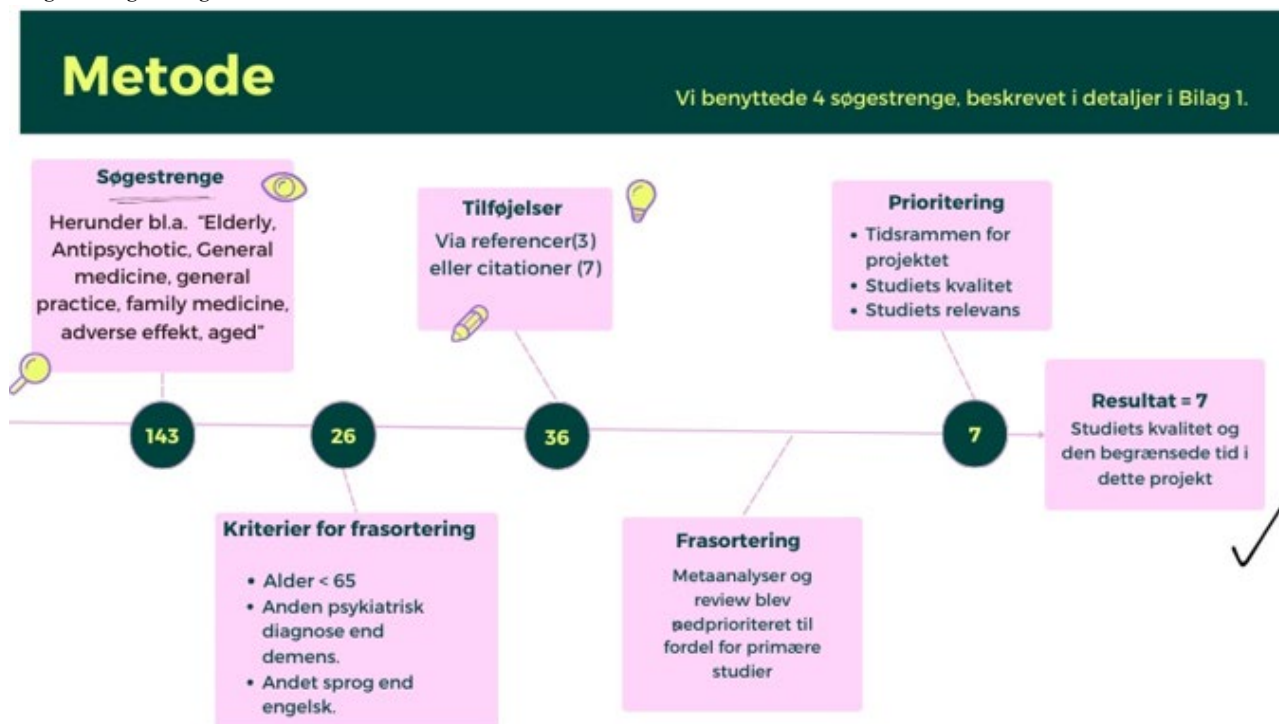
Der var primært fokus på at inddrage artikler indenfor de sidste 10 år, med visse undtagelser, hvis der var tale om et undersøgelsesområde som ikke kunne findes i nyere studier. For at forsøge at optimere søgningen imod nyere studier blev studier af ældre dato undersøgt via Scopus med henblik på citationer, og i de tilfælde, hvor der var et nyere studie som ikke var blevet opfanget i den primære litteratursøgning og som overholdte inklusionskriterierne blev disse også medtaget. Eksklusionskriterier var eksisterende psykiatrisk diagnose fraset demens, hvis studiet så på en større population end ældre og ikke stratificerede i forhold til alder, eller hvis sproget var andet end engelsk.

Hvis resultatet af søgningen var et review, blev disse gennemgåede med henblik på at vurdere de inkluderede studier, om de var relevante at inddrage i vores gennemgang, og hvis det var tilfældet blev de også medtaget.

Efter den primære litteratursøgning blev udvalgt 26 studier til videre gennemgang. Ved søgning på citationer af ældre studier blev desuden udvalgt yderligere 7 studier, og ud fra referencer inkluderet i fremsøgte reviews blev inkluderet 3 studier til gennemgang.

Således endte forfatterne med 36 studier som blev gennemgået og diskuteret i forhold til relevans for at forsøge at belyse emnet fra flest mulige synsvinkler, indenfor den givne tidsramme som opgaven rummede over. Studier som undersøgte populationer som mindede mest om danske forhold blev ligeledes prioriteret. Til sidst blev 7 studier inkluderet i opgaven.

Figur 1: Søgestrategi



Resultater

Karakteristik af inkluderede studier

Af de 7 studier inkluderet til endelig gennemgang i opgaven var 4 registerbaserede follow-up studier, 1 kohorte follow-up studie, 1 nested case-kontrol studie, og 1 randomiseret case-kontrol studie. En oversigt over de forskellige studier kan ses ud fra Skema 1

Skema 1: Karakteristik af inkluderede studier

	Land	Studiespørgsmål	Studie-type	Studiepopulation	Fund
Selbæk et al (2016)¹³	Norge	Langtids mortalitet forbundet med antipsykotika på plejehjem	Kohorte follow-up 75 mdr varighed 5 follow-up vurderinger	1.163 Plejehjemsboere	Ingen øget mortalitet ved brug af antipsykotika. Lavere mortalitet ved brug af andre psykotropika sammenlignet med ikke-brugere.
Trifiro et al (2010)	Holland	Risikoen for pneumoni efter opstart af antipsykotika	Nested case-kontrol	2.560 > 65 år. 20 matchede kontroller per case	Øget risiko for pneumoni efter opstart af antipsykotika. Øget risiko for fatal pneumoni ved brug af 2. generations antipsykotika
Langballe et al (2014)	Norge	Mortalitetsrisiko ved opstart af antipsykotika	Register-studie Followup up 6 år	26.940 Demente	Ordination af antipsykotika medførte 2x øget mortalitet sammenlignet med andre psykotropika.
Strien et al (2017)	Holland	Risiko for udvikling af UVI efter opstart af antipsykotika	Register-studie Followup up 10 år	18.541 Kvinder > 65 år	Større forbrug af nitrofurantoin efter opstart af antipsykotika Størst risiko første uge, men fortsatte efter 3 mdr. Ingen forskel på 1. og 2. generation.
Bakken MS et al. (2016)	Norge	Sammenhæng mellem antipsykotika og hoftefrakturer	Register-studie Followup up 6 år	906.422 > 60 årige	2x øget fraktur-risiko ved behandling med antipsykotika
Ballard et al (2010)	Storbritannien	Sammenligner vedligeholdelse behandling af antipsykotika mod udtrapning	RCT-studie	165 Demente	Ingen forskel i kognition eller adfærdsproblemer ved ophør eller vedligeholdelse.
Koponen et al (2021)	Finland	Risiko for stroke ved opstart af antipsykotika	Register-studie Followup up 2 år	70.718 Alzheimers demens	Øget risiko for stroke indenfor 60 dage efter opstart, ikke øget efter 60 dage.

Mortalitetsrisiko ved brug af antipsykotika

To studier undersøgte sammenhængen mellem antipsykotika hos ældre og mortalitetsrisiko. Selbæk et al¹³ fandt hos en plejehjemskohorte som blev fulgt over 75 måneder at ud af 1.163 borgere ved start, at der var 98 borgere tilbage ved sidste checkpoint, hvoraf 1.009 døde undervejs og 56 udgik af studiet. I studiepopulationen havde 80% demens. Patienter som fik antipsykotika var ofte yngre, havde større grad af demens, flere neuropsykiatriske symptomer, blev oftere udsat for tvang og fik også andre psykotropika. Studiet fandt ikke øget mortalitet blandt de patienter som modtog antipsykotisk medicin, HR 0,90 95% CI(0,76 – 1,09) p 0.287.

Langballe et al¹⁴ foretog en gennemgang af receptdatabasen og dødsregisteret i Norge på 26.940 patienter som modtog demensmedicin og var opstartet antipsykotisk medicin senest 1 år inden behandling for demens eller som fik andre psykotropika, med en follow-up periode på 2460 dage med 5 opfølgninger undervejs. Gruppen som fik antipsykotika startede med 8.214 patienter og endte med 1.209, mens reference gruppen som modtog andre psykotropika startede med 18.726 og endte med 11.424. Forfatterne fandt en signifikant øget mortalitet ved brug af antipsykotika ved alle opfølgninger med henholdsvis HR 2,1 95% CI(1,6 – 2,9) p < 0.001 ved 30 dage, HR 1,7 95% CI(1,4 – 2,1) p < 0.001 ved 180 dage, HR 2,5 95% CI(2,0 – 3,1) p < 0.001 ved 365 dage, HR 2,5 95% CI(2,1 – 2,9) p < 0.001 ved 730 dage og HR 1,7 95% CI(1,6 – 1,9) p < 0.001 ved 2460 dage. Ved sammenligning af de forskellige slags antipsykotika med Risperidon som reference fandt forfatterne at Haloperidol havde størst mortalitet, dog kun statistisk signifikant ved 365 dage med HR 1,8 95% CI (1,1 – 2,9) p 0.018, mens Olanzapin og Quetiapin ikke havde signifikant øget risiko sammenlignet med Risperidon, mens der ved 730 dage var mindre mortalitet end Risperidon med hhv. HR 0,5 95% CI(0,3 – 0,8) p 0.003 og HR 0,4 95% CI(0,3 – 0,7) p < 0.001.

Komplikationer ved brug af antipsykotika

5 studier så på andre komplikationer ved brugen af antipsykotika frem for udelukkende mortalitet. Heriblandt Strien et al¹⁵ som via receptregistret undersøgte sammenhængen mellem antipsykotika og UVI hos kvinder > 65 år i Holland, med UVI defineret som recept på nitrofurantoin. Studiet inkluderede 18.541 kvinder > 65 år og sammenlignede de, som var aktive brugere af antipsykotika med de, som tidligere havde modtaget antipsykotisk medicin. Patienterne blev fulgt fra første recept på antipsykotika, og klassificeret som tidligere brugere 14 dage efter afsluttet behandling uden ny recept. I denne population var aktivt forbrug af antipsykotika forbundet med en signifikant øget risiko for at få udskrevet nitrofurantoin, størst indenfor den første uge efter opstart med HR 3,03 95% CI(2,63 – 3,5) og fortsat ca 22% forhøjet risiko efter 3 måneder med HR 1,22 95%CI (1,17 – 1,28). Risikoen var størst for FGA med HR 1,36 95% CI(1,30 – 1,43) imod SGA med HR 1,22 95% CI(1,13 – 1,30), dog overlap af konfidensintervaller så ikke sikkert signifikant forskel. Risikoen var endnu højere ved brug af flere antipsykotika samtidig, HR 1,66 95% CI(1,46 – 1,91).

Trifiro et al¹⁶ så på risikoen for at udvikle pneumoni efter opstart af antipsykotisk medicin hos ældre > 65 år ved brug af et nested case-kontrol studie baseret på journalmateriale fra almen praksis. 2.560 patienter nyligt opstartet i antipsykotika blev inkluderet i kohorten, og efter inklusion i studiet udviklede 264 pneumoni, hvoraf 258 blev matchet til 1.689 lignende kontroller som også var i antipsykotisk behandling men uden forekomst af pneumoni. Studiet fandt at ved opstart at der var signifikant øget risiko for udvikling af pneumoni indenfor 30 dage, for FGA med OR 1,76 95% CI(1,22 – 2,53) og SGA med OR 2,61 95% CI(1,48 – 4,61), dog uden signifikant forskel mellem de to grupper når det kom til samlet antal pneumonier. Forfatterne fandt at SGA så ud til at være forbundet med en højere risiko for dødelig pneumoni med OR 5,97 95% CI(1,49 – 23,98) og pneumoni som førte til hospitalisering med OR 9,07 95% CI(2,61 – 31,46). Risikoen for at udvikle pneumoni så ud til at være størst for Risperidon med OR 3,51 95% CI(1,94 – 6,36), mindst for Olanzapin OR 1,90(0,61 – 5,90) og for Haloperidol var OR 1,95 95% CI(1,20 – 3,17).

Bakken et al¹⁷ undersøgte risikoen for hofte-frakturer, i form af et register-studie fra Norge i perioden Januar 2005 til December 2010. Ved hjælp af CPR-registret i Norge blev identificeret 906.422 personer >65 år. Disse blev herefter sammenholdt med ordinations-registret(i forhold til ATC-koden N05A) og Fraktur-databasen, som mål for henholdsvis eksponering og effektmål. 8% procent af populationen benyttede antipsykotika i løbet af perioden. Af de 906.422 patienter fik 4% hoftefraktur i perioden. Der var øget fraktur-risiko ved brug af ethvert antipsykotika: SIR 2.1, 95% CI(1.9 - 2.2). Lidt højere risiko for mænd end kvinder SIR 2,3 95% CI(2,0 - 2,7) imod 2,0 95% CI(1,8 – 2,2). Risikoen aftog med stigende alder, men vedblev at være forhøjet.

Ballard et al¹⁸ udførte et dobbelt-blindet, randomiseret case-kontrol studie i England med henblik på effekt på kognition ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med seponering. De inkluderede 165 ældre med demens og i behandling med antipsykotika igennem mindst 3 måneder. Der randomiseredes til enten at fortsætte behandling(n=84) eller skifte til placebo(n=83). Studiet forløb over 12 måneder, med evaluering hver 6. måned. Kognition blev vurderet ud fra SIB-score, der består af 40 spørgsmål der vedrører hukommelse, sprog, social interaktion, koncentration, orientering mm. Resultatet er en værdi fra 0-100, og højere score angiver højere kognitiv funktion.

Studiet fandt en klinisk forværring i begge grupper over tid i SIB-score på 5,7 (SD 14,2) for placebo/afbrudt behandling og et fald på 6,2 (SD 16,0) for gruppen fortsat i behandling. Forskellen imellem grupperne var på -0,4 95% CI(-6,4 – 5,5), som ikke var signifikant forskellig. Der blev ikke observeret forværring af symptomer med behov for genoptagelse af antipsykotika i placebo-gruppen, fraset patienter med sværest grad af demens.

Koponen et al¹⁹ undersøgte forekomsten af stroke efter opstart af antipsykotika hos personer med Alzheimers Demens i Finland. Ud fra forsikringsregistreret fandt de 70.718 personer med diagnosen mellem 2005 – 2011, og af de personer startede 28.755 antipsykotika efter inklusion i kohorten. Efter eksklusion endte de med 20.467 cases som hver blev matchet til 1 ikke-brugere ud fra alder, køn og varighed af Alzheimers diagnose, og fulgt i op til 675 dage.

Forfatterne fandt at personer opstartet i antipsykotisk medicin havde en øget risiko for stroke indenfor 60 dage med HR 1,73 95% CI(1,32 – 2,28). Efter 60 dage var risikoen ikke længere signifikant forhøjet med HR 1,30 95% CI(0,97 – 1,74) fra dag 61 – 120, HR 1,17(0,85 – 1,6) fra dag 121 – 180. Der var ikke forskel mellem Risperidon og Quetiapin i risikoen, HR 1,12 95% CI(0,91 – 1,37).

Inkluderede studiers styrke og svagheder

I vores gennemgang har vi inkluderet 4 registerbaserede studier. Disse studier har alle nogle styrker og svagheder til fælles. Styrken ved at trække data fra et register er, at der er mulighed for at inkludere et meget stort antal patienter, hvilket gør at der er bedre mulighed for at se om en sammenhæng er statistisk signifikant. Det gør det også nemmere at følge patienterne i en længere periode, uden at være afhængig af patientens evne i at deltage ved opfølgning.

En væsentlig ulempe til disse studier er dog, at databaserne ikke nødvendigvis inkluderer alle relevante parametre som kan have relevans for det undersøgte område, medførende en væsentlig grad af informationsbias som følge af ukendte confounders. Man kan forsøge at sige noget om komorbiditet ud fra andre recepter, men studierne inkluderer ikke en klinisk vurdering, og dermed har de heller ikke mulighed for at se på sammenhæng med sværhedsgrad af symptomer og udfald. For Norge specifikt foregår medicinudlevering på plejehjem udenom receptdatabasen, og disse patienter vil derfor ikke fremgå tydeligt af databasen for norske studier.

Langballe et al¹⁴ har udtaget deres data fra receptdatabasen i Norge og dødsregisteret. Som nævnt angående plejehjem registreres medicinudlevering ikke i databasen, og forfatterne valgte at analysere disse patienter som at have fortsat med deres medicin uændret, selvom det kunne have været ændret under ophold på plejehjem.

Ved at bruge receptdatabasen som et udtryk for demensdiagnose forekommer der også en grad af selektionsbias, eftersom man frasorterer demenspatienter som ikke er i medicinsk behandling. Demensmedicin er også primært indiceret ved Alzheimers, Lewy Body og demens ved Parkinson, mens vaskulær demens ikke ville være inkluderet på denne baggrund.

Sammenligningen gik også på demente som modtog antipsykotika sammenlignet med demente som modtog andre psykotropika, frem for patienter som ikke fik nogen af delene, hvilket kan gøre resultaterne mindre overførbare til alle demenspatienter.

En fordel ved studiet var muligheden for at følge patienterne over 6 år, hvilket muliggør at se på langtidskonsekvenserne ved behandlingen.

Strien et al¹⁵ var endnu et registerstudie. Nitrofurantoin blev valgt som er surrogat for ukompliceret UVI hos kvinder, idet det er førstevalgsbehandling i Holland, men dermed har de ikke inkluderet de kvinder som modtog anden behandling, f.eks. som følge af resistensmønster. Dermed kan der være en lille undervurdering af risikoen for at udvikle UVI som følge af selektionsbias, afhængig af hvor mange der fik anden behandling. Idet der ikke var mulighed for at se dyrknings svar eller videre forløb efter ordination, er der også mulighed for at en vis mængde fik udskrevet nitrofurantoin uden at have en reel UVI. Samtidig kan studiet ikke sige noget om kompliceret UVI, hvor behandlingen i Holland oftest ville være fluorquinolon.

UVI er også en af de tilstande som oftest udløser delirøse tilstande, og der er risiko for, at behandlingen af antipsykotika er opstartet på baggrund af symptomer fra en udiagnosticeret UVI, og en efterfølgende positiv UVI ville derfor tilskrives antipsykotika og ikke omvendt, hvilket bidrager til en vis grad af konfirmationsbias.

Bakken et al¹⁷ var et andet norsk registerbaseret studie, med samme udfordringer som nævnt. Studiet fandt signifikant øget risiko for fraktur for alle inkluderede patienter, fraset den ældste kohorte på 90 år, men her var kun 14 patienter som modtog antipsykotisk behandling, hvilket medfører stor usikkerhed ved at sammenligne så få patienter, og gør det svært at konkludere noget sikkert for denne aldersgruppe.

Koponen et al¹⁹ var et finsk registerstudie som tog udgangspunkt i receptdatabasen til at se på medicin, og forsikringsdatabasen til at finde patienter med diagnosen Alzheimers demens, samt stroke-diagnose fra hospitalsindlæggelse eller dødsregisteret. Der er strenge krav for at opfylde kriterierne til forsikringsdatabasen, og ud fra dette må det forventes, at patienter som godkendes har en væsentlig grad af demens, hvilket evt. kan medføre at studiet overser patienter med lettere symptombyrde. Med forbehold for at der ikke foreligger kliniske oplysninger, fremgår det dog også at flere patienter i antipsykotika-gruppen samtidig fik benzodiazepin, antidepressiv eller memantin, hvilket kunne tyde på, at denne gruppe havde flere neuropsykiatriske symptomer eller større sværhedsgrad af demens end gruppen uden antipsykotika.

Ad generaliserbarhed ser studiet kun på patienter med Alzheimers demens, hvilket kan gøre at resultaterne ikke med sikkerhed kan anvendes til alle ældre med demens, særligt ikke patienter med Vaskulær Demens som i forvejen er i væsentlig øget risiko for cerebrovaskulære events.

Studiet ser udelukkende på forekomsten af stroke, og inkluderer således ikke patienter med andre cerebrovaskulære events som f.eks. transitorisk cerebral iskæmi, så det er uvist udfra studiet om disse tilfælde påvirkes af antipsykotika. 63% af patienterne fik Risperidon og 30% Quetiapin, og det bliver ikke nævnt hvad de resterende var i behandling med. Således kan der kun sikkert konkluderes i forhold til risikoen ved brug af Risperidon og Quetiapin.

Forfatterne valgte at ekskludere patienter som var indlagt mere end 50% af 1-års washout perioden for antipsykotika, eller mere end 3 måneders hospitalisering i slutningen af washout, eftersom de ikke kunne være sikker på hvilket medicin, der blev givet på hospitalet. Dette kan også medvirke til en vis grad af selektionsbias med udelukkelse af nogle patienter med væsentlig komorbiditet, som kan have bidraget til indlæggelserne uden at være relateret til demens, eftersom der ikke foreligger årsag til indlæggelserne.

Trifiro et al¹⁶ gik ud fra journalmateriale fra almen praksis i Holland og herfra foretog et nested case-kontrol studie. Forfatterne har her heller ikke selv undersøgt patienterne, men idet der er tale om journalmateriale fra praktiserende læger, er der bedre mulighed for at vurdere komorbiditeter og funktionsniveau hos de inkluderede patienter end sammenlignet med registerstudierne.

Studiepopulationen på 2.560 inkluderede 2263 patienter som fik FGA, og 277 patienter som fik SGA. Således meget færre som fik SGA, hvilket afspejles i de meget brede konfidensintervaller for præparaterne, og den præcise risiko for særligt fatal pneumoni (hvoraf der var 7 i SGA imod 26 i FGA-gruppen) bliver derfor meget upræcis.

Et selektionsproblem for dette studie er, at cases havde en større forekomst af KOL, diabetes mellitus, hjerteinsufficiens, arytmie og Parkinson som alle er forbundet med sværere forløb af pneumoni, hvilket medfører at cases ikke nødvendigvis er repræsentative for alle ældre i antipsykotisk behandling. Kontroller blev matchet udelukkende på alder, køn og inklusionstidspunkt, frem for at tage højde for mulige confounders ved inklusion. Derudover er der også i dette studie manglende adgang til information om plejehjemspatienter, som oftest vil have sværere grad af demens og dermed i øget risiko for opstart af antipsykotika, samt formentligt større risiko for udvikling af pneumoni end patienter der bor i eget hjem, og det er derfor ikke sikkert at risikoen her sikkert afspejler samme risiko på plejehjem. En styrke ved studiet er den lange opfølgningstid, samt mulighed for at stratificere for ovenstående confounders. Derudover forsøger forfatterne også at tage højde for confounding by indication i forhold til om antipsykotika blev startet på baggrund af symptomer udløst af en udiagnosticeret pneumoni ved en analyse som frasorterede patienter som fik pneumoni-symptomer indenfor 7 dage.

Selbæk et al¹³ foretog et follow-up studie på en plejehjemspopulation i Norge over en ca 6 årig periode med klinisk vurdering over 5 perioder. Der er en vis grad af selektionsbias, hvis data skal bruges til at overføres til hele den ældre population, eftersom borgere som er på plejehjem må forventes at have lavere funktionsniveau end ældre som bor i eget hjem, og evt. større grad af demenssygdom. Dette ville forventeligt medføre at plejehjemsbeboerne har øget mortalitetsrisiko end øvrige ældre, men det gør også at man ikke ud fra disse data med sikkerhed kan sige om andre ældre ville have samme relative effekt på mortalitetsrisiko ved brug af antipsykotika, eller om effekten ville være anderledes hos ikke-plejhjemsbeboere.

En potentiel svaghed ved studiet er, at de starter med 1.163 patienter ved inklusion, men som følge af dødsfald undervejs ender de med 98 patienter ved sidste follow-up, hvor de 29 modtog antipsykotisk medicin, som fremgår af studiets appendix. Dette medfører mere usikkerhed ved sammenligning af grupperne ved sidste opfølgning grundet en lille population. Derudover frafalder 54 patienter undervejs, da de går til et "andet niveau af behandling", men der fremgår ikke, hvad dette indebærer. Studiet omfatter i forvejen almene plejehjem, demensplejehjem og genoptræningscentre, så det er usikkert, hvad der karakteriserer de patienter, som forsvinder ud af studiet, og hvad der sker med dem efterfølgende.

Ved at have 5 vurderinger undervejs, giver det mulighed for løbende at revurdere patientens klinik, men der er også mulighed for at misklassificere patienternes medicinbrug i de mellemliggende perioder hvis der sker medicinændring her, hvilket kan potentielt medføre en grad af usikkerhed, sammenlignet med kontinuerlig opfølgning.

De kliniske vurderinger blev udført af erfarne sygeplejerske ved hjælp af godkendte skemaer, og de modtog træning forud for hver vurdering. Dette kan hjælpe til at reducere observatørbias ved at gøre vurderingerne mere systematiske. Herved var der også mulighed for at inddrage andre mulige confounders som sværhedsgrad af demens, komorbiditet og funktionsniveau mm.

I forhold til plejehjemspopulationen blev de inkluderede uden nogen eksklusionskriterier, og der var kun ganske få patienter som udgik som følge af fratrukket samtykke (2 før start, 1 undervejs), så der må forventes god generaliserbarhed til plejehjemsbeboere generelt.

Ballard et al¹⁸ foretog et RCT-studie over 12 måneder i Storbritannien. Patienterne blev randomiseret til enten fortsat behandling eller skifte til identisk-udseende placebo.

En svaghed ved studiet er en begrænset studiepopulation. Det lykkedes kun at rekruttere 165 patienter til start, til trods for at forfatterne havde udregnet behov for 200+ deltagere for at opnå tilstrækkelig styrke til generalisering. Undervejs falder yderligere 63 patienter fra og 16 dør, men fordelingen er nogenlunde ens mellem de to grupper. Det er dog også uklart om der er forskel i SIB-score hos de patienter som frafalder imellem de to grupperne, hvilket kan påvirke resultatet hvis der er en ulighed i fordelingen.

En stor styrke til studiet er, at der er foretaget computer-baseret randomisering, hvorfra information blev videregivet til apotek som udførte blinding ved at gøre medicinen i både intervention og

placebo gruppen identiske, således at sundhedspersonalet i forbindelse med patienten ikke viste, hvilken intervention der blev givet, for at reducere muligt bias.

Studierne omfatter sundhedsvæsener og populationer som mindre meget om de danske. Dette gælder særligt for Norge, Holland og Storbritannien, og forventes også gældende for Finland dog er vi mindre bekendte hermed.

Diskussion

Brug af antipsykotika blandt ældre patienter er meget omdiskuteret, og særligt har der været et fokus indenfor de sidste par årtier for at forsøge at minimere uhensigtsmæssig brug af medicinen. Trods en politisk beslutningen om at reducere forbruget med 50% mellem 2016 og 2025, er der kun sket en ganske lille reduktion på landsplan. Der er bred variation indenfor danske kommuner i brugen af antipsykotika til ældre med demens, mens forskellene på regionalt plan er små, hvilket giver et indtryk af at der ikke er entydig enighed omkring medicinen i primærsektoren, og kan repræsentere forskellighed i tradition, vaner og erfaring hos den enkelte læge.

Antipsykotisk medicin har vist at have en lille gunstig effekt på agitation og neuropsykiatriske symptomer ved demens, mens der ikke er tilstrækkeligt evidens for at medicinen hjælper på forløbet af delir, hvor man til gengæld kan udnytte medicinens sedative virkning til at håndtere en tilspidset situation hvor ikke-farmakologiske tiltag har været utilstrækkelig.

Antipsykotisk medicin er dog også forbundet med en væsentlig forekomst af bivirkninger, som varierer indenfor de to grupper af antipsykotika, men også præparaterne imellem for de to hovedgrupper.

FGA er forbundet med en større forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger sammenlignet med SGA. Haloperidol har særligt været udbredt i Danmark og fremgår stadig som anbefalet 1. valg til behandling af delir ifølge Sundhed.dk, men grundet de ekstrapyramidale bivirkninger bør behandlingen undgås hos patienter med Lewy Body demens og Parkinson. Rationel Farmakoterapi og Psykiatrien i Region Midtjylland fraråder helt brugen af 1. generations antipsykotika ved alle demens-patienter. FGA virker dog til at have en bedre effekt på psykose sammenlignet med SGA.

Ad SGA er Risperidon godkendt til behandling af agitation ved demens, mens Quetiapin har set en stigende anvendelse indenfor de senere år i flere sammenhænge, inklusiv behandling af agitation og delir. Andre studier som har undersøgt bivirkningsprofilen for forskellige SGA finder at risikoen for cerebrovaskulære events var mindst ved Aripiprazol og Quetiapin, sedation og faldrisiko var mindst ved Risperidon, Quetiapin medførte mest sedation men mindre faldrisiko end Olanzapin, og Risperidon var forbundet med større forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger.⁷

Mortalitetsrisiko

De undersøgte studier viser diskrepans i forhold til mortalitetsrisikoen forbundet med antipsykotika. Langballe et al¹⁴ fandt at ældre patienter med demens som fik udskrevet antipsykotika i højere grad døde end de patienter som modtog andre former for psykotropika. Studiet så udelukkende på recepter og dødsfald, og som nævnt derfor ikke mulighed for at tage højde for væsentlige confounders, fraset øvrige relevante recepter.

Selbæk et al¹³ fandt til gengæld ikke øget forekomst af mortalitet ved borgere som fik antipsykotisk medicin sammenlignet med de som ikke fik behandlingen. Begge studier over 6 år, men her var mulighed for klinisk vurdering. Ud fra dette var man istand til at tage højde for nogle potentielle confounders, og forfatterne fandt øget mortalitet uafhængigt af antipsykotisk medicin forbundet

med mandligt køn, højere alder, sværere grad af demens, ugifte, mere somatisk sygdom, lavere funktionsniveau og mere medicin, heraf kun 3 faktorer som sikkert kunne fremgå i Langballe.

Et review af randomiserede case-kontrol studier fra 2019 fandt heller ikke signifikant øget mortalitet ved brugen af SGA.⁷

Således er der nogen ting der tyder på at antipsykotika kan være forbundet med øget mortalitet, men studier med stærkere styrke som bl.a. tager højde for relevante confounders virker ikke til at finde en signifikant øget mortalitetsrisiko som følge af medicinen alene, måske mest sikkert for SGA.

Komplikationer

De inkluderede studier viser at patienter som opstartede antipsykotisk medicin i højere grad blev ramt af forskellige infektionssygdomme og andre komplikationer sammenlignet med patienter som ikke modtog antipsykotisk behandling.

Strien et al¹⁵ fandt øget risiko for UVI ved ældre kvinder især den første uge efter opstart, men at risiko vedblev forhøjet efter ca 3 måneder fra opstart. Højere dosis SGA så ud til at medføre mindre øget risiko for UVI, mens risikoen for UVI ved FGA steg med højere dosis, men der var ikke signifikant forskel på forekomsten af UVI mellem FGA og SGA.

Trifiro et al¹⁶ fandt signifikant øget risiko for pneumoni efter opstart af antipsykotika, hvor der bl.a. blev set øget risiko for fatal pneumoni hos SGA men ikke for FGA, dog ikke sikkert generaliserbart som følge af kun 7 cases med fatal pneumoni hos SGA. Risikoen for pneumoni syntes at stige med højere dosis.

Bakken et al¹⁷ fandt en ca. fordobling i risikoen for hoftefraktur blandt ældre som var i behandling med antipsykotisk medicin. Den øgede relative risiko syntes at blive mindre med stigende alder, evt. som følge af tilkomst af andre konkurrerende faktorer for fraktur.

Ballard et al¹⁸ konkluderede at behandling med antipsykotika i 12 måneder ikke var forbundet med signifikant ændring i kognition sammenlignet med patienter, som stoppede behandlingen. Der var en aldersbetinget degeneration som ikke var relateret til brugen af antipsykotika. Desuden fandt forfatterne at kun patienterne med sværest grad af demens havde forværring i symptomer efter ophør af antipsykotisk medicin, hvilket kunne tale for, at man hos andre grupper af patienter kan forsøge udtrapning af medicinen uden at forvente væsentligt forværring i symptomer, og på den måde reducere forekomsten af bivirkninger som følge af medicinen.

Koponen et al¹⁹ fandt at opstart af Risperidon eller Quetiapin hos personer med Alzheimers demens var forbundet med en ca 70% øget risiko for stroke indenfor de første 60 dage, men ikke signifikant øget risiko ved længerevarende behandling.

Overførbarhed til klinisk praksis

Antipsykotisk medicin er forbundet med en lang række bivirkninger, særligt hos ældre. Disse bivirkninger kan bl.a. medføre tilstande som i sig selv kan medføre potentielt dødelige konsekvenser for patienten. Der har været stort fokus på om antipsykotisk medicin er forbundet med øget mortalitet, hvor Langballe et al¹⁴ syntes at se øget mortalitet, men andre studier der tog højde for confounders fandt ikke isoleret øget mortalitetsrisiko som følge af antipsykotika. Studierne her finder bl.a. at medicinen medfører højere forekomst af UVI, pneumoni, hoftefraktur og stroke. Risikoen for bivirkninger ser ud til at være særligt høj de første par uger efter opstart af medicinen, men fortsætter med at være forhøjet på længere sigt, fraset stroke som ikke synes forhøjet udover 60 dage ved Alzheimers demens.

Patienter der får udskrevet antipsykotisk medicin udviser oftest større grad af neuropsykiatriske symptomer, som kan være udløst af en sværere grad af demens eller infektionssygdom. Samtidig er

svær demens sygdom forbundet med ringere egen omsorg og personlig hygiejne. De patienter, hvor medicinen anvendes vil derfor ofte være en skrøbelig gruppe som er i øget risiko for komplikationer og død af deres grundmorbus selv uden tillæg af antipsykotisk medicinen.

Det er derfor særligt vigtigt at være opmærksom på bivirkninger i opstartsperioden i forbindelse med brug af antipsykotisk medicin, og pårørende eller plejepersonale bør instrueres herom som minimum i de første 14 dage efter opstart.

Der bør tilstræbes lavest muligt effektive dosis, men medicinen bør som udgangspunkt anvendes fast i en periode frem for at blive benyttet som behovsmedicin.

Studier har også vist, at hos de fleste patienter er det muligt at udtrappe antipsykotisk medicin efter ca 3 måneder uden forværring i symptomer, så det må derfor opfordres til øget opfølgning på ældre patienter der udskrives antipsykotika, og senest efter 3 måneder med henblik på om medicinen kan seponeres. Der vil være nogle patientgrupper som har så svære neuropsykiatriske symptomer, at det ikke vil være muligt med seponering, og i så fald må man være ekstra opmærksom på udvikling af komplikationer hos disse patienter.¹⁸

Valg af præparat

Ved valg af præparat bør så vidt muligt forsøges at tage højde for patientens komorbiditeter og risiko, hvilket bedst kan lade sig gøre af patientens faste praktiserende læge som ofte vil have bedre forudsætninger for at kende patienten.

Ekstrapyramidale bivirkninger er særligt forbundet med en forværring i Lewy Body demens og Parkinson, og man bør derfor udvise forsigtighed med præparater som har større risiko herfor, det vil sige FGA og Risperidon.

Ved tilstande hvor der er særlig høj risiko for fald bør Quetiapin som udgangspunkt undgås på grund af den øgede sedation sammenlignet med andre SGA, men kan være et godt valg i de tilfælde hvor sedation er den primært ønskede effekt, i så fald med dosis 12,5 – 25 mg x 2 dagligt initialt.

FGA virker til at have bedre effekt på psykose alene sammenlignet med SGA, og her kan Haloperidol 0,5 mg x 2 være et godt førstevalg.

I tilfælde hvor patienten ikke er i øget risiko for komplikationer til ekstrapyramidale bivirkninger og hvor fald kan være en øget risiko kunne man overveje at anvende Risperidon 0,25 mg x 2 dagligt i stedet.

I bilag 2 er der forsøgt at give et bud på tilgangen til opstart af antipsykotika hos ældre.

Afsluttende kommentarer

Antipsykotisk medicin har en lille, men signifikant effekt på adfærdsproblemer hos ældre med demens, og kan i nogle tilfælde anvendes sederende ved delirtilstande. Antipsykotisk medicin synes derfor at fortsat have en plads i behandlingen af disse tilstande ved ældre, men ingen af præparaterne er uden bivirkninger, og det er derfor vigtigt at være opmærksom på dette særligt ved opstarten, og non-farmakologiske tiltag er fortsat nødvendige for at mindske risikoen for at patienten når til det punkt, hvor der er behov for antipsykotisk medicin.

Forbruget af antipsykotika blandt ældre med demens er fortsat højt i Danmark sammenlignet med f.eks. Storbritannien og Frankrig, med stor variation indenfor landets kommuner, hvilket eventuelt kan være et udtryk for uddannelsesniveaue på området i forhold til at forebygge forværring eller som udtryk for presset plejepersonale.

Ved opstart af antipsykotisk medicin bør der tages højde for patientens komorbiditet, samt lægges en plan med henblik på opfølgning og eventuelt ophør af medicinen, f.eks. senest efter 3 måneder.

Referenceliste

¹ Den nationale demenshandlingsplan 2025 | Fagperson | Sundhedsstyrelsen

² https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Rationel-farmakoterapi/2/IRF_Maanedsblad_Marts_23_Digital.ashx

³ Klinisk vejledning om Den ældre skrøbelige patient

⁴ Delir - Lægehåndbogen på sundhed.dk

⁵ E.Doc – ”Behandling med akut beroligende medicin, Fælles psykiatrisk retningslinje” Set d. 03/12-2024.

⁶ E.doc – ”Delirium, identifikation, forebyggelse, behandling og pleje, regional retningslinje” set d. 03/12-2024

⁷ Yunusa et al(2019)

⁸ Mühlbauer et al(2021)

⁹ Maher et al(2011)

¹⁰ Zakarias et al(2016)

¹¹ Uændret brug af antipsykotisk medicin til ældre med demens - Sundhedsdatastyrelsen

¹² Lægedækningstruede områder

¹³ Selbæk et al(2016)

¹⁴Langeballe et al(2014)

¹⁵Strien et al(2017)

¹⁶Trifiro et al(2010)

¹⁷Bakken et al(2016)

¹⁸Ballard et al(2010)

¹⁹Koponen et al(2021)

Bilag 1: PubMed søgning

Søgning #	Søgestreng	Hits	Videre til diskussion
#1	“Antipsychotic”[Title/Abstract] AND “Elderly”[Title/Abstract] AND (“Primary care”[Title/Abstract] OR “Family medicine”[Title/Abstract] OR “Primary sector”[Title/Abstract] OR “General practise”[Title/Abstract])	21	4
#2	(“Antipsychotic”[Title/Abstract] AND “Elderly”[Title/Abstract] AND (“Primary care”[All Fields] OR “Family medicine”[All Fields] OR “Primary sector”[All Fields] OR “General practise”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (english[Filter]))	17	4

Søgning #	Søgestreng	Hits	Videre til diskussion
#3	((("Antipsychotic"[Title/Abstract] OR "antipsychotic drugs"[Title/Abstract]) AND "Elderly"[Title/Abstract] AND "adverse effects"[Title/Abstract]) AND ((y_10[Filter]) AND (english[Filter])))	30	4
#4	((antipsychotic drugs[MeSH Major Topic]) AND (elderly)) AND (general practice)("antipsychotic agents"[MeSH Major Topic] AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly s"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields]) AND ("general practice"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "practice"[All Fields]) OR "general practice"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (english[Filter]))	124	14

Bilag 2

Opstart af antipsykotisk medicin hos ældre

Antipsykotisk medicin er forbundet med en række bivirkninger, inklusiv **øget fald- og infektionsrisiko** som er særligt høj indenfor den første uge efter opstart. Det er vigtigt at være opmærksom på bivirkninger og komplikationer når patienten er i behandling med antipsykotisk medicin.

Medicinen bør gives som **fast dosering** med løbende opfølgning, og **senest forsøg på seponering efter 3 måneder**.

Ved Parkinson eller Lewy Body demens: Quetiapin 12,5 – 25 mg x 2 dagligt

Ved øget faldrisiko: Risperidon 0,25 mg x 2 dagligt

Ved akut psykose: Haloperidol 0,5 mg x 2 dagligt

Ukendt patient: Quetiapin 12,5 – 25 mg x 2 dagligt.