

# RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DEMENTIE, CBO

## MEDICAMENTEUZE BEHANDELING, blz 108 t/m 113

### 3.7 Antipsychotica

Agitatie, agressie en psychose bij dementia

Agitatie of geagiteerde gedragingen, zoals prikkelbaarheid, rusteloosheid, fysieke en verbale agressie, ijsberen en zwerfneiging, komen vaak voor bij dementia. In het Nederlandse MAASBED-onderzoek bij patiënten met dementia afkomstig van een geheugenpolikliniek en de afdeling Ouderenzorg van een RIAGG werd bij 40% prikkelbaarheid, bij 29% agitatie en bij 35% storend motorisch gedrag vastgesteld.<sup>1</sup> Deze cijfers komen overeen met ander onderzoek. Naar schatting heeft 70-90% van de patiënten met dementia op enig moment gedurende hun ziekte tekenen van agitatie.<sup>2</sup> Agitatie gaat vaak gepaard met agressie. Ook psychotische verschijnselen komen bij dementia in verhoogde mate voor. Wanen en hallucinaties kunnen samenhangen met stoornissen in het cognitief functioneren, bijvoorbeeld 'Dit is niet mijn huis' of paranoïde wanen. Agitatie en agressie kunnen worden veroorzaakt door lichamelijke factoren – bijvoorbeeld pijn – of samenhangen met prikkels in de omgeving. Psychotische verschijnselen kunnen ook duiden op een delirium. Wanneer deze factoren niet aanwezig zijn, of niet kunnen worden beïnvloed, en de ernst van de verschijnselen vraagt ingrijpen, dan kan een medicamenteuze behandeling worden overwogen.<sup>3</sup> Voor deze indicaties zijn de antipsychotica het best onderzocht.

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### *Systematische reviews*

Uit een meta-analyse uit 1990 van 14 gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken bleek dat antipsychotica wel effectiever zijn dan placebo in het bestrijden van agitatie, maar de grootte van dit effect is gering: slechts 18 van de 100 demente patiënten hebben baat van antipsychotica boven behandeling met placebo.<sup>4</sup> Verder bleek uit geen enkel vergelijkend onderzoek dat een bepaald middel effectiever was of minder bijwerkingen had dan andere middelen. Bijwerkingen werden gemeld in percentages tot 90%.

In een meta-analyse uit 1998 werden diverse placebogecontroleerde onderzoeken met antipsychotica onderzocht.<sup>5</sup> Tussen de verschillende middelen werden geen verschillen gevonden ten aanzien van werkzaamheid en mate van uitval.

In een recent systematisch literatuuroverzicht werd nagegaan welk bewijs er is voor de werkzaamheid van haloperidol, dat vaak als het referentiemiddel wordt beschouwd.<sup>6</sup> Gezocht werd naar alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met dementia (DSM- of ICD-definitie), ongeacht de etiologie, bij wie een lichamelijke oorzaak en een delirium waren uitgesloten. Uiteindelijk werden vijf onderzoeken gevonden,<sup>7-11</sup> waarvan de resultaten konden worden gepoold. Haloperidol bleek effectief bij de behandeling van agressie, maar bijwerkingen deden zich veelvuldig voor. Er was geen bewijs voor de werkzaamheid van haloperidol bij andere vormen van agitatie. Er was een grote variatie tussen de onderzoeken in de ernst van de dementia, dosering en duur van de behandeling met haloperidol, en in de meetmethoden. Hoewel de mate van uitval in twee onderzoeken groter was bij de met haloperidol behandelde patiënten, verschilde deze niet tussen de twee groepen in de gepoolde analyse. Dit suggereert dat bijwerkingen beter worden verdragen wanneer het middel door de gebruiker als werkzaam wordt ervaren ('beneficial trade-off'). De belangrijkste conclusie van de reviewers was dat haloperidol niet routinematig moet worden voorgeschreven bij de behandeling van demente patiënten met agitatie.

#### *Placebogecontroleerde RCT's*

In een zes weken durend onderzoek met 60 demente patiënten met agitatie werden lage doseringen haloperidol van 0,5-0,75 mg vergeleken met een standaarddosering van 2-3 mg en met placebo.<sup>10</sup> Deze standaarddosering bleek wel effectiever dan placebo ten aanzien van

psychose en psychomotorische agitatie, maar de lage dosering niet. De drie groepen verschilden niet significant ten aanzien van bijwerkingen, hoewel 4/20 uit de standaardgroep ernstige extrapiramidale verschijnselen hadden.

De Deyn *et al.* vergeleken het effect van risperidon, placebo en haloperidol bij probleemgedrag bij 344 opgenomen patiënten met verschillende vormen van dementie (gemiddelde leeftijd 81, gem. MMSE 7,9-8,8).<sup>9</sup> De gemiddelde doseringen bedroegen voor risperidon 1,1 mg/dag en voor haloperidol 1,2 mg/dag. Het aantal patiënten met  $\geq 30\%$  reductie op de BEHAVE-AD op 12 weken (de primaire uitkomstmaat) was voor de risperidongroep en de haloperidolgroep iets hoger (niet significant) dan voor de placebogroep (respectievelijk 72%, 69% en 61%). De gemiddelde reductie op de BEHAVE-AD, de BEHAVE-AD-subcluster agressiviteit (de somscore van de items verbale uitbarstingen, fysieke bedreiging en agitatie) en de C-MAI was bij risperidon (significant) groter dan bij placebo. Haloperidol gaf eveneens een grotere reductie ten opzichte van placebo op de BEHAVE-AD en BEHAVE-AD-cluster agressie, maar niet op de C-MAI. Risperidon verschilde ten opzichte van haloperidol op de gemiddelde reductie van de BEHAVE-AD-cluster agressie en de C-MAI, maar niet ten aanzien van de BEHAVE-AD totaal. Extrapiramidale verschijnselen kwamen meer voor bij de haloperidolgroep dan bij risperidon en placebo (22%, versus 15 en 11% respectievelijk). Katz *et al.* vergeleken in een 12 weken durend onderzoek de effecten van risperidon (0,5, 1 of 2 mg/dag) met placebo bij 625 patiënten met verschillende vormen van dementie.<sup>12</sup> De BEHAVE-AD was ook in dit onderzoek de primaire uitkomstmaat (gemiddelde reductie, en 50% reductie). Daarnaast werden onder meer de C-MAI, de MMSE, de FAST en de *Global Clinical Impression* meegenomen. In de risperidongroep waren er significant meer patiënten die 50% reductie op de BEHAVE-AD vertoonden dan in de placebogroep (45% bij 1 mg/dag, 50% bij 2 mg/dag versus 33% bij placebo: NNT,  $n = 8,3$  respectievelijk 5,8). Risperidon 1 en 2 mg/dag gaf een grotere reductie op de BEHAVE-AD en de BEHAVE-AD-cluster agressie. De resultaten op de C-MAI lieten een vergelijkbaar beeld zien. De groep met 2 mg/dag risperidon had significant meer parkinsonisme dan de placebogroep.

Street *et al.* vergeleken de werkzaamheid van verschillende doses olanzapine (5, 10 of 15 mg) met placebobehandeling.<sup>13</sup> In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden gedurende zes weken 206 verpleeghuispatiënten met ernstige dementie (DSM, gemiddelde MMSE  $6,7 \pm 6,4$ ) en agitatie, agressie, hallucinaties en/of wanen (score  $\geq 3$  op deze NPI-items) bestudeerd. De belangrijkste uitkomstmaat was de som van de *NPI Nursing Home-items* agitatie/agressie, hallucinaties en wanen. Lage doseringen olanzapine (5 en 10 mg) waren effectiever dan placebo, maar de 15 mg-dosis was dat niet. Op een schaal die de impact van het psychotische en/of probleemgedrag van de patiënt op de verzorger meet, werd een verschil waargenomen voor de 5 mg-groep ten opzichte van placebo. De auteurs vermeldden geen responder-gegevens, waardoor NNT en NNH niet te bepalen zijn. Slaperigheid en loopstoornissen kwamen vaker voor bij de met olanzapine behandelde groepen. Extrapiramidale verschijnselen kwamen in de met olanzapine behandelde groep niet vaker voor dan bij placebo.

Recentelijk zijn er nieuwe gegevens over de veiligheid van olanzapine beschikbaar gekomen door de gegevens van een aantal afzonderlijke onderzoeken te combineren. Hieruit bleek een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo.<sup>14,15</sup> Een dergelijke toename werd eerder ook voor risperidon gezien. Olanzapine liet verder een tweevoudige toename van de mortaliteit ten opzichte van placebo zien. Olanzapine wordt derhalve niet aanbevolen voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose en/of probleemgedrag. Risperidon wordt ontraden voor demente patiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese.<sup>14</sup>

Teri *et al.* vergeleken de effecten van drie condities, te weten haloperidol (0,5-3,0 mg, gemiddeld 1,8 mg), trazodon (50-200 mg) en een gedragsmatig programma (*Behavioural Management Technique*; BMT) met een placebo in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van 16 weken, bij 148 patiënten met de ziekte van Alzheimer en agitatie die al minstens twee weken duurde.<sup>11</sup> Aan het begin en einde van het onderzoek werden blind metingen uitgevoerd. De *Clinical Global Impression of Change* van de *Alzheimer's Disease Cooperative Study Group* was de belangrijkste uitkomstmaat. Tussen de groepen bleken geen verschillen te bestaan ten aanzien van het percentage verbeterden (haloperidol 32%, trazodon 41%, BMT 32% en placebo 31%). In de BMT-groep deden zich de minste bijwerkingen voor, met name ten aanzien van Parkinson-symptomen. Men concludeerde dat vergelijkbaar bescheiden effecten kunnen worden verwacht van behandeling met haloperidol, trazodon, BMT en placebo.

Auchus *et al.* vergeleken haloperidol (3 mg), fluoxetine (20 mg) en placebo bij 15 geagiteerde patiënten met dementie.<sup>8</sup> De twee middelen waren niet effectiever ten aanzien van de score op de *Cohen Mansfield Agitation Inventory* (C-MAI). Wel gaven ze meer bijwerkingen.

Pollock *et al.* vergeleken de werking van een SSRI (citalopram, 20 mg) met die van een antipsychoticum (perfenazine) en placebo.<sup>16</sup> Gedurende 17 dagen werden 85 opgenomen patiënten met dementie en agitatie, agressie en/of psychotische verschijnselen behandeld met citalopram 20 mg, perfenazine ± 50 mg of placebo. De belangrijkste uitkomstmaat was de uitkomst op de *Neuro Behavior Rating Scale* (NBRS), zowel de totale score als die op een aantal subclusters (zoals cognitie, apathie, agitatie/agressie en psychose). Zowel in de citalopramgroep als in de perfenazinegroep werden significante verbeteringen gevonden op subscores voor agitatie, psychose en labiliteit. Ten opzichte van placebo bleek alleen citalopram, niet perfenazine, significant beter. De bijwerkingen in de drie groepen waren vergelijkbaar.

#### *Niet-placebogecontroleerde RCT's*

Carlyle *et al.* vergeleken een hoog-potent antipsychoticum (haloperidol) met een gemiddeld potent antipsychoticum (loxapine) bij 40 patiënten met dementie en agressie.<sup>17</sup> Uitkomstmaat was de frequentie van agressief gedrag/dag gedurende 28 dagen. De met beide middelen behandelde groepen verschilden onderling niet ten aanzien van deze agressie maat. Wel kwamen in de loxapinegroep iets minder bijwerkingen voor.

Sultzer *et al.* vergeleken de effecten van haloperidol (1-5 mg) met die van het antidepressivum trazodon (50-250 mg), bij 28 patiënten met dementie en tekenen van agitatie.<sup>18</sup> Na een titratiefase van drie weken volgde een behandeling met vaste dosering gedurende zes weken. De belangrijkste uitkomstmaat was het percentage patiënten met klinische verbetering gemeten met de *Clinical Global Impression* (CGI). Daarnaast werden de C-MAI en de *Overt Aggression Scale* afgenomen. Tussen de groepen waren er geen significante verschillen wat betreft de belangrijkste uitkomstmaten. Sommige symptomen bleken wel na behandeling met haloperidol te verbeteren, maar niet met trazodon (ijsberen, rusteloosheid, weglopen, beschuldigen). Andere symptomen lieten juist het tegenovergestelde patroon zien (maniërisme, vloeken, negativisme en verzet tegen hulp).

## **Conclusie**

### Niveau 1

Het is aangetoond dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten die lijden aan een dementie, beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Geen van de klassieke antipsychotica heeft overtuigend voordelen boven de ander. In verschillende onderzoeken werden relatief lage doseringen (van 0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hogere doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de nieuwere antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie/agressie. Beide middelen gaan gepaard met een driedvoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen. Olanzapine verhoogt de mortaliteit.

*A1 Devanand 1998<sup>10</sup>; DeDeyn 1999<sup>9</sup>; Street 2000<sup>13</sup>; Lonergan 2003<sup>6</sup>*

## **Overige overwegingen**

De meeste onderzoeken met klassieke antipsychotica zijn kortdurend (maximaal 16 weken) en bevatten kleine patiëntaantallen. Vergelijking onderling is vaak niet goed mogelijk vanwege verschillen in dosering, opzet en wijze waarop gedragssymptomen worden geclusterd. Voor deze patiëntengroep relevante uitkomsten, zoals het effect van de middelen op het voorkomen van verpleeghuisopname, zijn niet onderzocht. Daarnaast is onlangs bekend geworden dat gebruik van de atypische antipsychotica risperidon, olanzapine, aripiprazol en quetiapine bij oudere patiënten met dementie gepaard gaat met een toename (relatieve toename van 1,6-1,7) van de mortaliteit.<sup>19</sup>

## **Aanbevelingen**

Antipsychotica dienen pas te worden gebruikt wanneer psychologische interventies en interventies in de omgeving onvoldoende effectief zijn gebleken. Een op het individu toegepaste behandeling, en evaluatie hiervan, is aangewezen. Langdurig gebruik van antipsychotica moet zoveel mogelijk worden vermeden. Antipsychotica zijn geïndiceerd voor de behandeling van psychose en agitatie, vooral

wanneer ook sprake is van agressie. Het effect is gering, en de kans op bijwerkingen (vooral extrapiramidale bijwerkingen) is aanzienlijk, ook al na gebruik van enkele weken.

Het effect van haloperidol is het best onderzocht. De dosering van 2-3 mg/dag lijkt effectiever dan in de praktijk veelal toegepaste lagere doseringen.

De toegenomen kans op cerebrovasculaire aandoeningen en de verhoogde mortaliteit die optreedt bij gebruik van de atypische antipsychotica, dient zorgvuldig te worden afgewogen tegenover de meerwaarde van deze middelen ten opzichte van de klassieke antipsychotica. Olanzapine wordt door de fabrikant niet meer aanbevolen voor gebruik bij personen met dementie. Risperidon wordt ontraden voor demente patiënten met een CVA/TIA, hypertensie of diabetes in de anamnese.

## Literatuur

1. Aalten P, Vugt ME de, Lousberg R, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:99-105.
2. Teri L, Borson S, Kiyak A, et al. Behavioral disturbance, cognitive dysfunction, and functional skill: prevalence and relationship in Alzheimer's disease. *JAGS* 1989;37:109-16.
3. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *WI-1* 2001;56:1154-66.
4. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:553-63.
5. Lancot KL, Best TS, Mittmann N, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiat* 1998;59:550-61.
6. Lonergan E, Luxenberg JS, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2003.
7. Allain H, Dautzenberg PHJ, Maurer K, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2000;148:361-6.
8. Auchus AP, Bissey-Blac. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1997;9:591-3.
9. Deyn P de, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidon, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *WI-1* 1999;53:946-55.
10. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviours in Alzheimer's disease. *WI-1* 1998;155:1512-20.
11. Teri L, Logsdon RG, Peskind ER, et al. Treatment of agitation in AD. A randomized placebo-controlled clinical trial. *WI-1* 2000;55:1271-8.
12. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidon and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiat* 1999;60:107-15.
13. Street J, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine in the treatment of psychosis and behavioral disturbances associated with Alzheimer's disease. 1998 *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
14. College Beoordeling Geneesmiddelen. Verhoogd risico op CVA bij antipsychotica, Vol. 2004. [www.cbg-med.nl](http://www.cbg-med.nl).
15. EMEA. European Agency for the Evaluation of medicinal products. 2002. [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).
16. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiat* 2002;159:460-5.
17. Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L. Aggression in the demented patient: a double blind study of loxapine versus haloperidol. *Int Clin Psychopharm* 1993;8:103-8.
18. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for the treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiat* 1997;5:60-9.
19. FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. April 11, 2005.