

Läkemedelsbehandling och bemötande vid Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demenssjukdom – "BPSD"

– Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Översikt, definition och symtombild

Malgorzata Szmidt

BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) är ett samlingsbegrepp för Beteendemässiga och Psykologiska Symtom vid Demenssjukdom. BPSD har identifierats som en del i olika demensformer redan i de tidigaste beskrivningarna. Till exempel noterade Esquirol (1) i sin definition av "démence sénile" 1838 att detta tillstånd ofta åtföljs av emotionella störningar. Den första beskrivningen av den sjukdom, som idag bär hans namn, gavs av Alois Alzheimer i ett föredrag den 3 november 1906, då han presenterade Mrs Auguste Deters sjukhistoria. Han hade då noterat en rad ovanliga beteendemässiga symtom, kombinerade med förlust av korttidsminnet.

De symtom Alzheimer noterade som karakteristiska inkluderade:

- paranoia,
- vanföreställningar om sexuellt utnyttjande,
- hallucinationer,
- skrik.

BPSD inkluderande aggressivt beteende och synhallucinationer har även beskrivits vid andra demensformer, till exempel Vaskulär Demens (VaD) samt vid Lewy Body-demens.

BPSD ingår också i moderna definitioner av demens. Man kan till exempel notera att man i DSM-IV (2) har separata koder för Alzheimerdemens med vanföreställningar, Alzheimerdemens med depressiv förstämning och Alzheimerdemens med konfusion.

Det var dock först under 1980-talet som BPSD blev mera uppmärksammat. Vissa tolkade symtomen som uppkomna till följd av neuropatologiska förändringar eller förändringar hos neurotransmittorer medan andra fokuserade mera på personlighet och psykosociala faktorer.

BPSD i olika skattningsskalor för demens

1986 fokuserade man i Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) specifikt på beteenden såsom

slag, vandrande och skrik (3,4). Året efter presenterades The Behavioral Pathologic Rating Scale for Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD). Här uppmärksammar man symtom specifika för AD och som särskiljer denna åkomma från andra neuropsykiatriska störningar som till exempel vanföreställningar om att man blir bestulen, rädsla att bli lämnad ensam och fragmenterad sömn (5). The Neuropsychiatric Inventory (NPI) innehåller både skalor för frekvens och grad av beteenden vanliga vid AD och vid andra demenser (6). Även konsortiet för etablering av AD-register (CERAD) har presenterat en beteendeskala med fokus på både beteendemässiga och psykiska symtom (7,8).

Modern definition av BPSD enligt International Psychogeriatric Association (IPA) (9)

Konsensuskonferensen 1996 sammankallades i två siften:

- genomgång av aktuellt kunskapsläge om beteendestörningar vid demens
- för att nå konsensus beträffande:
 - definition av symtom
 - orsaker till symtomen
 - beskrivning av den kliniska sjukdomsbilden
 - rekommendationer om framtida forskning på området.

Vid en ny konsensuskonferens 1999, med 60 experter från 16 länder, enades man om en definition av BPSD där man ersatte termen "beteendestörningar" med "Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demens" (BPSD). Dessa definierades som symtom i form av störd perception, stort tankeinhåll, förändrat stämningsslag och förändrat beteende hos patienter med demenssjukdom (10).

Konsensusgruppen enades också om en metod att gruppera specifika symtom i separata syndrom (t.ex. depressivt syndrom, psykotiskt syndrom).

Beteendesymtom

Dessa identifieras genom observation av patienten. De inkluderar fysisk aggression, skrik, rastlöshet, agitation, vandrande, kulturellt opassande beteende, sexuell avhämning, svordomar, samlande och följa-efter-beteende.

Psykiska symtom

Dessa skattas vanligtvis med en intervju med patienten och anhörig. Här inkluderas ångest, depressivt stämningssläge, hallucinationer och vanföreställningar.

I USA klassificeras ett av syndromen som psykos vid Alzheimers sjukdom (11).

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, avstår från en närmare definition av BPSD i sin litteraturöversikt över demenssjukdomar. Man konstaterar att i begreppet BPSD ingår olika symtom "som aggressivitet, psykiska symtom, nedstämdhet, sömnrubbningar, vandringsbeteende och andra tecken på hyperaktivitet"(12).

Begreppets innehåll och relevans – studiegenomgång

Nagels, et al. konstaterade 2005 (13) att patienter med en totalpoäng > 50 i Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) hade högre aktivitetsnivåer (uppmätta med 48 timmars aktigrafi) än patienter med låg total CMAI. Patienter med låga totalpoäng på Mini Mental Test (MMT) (< 20) hade också höga aktivitetsnivåer dagtid jämfört med patienter med högre totalt MMT. Korrelation mellan resultat från aktigrafi och totalt CMAI var måttlig men signifikant (14).

Breda Cullen, et al. (15) undersökte 54 patienter, > 65 år gamla med möjlig AD med avseende på förekomst av (tvångsmässig) upprepning i tal och aktivitet. Man sökte kognitiva samt affektiva skillnader mellan individer med och utan upprepning i beteendet. 87 % i den undersökta gruppen uppvisade upprepning i form av frågor (68,5 %) och påståenden (61,5 %). Upprepade frågor kunde lättast förutsägas utifrån höga totalpoäng på MMT. Kvinnor hade också högre tendens till upprepade frågor. Repetitivt beteende förekom hos individer med längre sjukdomsduration, depressiva symtom och störning i exekutiva funktioner.

Adrienne P, de Jonghe-Rouleau, et al. (16) fann i en tvärsnittsstudie av dementa patienter på 110 vårdhem att 22 % uppvisade självskadande beteende i form av rivning, nypning och dunkande med näven mot olika föremål. Detta var i viss mån korrelerat till mållöst upprepat beteende samt aggression men inte till apati.

I avsikt att studera prevalens, incidens och persistens av BPSD-symtom undersökte Pauline Aalten, et al. (17) 199 dementa patienter med NPI (Neuropsychiatric Inventory) var sjätte månad under två år. Nästan alla (95 %) utvecklade en eller flera neuropsykiatriska symtom, varav affektiva symtom var van-

ligast. Depressionsgraden minskade medan graden av apati och avvikande motorik ökade under uppföljningsperioden. Den kumulativa incidensen var högst för hyperaktivitet och apati. De flesta symtomen var intermittent förekommande även om apati och avvikande motorik visade sig under längre konsekutiva perioder.

Mirakhur, et al. (18) studerade uppkomst av BPSD-symtom hos 435 polikliniska patienter vilka uppfyllde diagnostiska kriterier för AD. Man använde NPI med faktoranalys för att identifiera beteendesyndrom (faktorer). Man identifierade fyra faktorer: "affekt" – depression, dysfori, ångest, irritabilitet/labilitet och agitation/aggression; "fysiskt beteende" faktor – apati, avvikande motorik, sömnstörning och aptit/ätstörning; "psykos" faktor – vanföreställningar och hallucinationer; "hypomani" faktor – avhämning och upprymdhet/eufori.

Jaе-Min Kim, et al. (19) jämförde BPSD hos dels 99 patienter med AD dels 36 patienter med VaD. BPSD visade sig vara svårare hos patienter med VaD. BPSD hos AD-patienter visade sig korrelera mera till kognitiv och ADL-mässig funktionsnedsättning. Man drog slutsatsen att det kan bli nödvändigt med olika behandling av BPSD hos individer med de två olika typer av demens.

Yasutaka Toyota, et al. (20) jämförde BPSD hos patienter med tidig respektive sen debut av AD. Det fanns inga skillnader i kognitivt fungerande respektive demensgrad mellan de båda grupperna. Man fann färre BPSD-symtom hos patienter med tidig debut av Alzheimer.

Testad, et al. (21) studerade prevalens och agitationsskorrelat hos 211 (71 % kvinnor i SD-ålder 85,5) individer intagna på fyra norska vårdhem. Man använde FAST- samt CMAI-skallorna. Man fann demens hos 167 (79 %) av de undersökta, som visade sig ha åtminstone ett symtom på CMAI i veckan i 75,4 %. Sex symtom visade sig hos 20 % av de dementa minst en gång i veckan. Elva symtom inkluderande fysiskt aggressivt beteende fann man hos mindre än 5 % av de boende dementa. Agitation korrelerade till svårare demensgrad men inte till ålder och kön. Man drog en slutsats att trots att agitation var vanligt förekommande hos den undersökta populationen hade den lägre förekomst än i andra geografiska områden.

Sebastian Engelborghs, et al. (22) startade en prospektiv studie för att undersöka förekomst av olika BPSD-symtom hos individer med olika demensdiagnoser – i studien ingick 205 patienter med Alzheimer's Disease (AD), 29 patienter med Frontotemporal Demens (FTD), 39 patienter med Blandad Demens (MXD) och 23 patienter med Lewy Body demens (DLB). Alla patienter undersöktes med Middelheim Frontality Score (MFS), Behave-AD, CMAI och Cornell Scale for Depression in Dementia. I baslinjedata noterade man att mer än 80 % av AD- och MXD-patienter uppvisade stort motoriskt beteende

Tabell I. Finkel, 1998 (26).

Symtom	Rapporterad frekvens
<i>Perception</i>	
Vanföreställningar	20–73 %
Misidentifikation	23–50 %
Hallucination	15–49 %
<i>Affekter</i>	
Depression	upp till 80 %
Mani	3–15 %
<i>Personlighet</i>	
Personlighetsförändring	upp till 90 %
Beteendesymtom	upp till 50 %
Aggression/fientlighet	upp till 20 %

och aggressivitet. Dessutom noterades att Behave-AD systematiskt underskattade förekomsten av BPSD hos FTD-patienter medan MFS visade hög sensitivitet för frontala symtom. Hallucinationer skilde patienter med DLB från andra demenser. Hög prevalens av disinhibition (65 %) hos patienter med DLB visade på frontalobsengagemang. 70 % av FTD-patienter visade apati vilket var dubbelt så många som patienter med andra demensformer. Således konstaterade man att apati var ett frekvent symtom hos dementa oavsett etiologin.

En studie av prevalens av BPSD på vårdhem med hjälp av Behave-AD genomfördes av Henry Brodaty, et al. (23). Man studerade relation mellan BPSD och vårdhems- och demografiska variabler samt demens- och dygnsrytmsvariabler. Man fann att över 90 % av de boende uppvisade åtminstone ett symtom på stort beteende. Vidare fann man störd motorik och aggression hos 82 % av den undersökta populationen. 60 % av de dementa hade psykos och 42 % uppvisade tecken på depression. Yngre dementa med diagnostiserad psykos och sämre fungerande skattades till högre grad av BPSD liksom boende på större vårdhem.

Man drog slutsatsen att beteendestörningar är allestädes närvarande på olika vårdhem samt att de förekommer ofta tillsammans med psykos och/eller depression.

BPSD och dess negativa inverkan på (anhöriga) vårdare har blivit föremål för ett antal studier.

Wendy Neil, et al. (24) utvecklade självskattningsformulär för vårdare – the Behavioural and Psychologic Symptoms Questionnaire (BPSQ) där förutom skattning av neuropsykiatriska symtom hos de dementa, skattades även stress hos vårdaren.

BPSQ gavs till vårdare till 30 dementa med antingen AD eller VaD. Resultaten jämfördes med intervju-skattning medelst NPI. Man fann BPSD hos 96,2 % av patienterna.

Det fanns stark korrelation ($p < 0,001$) mellan BPSQ och NPI-intervjun med hänsyn till frekvens och svårighetsgrad hos de rapporterade symtomen.

Dock har stress hos vårdaren underrapporterats i den initiala intervjun.

Sammanfattningsvis uppträder BPSD antingen under specifika perioder av demenssjukdomen eller ökar i takt med demensprogressen. Vandrande och agitation har visat sig vara de mest ihållande BPSD under en två års period (25).

Redan i en tidigare översikt konstaterade Läkemedelsverket (27) att ”de sekundära symtomen vid demens uttrycker patientens upplevelse av och reaktioner på sin hjärnsjukdom. Dessa symtom har samband med funktionen i bättre bevarade hjärnområden och färgas dessutom av vilket hjärnskadesyndrom som föreligger”.

Det faktum att BPSD-symtomatologin över lång tid och från många olika länder, beskrivits på ungefär likartat sätt talar för att begreppet har en hög grad av validitet och att det i liten grad påverkas av transkulturella skillnader.

Referenser

1. Jean-Étienne Dominique Esquirol. Des Maladies Mentales, Considérées sous les Rapports Médical, Hygiénique, et Médico-légal. Published 1838.
2. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM IV. Washington, APA, 1994.
3. Cohen-Mansfield, et al. 1989.
4. Cohen-Mansfield. 1996.
5. Reisberg, et al, 1996.
6. Cummings, et al. 1994.
7. Tariot, et al. 1995.
8. Tariot, 1996.
9. International Psychogeriatric Association (IPA), Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD).
10. Finkel & Burns, 1999.
11. Jeste & Finkel, 2000.
12. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Demenssjukdomar, 2006.
13. Nagels, et al. 2005.
14. Nagels G, Engelborghs S, Vloeberghs E, et al. Actigraphic measurement of agitated behaviour in dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:388–93.
15. Cullen B, Coen RF, Lynch CA, et al. Repetitive behaviour in Alzheimer's disease; description, correlates and functions. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20:686–93.

16. de Jonghe-Rouleau AP, Pot AM, de Jonghe JF. Self-injurious behaviour in nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:651–7.
17. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part 1: findings from two year longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:523–30.
18. Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1035–9.
19. Jae-Min Kim, et al. Differences in the behavioural and psychological symptoms between Alzheimer's Disease and vascular dementia: are the different pharmacologic treatment strategies justifiable? *Human Psychopharmacology: clinical and experimental* 2002;18(3):215–20.
20. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:896–901.
21. Testad I, Aasland AM, Aarsland D. Prevalence and correlates of disruptive behavior in patients in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;2:916–21.
22. Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1028–37.
23. Brodaty H, Draper B, Saab D, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:504–12.
24. Neil W, Bowie P. Carer burden in dementia – assessing the impact of behavioural and psychological symptoms via self-report questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;23:60–4.
25. Devanand, et al. 1997.
26. Finkel, 1998.
27. Information från Läkemedelsverket 1994;5(nr 3).

Vårdinsatser vid BPSD – förhållningssätt och behandling

Mona Kihlgren, Kirsti Skovdahl

Bakgrund

Från att tidigare ha ansett demens som ett sjukdomsförlopp mot en ofrånkomlig progress och nedbrytning av personligheten har senare ett psykosocialt perspektiv kompletterat den biomedicinska modellen (1). Det har lett till en förändrad syn där en äldre med demens behandlas som en unik person (2,3). En genomgång av aktuell litteratur visar att det finns en självkänsla hos individen som är bevarad, som uttrycks och används även i avancerade stadier av sjukdomen (4,5). Adekvata känslomässiga reaktioner som glädje, sorg och förvåning har påvisats sent i sjukdomsförloppet (6) liksom förmåga att motta och sända känslomässiga signaler även efter att språket förlorats (7).

Den psykosociala och fysiska miljöns betydelse

Beteendeförändringar, BPSD, har tolkats som symptom på hjärnskada, eller tecken på somatiska tillstånd som påverkar hjärnans funktion, till exempel infektioner, dehydrering, hypoglukemi, hypo- och hyperthyreos (8). Forskning har dock visat att BPSD kan variera med vårdares agerande, till exempel orealistiska eller höga förväntningar och krav, maktkamper, inte avpassade och motsägande handlingar, aggressiva och förödmjukande reaktioner, okunskap om patienters behov och önskemål (2). Det kan därför också vara ett uttryck för personens sätt att förmedla sig med sin omgivning. BPSD har även visat sig vara uttryck för oupptäckt och obehandlad smärta i samband med obstipation, urinretention och fraktur samt kronisk smärta på grund av exempelvis artrit (8). Fysisk och verbal aggressivitet kan också vara uttryck för överträdelser av den privata sfären (9), vara uttryck för ångest för att upplösas eller bli övergiven (8) och vandring kan vara uttryck för hemlängtan (10).

Eftersom demenssjukdom medför en ökad risk att drabbas av desorientering, förvirring och oro kan personerna få svårigheter att hitta i den egna omgivningen samt hamna i farliga situationer. Den psykosociala och fysiska miljöns utformning, om den är förebyggande och stödjande eller det motsatta, anses påverka BPSD (10–16). Beteendet kan bland annat förstås som en reaktion på höga ljud, stora rum med flera vårdplatser, brist på meningsfulla aktiviteter, oväntade förändringar av rutiner och möten med nya vårdare (17). Lawton (18,19) har utvecklat en modell som ser människans beteende som ett resultat av individens kompetens i relation till de krav som ställs i den fysiska och psykosociala miljö han eller hon vistas. Vårdarens kompetens om vilka krav som kan ställas på den enskilde individen är en förutsättning för att denne ska leva i en trygg och balanserad tillvaro (19). Att uppleva sig vara ”hemma” beskrivs som en upplevelse av trygghet, frihet och ordning (10). Den demenssjuke befinner sig i en fragmentarisk tillvaro och får svårt att uppleva mening och sammanhang (20,21). Hallberg (22) har visat att så kallade ”störande dementa” på institution lever i en social isolering och att vården kan vara direkt förvirrande för dem. Resultatet blir ofta visad aggressivitet, oro och ångest (23) och konflikter uppstår med andra boende och personal (22,24). Det kaos som uppstår kan leda till rädsla, ångslighet eller upplevelser av hot (25).

Personcentrerat förhållningssätt

Att vårda personer med demenssjukdom och BPSD förknippas ofta med ett personcentrerat förhållningssätt där målet är att bevara individens personlighet trots att de kognitiva förmågorna försämras (1–4).

Den begränsade förmågan hos den sjuke att uppfatta vad som görs och sägs, gör det exempelvis nödvändigt att ge henne/honom tid i samtalet (26). Det innebär för vårdaren att vänta med att handla tills patienten (möjligen) har tagit emot den information som givits, att begränsa vad som ska meddelas och att ta en sak i taget. Det innebär att fråga en sak i sänder för att inte förvirra, att vara tydlig i tilltalet, vara en förebild och använda sitt eget kroppsspråk. Små enkla handlingar blir viktiga och kan vara helt avgörande för den sjuke i dennes vardag. Stunder av psykisk klarhet hos den sjuke är kliniskt välkänt och har påvisats av forskare framför allt när patienten upplevt en nära relation utan krav och själv har fått initiera samtalsämnet (27). Det finns ett flertal studier som visar kunskapens betydelse inom demensvården och att det är en samlad kompetens, inte enbart faktakunskap, som är av betydelse. Kunskap kring vårdtagarens personlighet, livshistoria och sjukdomsprogression i kombination med att kunna tolka den nuvarande situationen är viktiga för att kunna tolka och förstå personen och därmed kunna anpassa omvårdnaden utifrån dennes behov och önskemål (28–30). Personal inom demensvården kan dock uppleva beteendet hos vårdtagare som svåra att tolka, förstå och hantera. Studier indikerar att det inte är primärt beteendet i sig som orsakar svårigheter och påfrestning utan snarare det faktum att det är svårt att tolka och förstå (15). Personalen efterfrågar utbildning, systematisk handledning och stöd genom möjlighet till samarbete med andra professioner (31).

Under senare år har ett antal specifika omvårdnadsinterventioner använts som komplement till ett grundläggande mänskligt bemötande av personer med demenssjukdom. Syftet är att ge ökat välbefinnande, uppnå lugn och ro eller som ett redskap för en förbättrad kommunikation. En litteraturgenomgång av behandling vid BPSD visar att samtliga riktlinjer vid BPSD (från 67 vetenskapliga artiklar) betonar att initiala interventioner bör vara icke-farmakologiska (32). Generellt betyder det att börja med en anpassning av omgivande miljö och bemötande. Vidare anses att en optimal behandling av BPSD inkluderar icke-farmakologisk ansats och en medicinering utifrån påvisad effekt, mot de symtom som svarar an mot dessa farmaka. För att öka kunskapen om vårdvetenskapliga insatser vid BPSD har systematiska elektroniska sökningar genomförts i relevanta databaser för vård och omsorg, och redovisas nedan.

Metod

Sökstrategi

Den föreliggande kunskapsöversikten om icke-farmakologisk behandling vid BPSD har genomförts med stöd av systematiska elektroniska sökningar i databaserna Cochrane, Cinahl, Medline, Pubmed, Ahmed och PsychInfo. I den primära sökningen användes

följande sökord: *dementia, BPSD, non-pharmacol, complementary method, intervention, method, nurs, car*. För att fånga mer riktade metoder/insatser söktes även på de olika symtom som ingår i begreppet BPSD i kombination med de metoder som identifierades i samband med SBU-rapporten om demenssjukdom (2). Sökningarna begränsades till år 2000 och framåt, då så ny kunskap som möjligt eftersträvades. Då lagstiftningen kring komplementära eller icke-farmakologiska metoder kan skilja sig utifrån ett internationellt perspektiv har studierna avgränsats till insatser som är möjliga att tillämpa i ett nordiskt perspektiv.

Urval och bedömning

Eftersom översikten syftar till att ge en bedömning av kunskapsläget gällande icke-farmakologisk behandling i samband med BPSD eftersöktes särskilt kunskapsöversikter, reviewartiklar och randomiserade, kontrollerade studier (RCT), kvasi-experimentella studier, samt kontrollerade interventionsstudier inom vård- och omsorgsområdet. Kvalitativa studier med annan design, Till exempel deskriptiva studier om upplevelser av värdet av insatser utifrån vårdarens och/eller närståendes perspektiv har inte inkluderats, förutom ett fåtal svenska avhandlingar. Inte heller fallstudier och single subject-studier har tagits med trots att stora sample inom området är ovanliga. Samtliga titlar och abstracts som identifierades vid sökningarna granskades. De studier som verkade överensstämma med inklusionskriterierna lästes i sin helhet och granskades.

Kunskapsöversikter och reviewartiklar bedömdes med stöd av *Cochrane Collaboration handbook for reviewers* för bedömning av kunskapsöversikter (33). Om kunskapsöversikterna ansågs vara av god kvalitet skulle en evidensgradering göras. Primärstudiernas kvalitet bedömdes utifrån extern och intern validitet. Utfall och effekter i denna översikt omfattar de resultat som på något sätt mäter/beskriver påverkan på BPSD.

Resultat

Interventioner mot ropbeteende

En reviewartikel (34) som bygger på en kritisk granskning av 53 vetenskapliga studier visar betydelsen av att i första hand tolka och förstå bakomliggande orsaker till rop-/skrikbeteendet. Skrik eller rop kan vara ett uttryck för smärta, psykisk sjukdom, över- eller understimulering eller en krävande personlighet. Litteraturgenomgången visar att forskningsområdet är dåligt uppmärksammat och att det saknas specifika studier om interventioner i samband med ropbeteenden. Sensorisk stimulering som till exempel vårdarsång, musik, gungstolsrörelser, beröring/massage samt interventioner som ljusterapi, reminiscens och validation kan ge positiv påverkan. Det är dock svårt att utvärdera om resultatet är en effekt av interventio-

nen i sig eller ökad uppmärksamhet från vårdpersonal. Eftersom litteraturgenomgången visar bristande evidens när det gäller icke-farmakologiska metoder för att förebygga och lindra ropbeteende behövs ytterligare forskning inom området för att säkra slutsatser ska kunna dras (34).

Interventioner mot vandringsbeteenden

En systematisk kunskapsöversikt i Cochrane (35) anger att det inte är möjligt att identifiera icke-farmakologiska interventioner för vandringsbeteende. De bakomliggande orsakerna kan vara många och ibland svåra att förstå, varför entydig teoretisk definition eller konsensus saknas. De vanligaste metoderna är per idag ”prova och fela” vilket kan leda till frustrationer för alla berörda. Ytterligare tre översikter fokuserar främst på att förebygga eller förhindra beteendet (36–38): Närstående och vårdpersonal ansåg att musikgrupper, promenader och träning i grupp, distraktion med meningsfulla och säkra aktiviteter kan vara acceptabla strategier. Däremot ansåg de att användandet av fysiska begränsningsåtgärder var negativa och inte acceptabla (36). Promenader under en och en halv timma efter middagen, tre dagar i veckan, visade signifikant mindre aggressiva utbrott de dagar som promenaden ägde rum och anekdotiska rapporter visade minskad benägenhet att vandra. Deltagande i utomhusaktiviteter under två timmar fem dagar i veckan minskade inte i vandringsdagtid men däremot en signifikant minskning nattetid. Vid uppföljning hade däremot vandringsdagtid ökat nattetid. En kombination av att sätta namn och bild på de boendes dörrar, vandringsområden och gruppaktiviteter tre gånger i veckan minskade inte benägenheten att gå in i andras rum. Interaktion mellan de boende ökade medan sovande på dagtid och vandringsområden minskade (37). Fysisk träning reducerade vandringsdagtid och gav fysisk och social stimulans, bättre sömn och mindre aggressiva utbrott (38).

Studierna tyder således på att fysisk aktivitet och stimulans dagtid kan leda till mer aktiva vårdtagare på dagen och bättre sömn på natten. Forskningsområdet är dock dåligt uppmärksammat och behovet av randomiserade, kontrollerade studier är stort.

IT-stöd för att förhindra fysiska begränsningar vid vandringsbeteenden eller rastlöshet

En avhandling inom området där elektronisk övervakning (ljud- och ljusalarm) har utvärderats (39) visade minskad benägenhet att lämna boendet och gav ökad rörelsefrihet. Både närstående och professionella vårdare upplevde trygghet eftersom personen med demens kunde lokaliseras snabbare och risken för att bli skadad minskade. De fick också tid över för andra uppgifter. Problemen för närstående var kostnader och tekniska svårigheter medan vårdare upplevde att utrustningen även kunde ge en falsk trygghet då flera ansåg tekniken svår att hantera. Slutsatsen var att IT-stöd i form av passagelarm och rörelsesensorer

kan vara positivt för ökad rörelsefrihet för personer med vandringsbeteenden om stödet är individualiserat och skraddarsytt. Eftersom tillgången på studier inom området är begränsad behövs mer forskning inom området för att säkra slutsatser ska kunna dras.

Multi-sensorisk stimulering (snoezelen)

Multi-sensorisk stimulering (MSS), även kallad snoezelen, syftar till att stimulera de primära sinnen för att åstadkomma avslappning och kunna använda kvarvarande sinnes- och motorisk förmåga. I metoden används ljuseffekter, taktill stimulering, meditativ musik och dofter av avslappnande eterisk olja. Den kliniska användningen har ökat under senare år och är populär i flera europeiska länder då metoden anses ha god effekt. Eftersom olika kombinationer används finns svårigheter att utvärdera och utveckla den kliniska tillämpningen. I en kunskapsammansättning från 2006 (40) utifrån 16 identifierade studier redovisas effekten av snoezelen från två RCT-studier. I en studie inkluderades 136 patienter, som randomiserades till MSS eller till kontrollgrupp, för aktiviteter som krävde både fysisk och psykisk aktivitet, till exempel kortspel och frågesport. Patienterna deltog i åtta 30-minuters sessioner under fyra veckor. Resultaten visade inga signifikanta skillnader mellan grupperna när det gäller förändring av beteende, sinnesstämning och kognition. I den andra studien tillämpades en individuellt anpassad 24-timmars vård med multisensorisk stimulering under tre månader. Några långtidseffekter kunde inte påvisas. Även om effekten av ovanstående studier var tveksam observerade vårdarna kortsiktiga effekter i avslappning, välbefinnande och kommunikation.

Massage och beröring

Massage och beröring har använts inom demensomsorgen dels som en icke-farmakologisk metod och dels som ett komplement till befintlig medicinsk behandling för att förebygga/lindra ångest, oro, agitation, aggressivitet och depression. Det antas även att massage/beröring kan leda till ökad kognitiv förmåga. Kliniska erfarenheter tyder på att beröring/massage kan leda till lugn, ro, välbefinnande och även befrämja positiv kontakt mellan den demenssjuke och närstående eller vårdpersonal (41,42). Två systematiska kunskapsöversikter har identifierats (43,44). Översikterna visar att det finns ett antal studier inom området (n = 34) med begränsad evidens när det gäller effekter av interventioner vid BPSD. Orsaken är att studierna är genomförda på många olika sätt både när det gäller intervention och design. Resultaten tyder på att handmassage kan ge omedelbar effekt eller kortvarig minskning av agitation. Inga biverkningar har rapporterats i några av de identifierade studierna vilket tyder på att riskerna för att använda metoderna kan vara begränsade.

Massage eller beröring kan vara användbara metoder i demensomsorgen för att förebygga BPSD eller

lindra vissa beteenden associerade med BPSD, såsom oro, ångest och rastlöshet. Mer forskning behövs dock för att få säkra data och uppnå evidens inom det aktuella området.

Ljusterapi

Ljusterapi har använts i syfte att hantera sömnsvårigheter, beteendestörningar, sinnessämning och kognitiva störningar i samband med demenssjukdom. Anledningen till att använda ljusterapi för dessa patienter har varit att de tillika med problem med dygnsrytm antas vara mindre exponerade för dagsljus. I en uppdaterad systematisk kunskapsmanställning 2005 (45) identifierades fem studier varav endast tre analyserades närmare på grund av bristande metodologiska redovisningar. Slutligen redovisades en där patienter med svår Alzheimers sjukdom och utagerande beteende randomiserades till tre grupper: Intensivt morgonljus (n = 30) dim-rött morgonljus (n = 31) och intensivt kvällsljus (n = 31). Intensivt morgonljus fördröjde agitationen med drygt 1½ timma. Vårdare bedömde att agitationen minskat efter ljusterapin medan oberoende observatörer bedömde att någon förändring inte skett. Resultaten visade därför bristfällig evidens för ljusterapi som effektiv metod i samband med sömnsvårigheter, beteendestörningar, kognitiva störningar eller påverkan på sinnessämning vid demenssjukdom.

Aromaterapi

Komplementära terapier har blivit vanligare de senaste årtiondena vid en rad hälsoproblem. Den metod som används mest i Storbritannien är aromaterapi, bland annat för att förbättra sömnen och reducera BPSD. En kunskapsöversikt från 2006 (46) omfattade alla försök med väldoftande växter, som lavendel, kamomill, geranium, melissa eller kombinationer, definierade som aromaterapi. Två randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderades för närmare analys men endast en studie (47) med 72 patienter rapporterades. En statistiskt signifikant effekt påvisades till fördel för aromaterapi vad gäller agitation och neuropsykiatriska symtom. Även om metodologiska problem fanns konstaterades metoden ge positiva effekter vid demens efter fyra veckors behandling men fortsatt forskning anses nödvändig.

Reminiscens

Reminiscens syftar till att stimulera fram gamla minnen och reflektioner med stöd av till exempel föremål, fotografier eller musik. Reminiscens är en av de mest populära psykosociala omvårdnadsinterventionerna i demensomsorgen och innebär diskussion eller samtal, enskilt eller i grupp. Kliniska erfarenheter tyder på effekter på sinnessämning, kognitiv förmåga och välbefinnande. En systematisk kunskapsöversikt (48) visar att fyra RCT kunde inkluderas. Resultaten visar statistisk signifikans vid kognitiv förmåga, sin-

nessämning och lägre förekomst av BPSD vid slutet av interventionsperioderna. Anhörigvårdare visade signifikant minskad påfrestning och vårdpersonalen fick signifikant ökad kunskap om individerna. Inga negativa effekter har redovisats. Det finns även studier med annan design inom området men dessa studier visar olika arbetssätt och varierande resultat.

Studierna är genomförda med dålig kvalitet varför det är svårt att dra slutsatser. Dessa osäkra data visar att mer forskning behövs inom området för att säkra slutsatser ska kunna dras.

Validation

Naomi Feils metod (49) för kommunikation grundar sig på empati och målet är bland annat att hjälpa äldre personer med demenssjukdom att återställa självkänslan, minska ångest och förhindra ett "vegeterande" tillbakadragande. Klinisk erfarenhet tyder på att även vårdpersonalen kan gynnas av metoden då den kan förebygga depression och utbrändhet hos dem. En systematisk kunskapsöversikt (50) identifierade tre RCT. Det var det inte möjligt att göra metaanalys eller jämföra resultaten, antingen på grund av för kort studieperiod, påverkan i kontrollgruppen eller att utfallet av bedömningarna inte var acceptabla. Kunskapsöversikten visar dock två signifikanta resultat:

- a) validation vs sedvanlig vård där förekomst av beteendestörningar minskade signifikant ($p = 0,0007$) efter en sexveckorsperiod, och
- b) validation vs social kontakt där variabeln depression (MOSES) visade en signifikant förbättring ($p = 0,04$) efter tolv månader.

I en studie där validation i förening med social kontakt jämfördes med validation i förening med sedvanlig vård fanns inga signifikanta skillnader. Trots att forskning finns är det inte möjligt att dra några slutsatser kring effekter av validation för personer med demenssjukdom. Mer forskning behövs inom området även när det gäller effekter på och betydelse för närstående och vårdpersonal.

Musik och vårdarsång för att lindra/förebygga agitation

I en avhandling där musik använts som omvårdnadsintervention för att förebygga agitation inom äldreboenden har miljön påverkats positivt (51). På en sjukhemsavdelning för personer med demenssjukdom spelades tre typer av middagsmusik; pop, rogivande och musik från 20- och 30-talen. Vardera typen av musik spelades under två veckor. Före och efter musikperioderna fanns perioder utan musik. Utvärdering genom kvalitativa studier visade att patienterna åt mer under musikperioderna. Resultat visar att personalen hade serverat större portioner till patienterna i samband med popmusiken, vilket kan vara en orsak. Skattningarna som utfördes i slutet av respektive period visade att vårdtagarna var mindre irriterade, ångsliga och nedstämda när det spelades

musik än under kontrollperioden. Skillnaderna var statistiskt säkerställda. Det var tydligast när musiken var rogivande.

I ytterligare en avhandling (52) har betydelsen av vårdarsång och bakgrundsmusik för personer med demenssjukdom och deras vårdare studerats. De kvalitativa studierna visade minskning av BPSD i samband med individuellt anpassad musik och sång. Studierna i avhandlingen tyder på att musik och främst vårdarsång kan ha positiv påverkan på både patienter och vårdare.

Mer forskning behövs inom det aktuella området eftersom inga säkra slutsatser kan dras. De föreliggande studierna tyder dock på att musik och sång kan upplevas positivt av personer med demenssjukdom och att vissa former för agitation kan minskas.

Djurterapi

Djurterapin har blivit allt mer populär inom demensomsorgen. Interaktionen människor och djur har visat sig ge lugnande inverkan på människan genom sänkning av blodtryck och ökning av oxytocin och prolaktin (53). Dessa reaktioner anses även kunna överföras i samband med BPSD. Kunskapsöversikten visar det endast finns små studier genomförda inom området och att de är för spretiga för att någon slutsats ska kunna dras. En studie utvärderade exempelvis akvariefiskars betydelse i samband med måltidssituation medan en annan studie utvärderade så kallat robotdjur. Båda studierna visade att vårdtagarna åt mera vid måltiderna. Kunskapsöversikten visar behovet av flera studier inom området innan slutsatser kan dras.

Diskussion

Etisk litteratur visar hur synen på människan färgar beslut och praktiskt handlande. Vårdarens syn på människan relateras till dennes aktuella kunskap om vårdandet och om individen. Relationen mellan patient och vårdare/läkare är helt avgörande för utfallet av mötet. Att resultatet av insatta åtgärder är beroende av en väl fungerande relation gör det också svårt att utvärdera olika vårdinsatser vid demens och vid BPSD. Studier saknas också som kan ge vetenskapliga bevis (evidens), för att riktade utbildningsinsatser till vårdpersonal ger effekt (2).

Genomgången av den forskning som publicerats visar att studierna skiljer sig stort i upplägg och metoder. Det gör att interventioner inom samma område inte kan läggas samman för en slutlig bedömning för vetenskapliga bevis trots många välgjorda undersökningar. Orsaker kan vara att studierna genomförts med endast ett fåtal patienter eller att demensdiagnos eller grad av demens saknas. Individuella interventioner eller en kombination av åtgärder har även använts, som utvärderats utifrån olika utfallskriterier. Dessutom har interventionerna genomförts utan att intaget av läkemedel eller förändringar i den medicinska behandlingen redovisats. Detta innebär att myck-

et få omvårdnadsinsatser kan sägas ha god effekt vid BPSD. Metoder som snoezelen, massage/beröring och viss fysisk aktivitet tyder dock på positiva effekter i form av lugn, ro och avslappning i direkt anslutning till insatsen, men att långtidseffekter kan vara svåra att utvärdera. Det är dessutom svårt att skilja mellan effekter av positiv uppmärksamhet från vårdpersonal och vårdinsatser/icke-farmakologisk behandling.

Generellt kan sägas att mer forskning behövs inom området icke-farmakologiska metoder vid BPSD för att säkerställa evidens. Detta förhindrar dock inte att metoderna kan tillämpas för personer med demenssjukdom i det dagliga arbetet. Det är dock viktigt att metoderna tillämpas kritiskt och med individernas behov och välbefinnande i ständigt fokus.

Referenser

1. Kitwood T. The person comes first. Dementia reconsidered. Buckingham: Open University Press. Milton Keynes 1997.
2. SBU. Demenssjukdomar. En systematisk kunskapsmanställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).
3. Cohen-Mansfield J, Parpura-Gill A, Golander H. (2006/1). Utilizations of Self-identity Roles for Designing Interventions for Persons with Dementia. J of Gerontol Psychol Sci Soc Sci 2006;61(4):202–12.
4. Surr, CA. Preservation of self in people with dementia living in residential care: A socio-biographical approach. Social Science & Medicine 2006;62:1720–30.
5. Kihlgren M, Hallgren A, Norberg A, et al. Disclosure of basic strengths and basic weaknesses in demented patients during morning care. Analysis of video-recordings by means of the Erikson theory of "eight stages of man". International Journal of Aging and Human Development 1996;43(3):219–33.
6. Magai C, Cohen C, Gomberg D, et al. Emotional expression During mid-to late-stage dementia. International Psychogeriatrics 1996;8:383–95.
7. Förstl H, Kutz A. Clinical features of Alzheimer's disease. Europeans Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1999;249:288–90.
8. Eriksson S, Minthon L, Moksnes KM, et al. BPSD i ett nordiskt perspektiv. Beteendestörningar och psykiska symtom vid demenssjukdom. State-of-the-art dokument Janssen-Cilag AB, Västra Förlunda.
9. Ragneskog H, Gerdner L, Josefsson K, et al. Probable reasons for expressed agitation in persons with dementia. Clinical Nursing Research 1998;8(2):189–206.
10. Zingmark K. Experiences related to home in people with Alzheimer's disease. Medical Dissertation. Umeå University, 2000.
11. Hall GR, Buckwalter KC. Progressively lowered stress threshold: A conceptual model of care of adults with Alzheimer's disease. Archives of Psychiatric Nursing 1987;1:399–406.
12. Skovdahl K, Kihlgren AL, Kihlgren M. Dementia and aggressiveness: Video recorded morning care from two different care units. Journal of Clinical Nursing 2004.
13. Kitwood T. Dementia reconsidered. The person comes first. Open University press, Milton Keynes 1997.
14. Ragneskog H. Music and other strategies in the care of agitated individuals with dementia. Medicinsk avhandling, Göteborg Universitet 2001.
15. Skovdahl. Krävande beteenden vid demens – förekomst och olika förhållningssätt. Medicinsk avhandling, Neurotec, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige 2004.
16. Graneheim U. Störande beteende i interaktionen mellan personer med demens och deras vårdare. Medicinsk avhandling. Umeå Universitet 2004.

17. Lawton MP. Assessing the competence of older people. In: Kent D, Kastenbaum R, Sherwood S (eds.) *Research, planning and action for the elderly*. Behavioural Publications, New York 1972.
18. Lawton MP. *Environment and aging*. 2nd edition, Albany Centre 1994.
19. Lawton MP. Quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer and Associated Disorders* 1994;38:138–50.
20. Kihlgren M. Integrity promoting care of demented patients. Medical Dissertation, Umeå University 1992.
21. Holst G. Bridging the gap between a person with dementia and caregivers. A nursing perspective. Medical dissertation. Lund University 2000.
22. Hallberg IR. Vocally disruptive behaviour in severely demented patients in relation to institutional care provided. Medical dissertation. Umeå University 1990.
23. Hallberg IR, Nordmark Å, Edberg AK. The phenomenon of vocal activity in institutionalized severely demented patients identified as vocally disruptive by caregivers. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1993;8:155–64.
24. Norberg A. Perspectives of an institution-based research nurse. *International Psychogeriatrics* 1996;8:459–64.
25. Holden U. Dementia in acute units: aggression. *Nursing Standards* 1994;7(9):37–9.
26. Kihlgren M. Tillit, autonomi och gemenskap – grundstenar för ett positivt möte inom äldreården. Studentlitteratur, Lund 1999.
27. Norman HK. Lucidity in people with severe dementia as a consequence of person-centred care. Medical Dissertation. Umeå University.
28. Hansebo G, Kihlgren M. Patient life stories and current situation a told by carers in nursing home wards. *Clinical Nursing Research* 2000;9:260–79.
29. Hansebo G, Kihlgren M. Nurse' interactions with patients suffering from severe dementia – a difficult balance to facilitate mutual togetherness. *Journal of Clinical Nursing* 2002;11(2):225–36.
30. Skovdahl K, Kihlgren AL, Kihlgren M. Dementia and aggressiveness: stimulated recall interviews with caregivers after video-recorded interactions. *Journal of Clinical Nursing* 2004;13:515–25.
31. Fläckman B, Fagerberg I, Häggström E, et al. Despite shattered expectations a willingness to care for elders remains with education and clinical supervision. *Scand J Caring Sci* 2007;21:379–89.
32. Omelan C. Approach to managing behavioural disturbances in dementia, *Canadian Family Physician* 2006;52:191–9.
33. Centre for Reviews and Dissemination (CRD); Cochrane Collaboration handbook for reviewers, kap 6.
34. Barton S, Findlay D, Blake R. The management of inappropriate vocalisation in dementia: a hierarchical approach. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;20:1180–6.
35. Hermans DG, Htay U Hla, McShane R. Non-pharmacological interventions for wandering of people with dementia in the domestic setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
36. Dewing J. Wandering into the future: reconceptualizing wandering 'A natural good thing'. *International Journal of Older People Nursing* 2006;1:239–49.
37. Siders C, Nelson A, Brown LM, et al. Evidence for implementing non-pharmacological interventions for wandering. *Rehabilitation Nursing* 2004;29(6):195–206.
38. Robinson L, Hutchings D, Corner L, et al. (2006) A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use. *Health Technology Assessment* 2006;10:26,iii,ix–108.
39. Engström M. A caregiver perspective on incorporating IT support into dementia care. Doctoral dissertation. Uppsala Universitet, Uppsala: Universitetsstryckeriet 2006.
40. Chung JCC, Lai CKY. *Snoezelen for dementia*. The Cochrane Library 2008, Issue 1.
41. Ardeby S, Krusebrant Å, Rahm K. *Tactile massage*. Taktill Utbildning AB, Örebro 1996.
42. Birkestad, G. *Beröring i vård och omsorg – en teoretisk sammanfattning*. Ofeidur förlag, Solna 2003.
43. Viggo Hansen N, Jørgensen T, Örtenblad L. *Massage and touch for dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.
44. Kihlgren M, Krusebrant Å, Skovdahl K. *Mjuk massage vid demenssjukdom*. Alert rapport, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2002.
45. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, et al. *Light Therapy for Managing Sleep, Behaviour and Mood Disturbances in Dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 2.
46. Thorgrimsen L, Spector A, Wiles, et al. *Aroma therapy for dementia*. The Cochrane Library 2008, Issue 1.
47. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. *Aromatherapy as a safe an effective treatment for the management of agitation in severe dementia: The results of a double-blind placebo-controlled trial with Melissa*. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(7):553–8.
48. Woods B, Spector A, Jones C, et al. *Reminiscence therapy for dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, Issue 2.
49. Naomi Feil, Validation. *The Feil Method How to help Disoriented Old-Old*. Edward Feil Production, USA, 1992.
50. Neal M, Barton Wright P. *Validation therapy for dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003, Issue 3.
51. Ragneskog H. *Music and other strategies in the care of agitated individuals with dementia*. Doctoral thesis from Göteborg University, Institute of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Mölndal, Sverige 2001.
52. Götell E. *Singing, background music and music-events in the communication between persons with dementia and their caregivers*. Medicinsk avhandling, Neurotec, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige 2003.
53. Filan SL, Llewellyn-Jones RH (2006). *Animal-assisted therapy for dementia: a review of the literature*. *International Psychogeriatrics* 2006;18(4):597–611.

Antipsykotiska läkemedel vid behandling av BPSD

Lena Kilander

Fram till början av 2000-talet har antipsykotiska läkemedel (neuroleptika) varit huvudbehandling av beteendemässiga och psykiska symtom vid demens (BPSD). Användningen av traditionella antipsykotika, som domineras av dopaminblockad, har alltmer ersatts av de nya, atypiska antipsykotika på grund av de senares gynnsammare biverkningsprofil, framför allt avseende extrapyramidala störningar. Behandlingskrävande BPSD är vanligt framför allt vid avancerad demens. En kartläggning av äldre personer med dosexpedition boende på sjukhem visade att 26 % hade antipsykotisk medicinering (1). På demensboenden var användningen så hög som 38 %, varav risperidon utgjorde 63 % och haloperidol 14 %. Man konkluderade att prevalensen av antipsykotikanvändning var dubbelt så hög som den uppskattade prevalensen av psykotiska symtom. I förhållande till den stora förskrivningen finns sammanfattningsvis en tunn dokumentation beträffande preparatets effekt på målsymtomen jämfört med placebo. En sökning i MedLine till och med 080403 gjordes för samtliga antipsykotiska läkemedel registrerade i Sverige, med preparatnamnet "and dementia", vilken gav följande träffar redovisade som totala antalet referenser respektive med sökningen begränsad till 'randomized controlled trial' (RCT), respektive faktiska originalstudier.

Sökningen gav 0 träffar för paliperidon och klozapin. Efter granskning av samtliga titlar och samtliga relevanta abstracts, identifierades 19 originalrapporter (i några ingår flera preparat) av randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier som inkluderat patienter med demensdiagnos och med BPSD (ej akuta effekter) som primär effektvariabel. Utöver dessa har ett antal systematiska review-artiklar, meta-analyser, post hoc-analyser av ovanstående studier, utsättningsstudier samt några ej placebokontrollerade jämförelser mellan olika antipsykotika gått igenom. Majoriteten av studierna har inkluderat patienter med svår demens, och många har haft samtidig behandling med andra psykotropa läkemedel.

Förekomst, svårighetsgrad och frekvens av BPSD har bedömts genom skalor som skattar olika beteenden och symtom utifrån vårdpersonalens eller anhörigas observationer och tolkningar, se Faktaruta 1. I merparten av studierna ingår också någon typ av helhetsbedömning av patienten avseende förbättring eller försämring jämfört med baseline, som CGI-C (Clinical Global Impression of change).

Traditionella antipsykotiska läkemedel

Av traditionella neuroleptika finns mest dokumentation för haloperidol. I en tidig meta-analys av sju RCTs (n = 252) med flera olika traditionella preparat beskrevs en statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo, utan någon skillnad mellan läkemedlen (2). En systematisk genomgång av fem studier inklusive opublicerade data finns redovisade i en Cochrane-rapport uppdaterad 2002 (3). Man beskrev här en viss effekt av haloperidol mot aggression, men inte mot agitation eller på helhetsintrycket. Biverkningar var mer vanligt förekommande och bortfallet på grund av biverkningar var 2,5 gånger högre bland haloperidolbehandlade patienter. I SBU:s systematiska översikt konstaterades att haloperidol i doser om 1,5 mg/d och högre minskar beteendesyntom, men samtidigt ger extrapyramidala symtom (EPS) och motorisk påverkan. Slutsatserna i en systematisk review av två RCTs och två meta-analyser blev att effekten i bästa fall var relativt låg, och att nyttan inte säkert uppvägde risken för biverkningar (4).

Den aktuella sökningen identifierade fyra randomiserade placebokontrollerade studier. I den första publicerade studien, som pågick under 6 + 6 veckor med crossover-design, undersöktes effekterna av standarddoser (2–3 mg/d) mot låga doser (0,5–0,75mg/d) och placebo (5). Bortfallet var cirka 15 % och lika mellan grupperna. Här var andelen responders enligt BPRS signifikant högre hos patienter som fick hög dos (55–60 %) jämfört med låg dos (25–35 %) och placebo (25–30 %), med störst

Tabell I.

	Alla	'RCT'	Original placebokontrollerad studie
risperidon (Risperdal)	348	34	6
olanzapin (Zyprexa)	220	22	5
quetiapin (Seroquel)	132	11	7
aripiprazol (Abilify)	30	2	2
ziprasidon (Zeldox)	31	2	0
haloperidol (Haldol)	388	35	3
melperone (Buronil)	10	2	0

effekt på psykotiska symtom och agitation. Högdosbehandling gav mer EPS. I en annan studie som också inkluderade hemmaboende patienter med Alzheimers sjukdom (AD) jämfördes haloperidol (medel 1,8 mg/d) med trazodone (ej registrerat i Sverige), icke-farmakologisk behandling (BMT, behavioural management technique) respektive placebo (6). Bortfallet var 40 % under de 16 veckor studien pågick och lika mellan grupperna, och man fann en måttlig reduktion av agitation utan någon skillnad mellan grupperna. ADL-funktioner och kognition försämrades signifikant bland patienterna som fått haloperidol respektive trazodon. En studie som jämförde haloperidol med quetiapin respektive placebo, var också negativ (7). Här var andelen responders 37,6 %, 36,0 % och 28,7 % för respektive quetiapin, haloperidol och placebo, med en hög förekomst av somnolens och EPS i haloperidolgruppen, som också försämrades i ADL-funktion. I en tolvveckorsstudie på 344 sjukhemspatienter förbättrades ungefär hälften av samtliga patienter, utan någon skillnad mellan de tre behandlingsarmarna haloperidol, risperidon och placebo (8). Haloperidolgruppen försämrades mest i kognition mätt med MMSE, och hade högst förekomst av somnolens och EPS. Vid en koreansk icke-placebokontrollerad jämförelse med risperidon var den positiva effekten mindre och EPS mer frekventa för haloperidol (9), medan effekterna av risperidon respektive haloperidol i en kinesisk studie inte skilde sig signifikant (10). En annan studie beskrev en likartad effektstorlek och biverkningsfrekvens för haloperidol och olanzapin (11).

Atypiska antipsykotiska läkemedel

I en amerikansk 36-veckorsstudie randomiserades 421 patienter med AD komplicerad av psykotiska symtom, aggressivitet och/eller agitation, varav 60 % var hemmaboende och MMSE i genomsnitt 15 p, till behandling med risperidon, olanzapin, quetiapin eller placebo (12). Huvudresultatet från denna var att grupperna inte skilde sig åt vad gäller den primära end-pointen, vilken definierades som tid till avbrytande oavsett orsak. 77–85 % av patienterna avbröt i förtid, och mediantid var 7,4 veckor för risperidon, 8,1 veckor för olanzapin, 5,3 veckor för quetiapin och 8,0 veckor för placebo. Vad gäller sekundära end-points var tiden till avbrytande på grund av bristande effekt signifikant längre för patienterna som behandlades med risperidon (26,7 veckor) respektive olanzapin (22,1 veckor) än för quetiapin (9,1 veckor) och placebo (9,0 veckor). Detta balanserades av att en signifikant högre andel patienter fick avbryta på grund av biverkningar: 18 %, 24 % och 16 % för risperidon, olanzapin, quetiapin jämfört med 5 % för placebo. EPS dominerade som biverkan för risperidon och olanzapin, och sedation var vanligast för olanzapin och quetiapin. Andelen responders enligt global skattning skilde sig inte åt mellan grupperna

(21 %–32 %). Nedan sammanfattas övriga relevanta studier för respektive preparat. Dessa finns också beskrivna i ett antal review-artiklar och metaanalyser (5,9,10,13–24).

Risperidon

Två stora studier som jämförde risperidon mot placebo och inkluderade patienter med avancerad AD/vaskulär demens eller blandformer, MMSE i genomsnitt 6,6 p respektive 8,7 p, publicerades –99. I den ena studien påvisades en förbättring hos patienter behandlade med risperidon 1–2 mg/d som var signifikant större än hos placebopatienter (25). Andelen som fick en minst 50-procentig reduktion på BEHAVE-AD efter tolv veckors behandling var 33 % för placebo och 45 % respektive 50 % för risperidon 1–2 mg/dag. Patienter med den högre dosen risperidon fick samtidigt mer biverkningar och avbröt också studien oftare. I den andra studien (8) var andelen responders lika i risperidongruppen (54 %) och placebogruppen (47 %). Man fick en signifikant bättre effekt på några sekundära effektmått för risperidon, men även fler biverkningar. En tredje studie fokuserade på patienter med avancerad demens och aggressivitet, där man kunde visa en måttlig, statistiskt signifikant effekt på aggressivitet (26), och även på psykotiska symtom hos patienter med uttalade sådana (27). Två studier på patienter med mindre avancerad demens (medel MMSE 13–14 p) fann inga skillnader avseende effekten på psykotiska symtom mellan risperidon och placebo (28,29). Genomsnittet i båda grupperna förbättrades signifikant, och biverkningar i form av somnolens och EPS förekom oftare i risperidongrupperna. I Deberdts studie ingick även en olanzapin-arm, se nedan. Vad gäller effekten jämfört med andra preparat, finns förutom Schneiders placebokontrollerade studie ovan ett antal ej placebokontrollerade studier (9,10,30). Sammanfattningsvis sågs där inte någon säker skillnad i effekt mellan preparaten, förutom i en post hoc-analys där risperidon var bättre än haloperidol på en del variabler (31). I en studie jämfördes risperidon med citalopram (32). Här förbättrades båda grupperna med avseende på psykotiska symtom, medan enbart citalopramgruppen förbättrades med avseende på agitation. Bortfallet var stort.

Olanzapin

I den först publicerade studien beskrevs signifikant bättre resultat på det primära effektmåttet – en summering av agitation, aggression och psykotiska symtom – för olanzapin 5–10 mg/d (33). Andelen som fick reducerade symtom på NPI med mer än 50 % var 65,5–57,1 % jämfört med 35,6 % för placebo. Effekten var signifikant redan efter två veckors behandling. Biverkningsmässigt noterades en dosberoende ökning av somnolens och gångsvårigheter, men ingen negativ påverkan på MMSE. Patienterna bodde på sjukhem och hade MMSE 6,7 p i genomsnitt. Dessa resultat

Faktaruta 1.**Skattningsskalor.**

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (50): skattar tolv områden, frekvens 1–4 och svårighetsgrad 1–3: vanföreställningar, hallucinationer, agitation/aggressivitet, depression/dysfori, ångest/oro, apati/likgiltighet, eufori, hämningslöshet, irritabilitet/labilitet, avvikande motoriskt beteende, sömnstörning, aptitstörning. NPI-NH är en version för patienter på sjukhem (51).

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)(52): 29 typer av agiterade beteenden, frekvens 1–7. Kan indelas i aggressivt beteende, fysiskt icke-aggressivt beteende respektive verbalt agiterat beteende, och sammanlagd skattning av verbalt respektive icke-verbalt aggressivt beteende respektive icke-aggressivt beteende.

Behavioural pathology in AD rating scale (BEHAVE-AD) (53): 25 delar fördelade på sju kluster med svårighetsgrad 0–3: paranoida tankar och vanföreställningar, hallucinationer, förändringar i aktivitetsgrad, aggressivitet, symtom vid störd dygnsrytm, affektiva symtom, ångest/oro och fobier. BEHAVE-AD psykoskalan innehåller tolv delar avseende paranoida tankar, vanföreställningar och hallucinationer (54).

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (55,56) skattar 16 områden, med svårighetsgrad 1–7.

kunde ej replikeras i en studie på 625 AD-patienter med mindre avancerad demens (MMSE 13,7 p) (34). Här förbättrades samtliga fem grupper (placebo respektive olanzapin 1–7,5 mg/d) med avseende på symtom enligt NPI-skalan och global skattning. Med enstaka undantag var såväl primära som sekundära effektmått lika mellan grupperna. Andelen drop-outs var lika mellan grupperna, cirka 30 % under tio veckor. En annan studie hade som huvudsyfte att studera effekter på kognition (35). Dessa patienter hade AD utan psykotiska symtom eller agitation med MMSE i genomsnitt 21 p. Efter 26 veckors behandling (40 % respektive 27 % avbrott för olanzapin och placebo), hade olanzapinbehandlade patienter signifikant sämre resultat på såväl kognitiva test som global bedömning (MMSE olanzapin –2,06 p, placebo –0,57 p). Post hoc-analyser av dessa studier kunde påvisa en något större positiv effekt än placebo på ångestsymtom (36); beträffande utvecklingen av psykotiska symtom hos patienter som ej hade sådana vid baseline (37); och en mer uttalad kognitiv försämring av olanzapin hos de patienter med lägst MMSE som ej stod på samtidig behandling med kolinesterashämmare (38). I en studie som jämförde risperdal mot olanzapin och placebo, fann man ingen skillnad mellan grupperna med avseende på psykotiska symtom (28). Olanzapin gav signifikant fler avhopp på grund av biverkningar, och risperidon gav mer EPS. Resultaten från Schneiders jämförande studie av olanzapin, risperidon, quetiapin och placebo är sammanfattade ovan.

Quetiapin

Detta preparat visade alltså inga fördelar och även en högre förekomst av sedation jämfört med placebo i Schneiders studie (12). Det finns ytterligare sex placebokontrollerade studier av quetiapin som med enstaka undantag givit negativa resultat. I en brittisk studie där merparten hade svår demens förbättrades såväl placebo-, rivastigmin- som quetiapin-grupperna

med 4–6,2 p på CMAI efter sex veckor (39). Patienterna som fått quetiapin försämrades markant kognitivt, till skillnad från de övriga. Två israeliska studier på Parkinsons sjukdom med psykotiska symtom med eller utan demens (40), respektive på Alzheimers sjukdom (41), hade relativt stor andel avhopp och inga positiva effekter på BPSD utöver placebo. I en annan studie som inkluderade patienter med Parkinsons sjukdom med demens, Lewy body demens och AD med parkinsonism, sågs inga skillnader gentemot placebo för den primära utfallsvariabeln (42). I en jämförande studie på sjukhemsboende AD-patienter var andelen responders 37,6 % för quetiapin, 36,0 % för haloperidol och 28,7 % för placebo, med avsevärt högre andel somnolens bland de som fått aktiv behandling (7). Quetiapin i högre dos (200 mg/d) gav signifikant bättre resultat på några analyser på patienter med AD/VaD och agitation, men också mer sedation och gångrubbningar (43). Man fann inga skillnader i klinisk effekt eller biverkningar jämfört med risperidon (30).

Aripiprazol

Effekterna av detta preparat har undersökts i två placebokontrollerade studier på AD-patienter med psykotiska symtom, medel MMSE 14,2 p respektive 12,4 p. Den ena studien visade ingen effekt utöver placebo med avseende på primärt effektmått (44), medan den andra påvisade en signifikant förbättring mot placebo i dosen 10 mg/d, men inte för 2–5 mg/d (45). Förekomsten av cerebrovaskulära händelser under denna tioveckorsstudie var 0/121 i placebogruppen, 1/118 i 2 mg-gruppen, 2/122 i 5 mg-gruppen och 4/126 i 10 mg-gruppen.

Sammanfattningsvis visar studierna av atypiska antipsykotika att en stor andel av deltagarna förbättras, och att effekterna av placebo ofta är lika stor som den man får av aktiv behandling.

Effekt av utsättning av neuroleptika

Fyra placebokontrollerade studier har undersökt effekten av utsättning. Vad gäller traditionella anti-psykotika sågs ingen skillnad mellan grupperna med avseende på BPRS och CMAI i en sjukhemsstudie (46). I två andra studier noterades en försämring av symtomen hos de patienter som stått på hög dos läkemedel före utsättning, respektive hos de patienter som hade mest uttalade beteendestörningar vid baseline (47,48). I en nyligen publicerad norsk studie ingick 55 patienter som stod på haloperidol, risperidon respektive olanzapin, varav hälften fick övergå till placebo fyra veckor (49). Vid studieslut var 23 av 27 i interventionsgruppen fortfarande utan antipsykotika, och alla hade förbättrats enligt NPI-skalan.

Referenser

1. Socialstyrelsen, 2002. www.socialstyrelsen.se
2. 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.
3. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002852.
4. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293(5):596–608.
5. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1512–20.
6. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55(9):1271–8.
7. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(9):767–76.
8. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53(5):946–55.
9. Suh GH, Son HG, Ju YS, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:509–16.
10. Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomized comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1156–62.
11. Verhey F, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:1–8.
12. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355(15):1525–38(–06 a).
13. Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75.
14. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 11):11–5.
15. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, et al. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: A pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:497–508(–05 a).
16. SBU. Dementia. Therapeutic interventions. www.sbu.se
17. NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42. 238.
18. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):191–210(–06 b).
19. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003476.
20. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):354–61.
21. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007;52(10):630–46.
22. Katz I, De Deyn PP, Mintzer J, et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:475–84.
23. Rabinovitz J, Katz I, De Deyn P, et al. Treating behavioral and psychological symptoms in patients with psychosis of Alzheimer's disease using risperidone. *Int Psychogeriatr* 2007;19:227–40.
24. Yury CA, Fisher JE. Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. *Psychother Psychosom* 2007;76(4):213–8.
25. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60(2):107–15.
26. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):134–43.
27. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1153–7.
28. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(8):722–30.
29. Mintzer J, Greenspan A, Caers I, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease: results from a prospective clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:280–91.
30. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, et al. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry* 2007;22:395–403.
31. Suh GH, Greenspan AJ, Choi SK. Comparative efficacy of risperidone versus haloperidol on behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:654–60.
32. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(11):942–52.
33. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(10):968–76.
34. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:115–26.

35. Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1020-7.
36. Mintzer J, Faison W, Street JS, et al. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(Suppl 1):71-7.
37. Clark WS, Street JS, Feldman PD, et al. The effect of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34-40.
38. Deberdt WG, Siegal A, Ahl J, et al. Effect of olanzapine on cognition during treatment of behavioural and psychiatric symptoms in patients with dementia: a post-hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;23:364-9.
39. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330(7496):874-9.
40. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007;22:313-8.
41. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007.
42. Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68:1356-63.
43. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res* 2007;4(1):81-93.
44. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):463-7(-05 b).
45. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(11):918-31.
46. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, et al. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1733-40.
47. van Reekum R, Clarke D, Conn D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *Int Psychogeriatr* 2002;14(2):197-210.
48. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):114-9.
49. Ruths S, Straand J, Nygaard HA, et al. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study - The Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008.
50. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
51. Wood S, Cummings HL, Hsu MA, et al. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents: characterization and measurements. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:75-83.
52. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol Med Sci* 1989;4:77-84.
53. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):9-15.
54. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioural pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl 13):301-8.
55. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
56. Beller SA, Overall JF: The brief psychiatric rating scale in geropsychiatric research, II: representative profile patterns. *J Gerontol* 1984;39:194-200.

Aktuella biverkningar av neuroleptika att beakta vid behandling av äldre patienter med demenssjukdom

Pär Hallberg

Introduktionen av klorpromazin 1954 för behandling av schizofreni var en milstolpe inom psykiatri (1). De efterföljande 20 åren bevitnade introduktionen av minst 40 liknande läkemedel på världsmarknaden och som tillsammans utgjorde den klass av neuroleptika som vi nu kallar "klassiska". Alla klassiska neuroleptika har en liknande verkningsmekanism och kan anses ha likvärdig effektivitet (2). De två mest bekymmersamma biverkningarna är extrapyramidala biverkningar och tardiva dyskinesier. De tidigare inträffar hos omkring 75–90 % av behandlade patienter (3), och den årliga incidensen av den senare hos yngre patienter har beräknats till omkring 4–5 % (4); risken ökar med ålder och behandlingstid (5). Tardiva dyskinesier identifierades redan under 1960-talet vara/som irreversibla (6,7). Samtidigt klargjordes att en stor del av sjukdomsprofilen vid schizofreni orsakades av negativa symtom och kognitiva defekter (8), och att klassiska neuroleptika i detta avseende inte hade tillräckligt god effekt. När klozapin återintroducerades 1988 var det det första neuroleptikum som visades vara effektivare än haloperidol och klorpromazin (9). Klozapin uppvisade också en fördelaktig biverkningsprofil med klart mindre risk för extrapyramidala symtom och tardiva dyskinesier. Med dess speciella farmakologiska profil och relativt milda D₂-antagonistiska och relativt uttalade 5-HT₂ antagonistiska aktivitet blev klozapin prototypen för de så kallade atypiska neuroleptika (10). Detta var startskottet för utvecklingen och marknadsföringen av andra atypiska neuroleptika.

Studier har visat att atypiska neuroleptika är behäftade med betydligt mindre risk för extrapyramidala biverkningar och tardiva dyskinesier än klassiska neuroleptika (2,4,6,10,11). Risperidon ger exempelvis avsevärt färre extrapyramidala biverkningar jämfört med haloperidol (12,13,14). Under senare år har emellertid studier visat att atypiska neuroleptika är förknippade med andra typer av biverkningar, även om många av dessa möjligen gäller även för klassiska neuroleptika. De biverkningar som speciellt förknippas med atypiska neuroleptika diskuteras i denna sammanställning.

Cerebrovaskulära händelser och mortalitet

Risperidon är det enda neuroleptikum som idag är godkänt för behandling av vissa symtom vid BPSD. Effekt har i kliniska prövningar visats på uttalade psykotiska symtom och aggressivitet. Läkemedlet var tidigare godkänt för behandling av ospecifika oros-

tillstånd hos patienter med demens. Detta ändrades emellertid sedan en metaanalys av sex kliniska studier av åtta till tolv veckors duration genomförd under år 2005 visat en ökad risk för cerebrovaskulära händelser (stroke och TIA) bland patienter > 65 år med demens som behandlades med detta läkemedel, jämfört med placebo (15). Cerebrovaskulära händelser (allvarliga och icke allvarliga sammantagna) inträffade hos 3,3 % (33/989) av patienter behandlade med risperidon. Motsvarande inträffade hos 1,2 % (8/693) av patienter som erhöll placebo (Tabell I). Relativ risk (95 % konfidensintervall) var 2,96 (1,33–7,45). Mortaliteten bland de som erhöll risperidon var 4,0 % (n = 40) och bland placebobehandlade 3,1 % (n = 22), vilket inte var signifikant förhöjt (16). Den genomsnittliga åldern hos patienterna i de utförda studierna var 85 år. Den godkända indikationen för behandling med risperidon ändrades därför till uttalade psykotiska symtom och aggressivitet hos patienter med demens och hos vilka sådana störningar kan leda till patientlidande, potentiell fara för patienten eller risk för självskada.

En mycket snarlik ökad risk av cerebrovaskulära händelser har också setts i randomiserade, kliniska prövningar för olanzapin (Zyprexa) (17,18), samt aripiprazol (Abilify) (19), två andra atypiska neuroleptika för vilka även en ökad mortalitet noterades. Beträffande olanzapin studerades 1 178 patienter (medelålder 78 år) som randomiserades till olanzapin och 478 till placebo i en metaanalys av fem kliniska prövningar (20). Mortaliteten efter sex till tio veckors behandling var 3,5 % jämfört med 1,5 % efter placebobehandling. Man kunde i dessa studier inte se någon dos- eller tidsberoende effekt. Incidensen av cerebrovaskulära händelser var för olanzapin 1,3 % (n = 15) och för placebo 0,4 % (n = 2). En liknande metaanalys av tre kliniska prövningar för aripiprazol (medelålder 84 år) visade på en mortalitet efter tio veckors behandling på 3,5 % för aripiprazol medan den var 1,7 % för placebo. Incidens av cerebrovaskulära händelser var 1,3 % (8/595) för aripiprazol jämfört med 0,6 % (2/343) för placebo. En metaanalys av 15 randomiserade, kontrollerade prövningar av aripiprazol, risperidon, olanzapin och quetiapin under tio till tolv veckor noterade en mortalitet i behandlingsgruppen på 118/3,353 patienter jämfört med 40/1,757 för placebo, vilket var signifikant högre (OR = 1,54, 95 % konfidensintervall 1,06–2,23) (21). Förekomsten av cerebrovaskulära händelser var 63/3,373 jämfört med 16/1,728, vilket också var signifikant förhöjt (OR = 2,13, 95 % konfidensintervall 1,20–3,75) (22). Riskerna var likartade för alla

Tabell I. Cerebrovaskulära händelser och mortalitet i meta-analyser av tre atypiska neuroleptika vid behandling av BPSD.

	Risperidon		Olanzapin		Aripiprazol	
	Risperidon n = 989	Placebo n = 693	Olanzapin n = 1178	Placebo n = 478	Aripiprazol n = 595	Placebo n = 343
Cerebrovaskulära händelser	3,3 %	1,2 %	1,3 %	0,4 %	1,3 %	0,6 %
Mortalitet	4,0 %	3,1 %	3,5 %	1,5 %	3,5 %	1,7 %

fyra läkemedlen, vilket talar för att det rör sig om en klasseffekt. Dödsorsakerna varierade, men var huvudsakligen kardiovaskulära (exempelvis hjärtsvikt och plötslig död) samt infektiösa (exempelvis pneumoni). Efterföljande farmakoepidemiologiska studier som undersökt risken för cerebrovaskulära händelser tyder också på att det inte föreligger några större skillnader mellan olika atypiska neuroleptika (23), och det förefaller som om det inte heller föreligger någon skillnad för klassiska neuroleptika (23,24,25), även om studiebilderna är heterogena (26,27,28). En ökad risk för cerebrovaskulära händelser vid behandling av äldre generellt sett, inte endast vid behandling av äldre med demens, går inte heller att helt utesluta (24,29). I praktiska termer är uppföljning av behandlingen viktig, och patientens tillstånd bör regelbundet utvärderas, liksom behovet av fortsatt medicinering.

I en nyligen genomförd retrospektiv kohortstudie studerades 20 682 individer med demens i eget boende samt 20 559 individer med demens i äldreboende (30). Alla individer var 66 år eller äldre. Efter matchning genom propensity-score studerades förekomsten av allvarliga biverkningar av neuroleptika som uppkom 30 dagar efter insättning. Jämfört med de som inte erhöll behandling med neuroleptika uppvisade de individer som förskrevs antingen ett atypiskt eller klassiskt neuroleptikum en högre totalmortalitet; bland patienter i eget boende 2,7 % hos de som erhöll atypiska neuroleptika, 4,6 % hos de som erhöll klassiska neuroleptika, och 1,2 % hos de som inte erhöll något neuroleptikum. Mönstret var likartat hos patienter i äldreboende. Risken för allvarliga biverkningar bland patienter i eget boende var sammantaget 3,2 gånger vanligare hos de som erhöll atypiska neuroleptika (95 % konfidensintervall, 2,77–3,68), och 3,8 gånger vanligare hos de som erhöll klassiska neuroleptika (3,8 gånger vanligare (95 % konfidensintervall, 3,31–4,39)), med liknande risk bland patienter i äldreboende.

Det är av värde att notera att den ökade risken för cerebrovaskulära händelser tycks gälla icke-hemorragiska sådana. Sedan tidigare är det känt att atypiska neuroleptika kan ha en tendens att bidra till ökad risk för djup venös trombosbildning (31,32), vilket möjligen gäller även klassiska neuroleptika (33–38). Mekanismen bakom detta är okänd, men flera spekulationer finns; stimulering av trombocyttaggregation möjligen via hyperprolaktinemi, ökade nivåer av kardioprotektiva lipoproteiner, eller venös stas associerad med sedering (33,39).

Metabola rubbningar

Alla neuroleptika, men främst atypiska sådana, tycks på olika sätt ha en viss metabol påverkan (40). Skillnaden i benägenhet att framkalla metabola rubbningar mellan klassiska och atypiska neuroleptika beror sannolikt på skillnader i verkningsprofil (41). Metabola biverkningar inkluderar viktökning, försämrat blodsockerläge och ibland utveckling av diabetes mellitus, samt förhöjda blodfetter (40).

De flesta atypiska och klassiska neuroleptika har associerats med viktökning (1,40), men det finns skillnader mellan olika substanser. Klozapin, olanzapin och thioridazin förefaller vara högst benägna till detta, medan sertindol, quetiapin och risperidon intar ett mellanläge och ziprasidon, aripiprazol, flufenazin och haloperidol förefaller vara minst benägna att inducera viktökning (42–48). Klozapin sågs i en femårig naturalistisk studie av 82 patienter i vissa fall öka kroppsvikten > 40 % (49). Beträffande olanzapin kan viktuppgången vid en dosering på 15 mg/dag uppgå till > 10 kg under det första året (50). Mekanismen bakom viktökningen är oklar, men det har spekulerats att graden av H₁-receptorantagonism (ökad aptit och minskad mättnadskänsla) kan spela roll (51). Det finns i dagsläget inga markörer som kan förutsäga vilka patienter som löper risk att utveckla betydelsefull viktökning.

Neuroleptika kan också påverka blodfettsnivåerna (47). Även här förefaller klozapin och olanzapin vara förenat med störst påverkan (47,52–54). Klozapin har observerats kunnat öka nivåerna av triglycerider med 41–45 % och i mindre utsträckning kolesterol (49,55–62). Olanzapin har associerats med ökning av både triglycerider och kolesterol; en femfaldig ökning av risken att utveckla hyperlipidemi jämfört med ingen neuroleptikabehandling har observerats, liksom en trefaldigt ökad risk jämfört med klassiska neuroleptika (52,63,64). Beträffande quetiapin är effekten på blodfetter motsägelsefull (62,65,66). Risperidon, aripiprazol och ziprasidon förefaller ha liten eller ingen effekt på blodfettsnivåerna (47,67,68). Beträffande klassiska neuroleptika har höjning av i huvudsak triglyceridnivåer men även totalkolesterol noterats i tidiga, okontrollerade studier för klorpromazin och andra fentiaziner (69–73).

Rapporter om diabetes mellitus och försämrad glukoskontroll hos tidigare välinställda diabetespatienter, inkluderande ketoacidosis och hyperosmolärt syndrom med i sällsynta fall dödlig utgång, har förekommit ef-

ter behandling med huvudsakligen atypiska neuroleptika (40,49,74–78). Dessa rapporter härrör vanligen från patienter med schizofreni, vilka anses ha en ökad risk för typ 2-diabetes (40,47). Evidensläget är bäst för klozapin och olanzapin (47), medan aripiprazol och ziprasidon förefaller ha föga effekt på blodsockernivåerna (79,80). I den redan ovan nämnda studien av 82 klozapinbehandlade patienter som följdes över fem år diagnostiserades 37 % med diabetes mellitus typ II och 72 % av dessa insattes på insulinbehandling eller per oral behandling med antidiabetika (49). Effekten är inte uppenbart dosberoende och är som regel reversibel vid utsättning (1,81). Mekanismen är oklar, men bidragande är sannolikt en samtidig läkemedelsassocierad viktuppgång (40,47). Andra förklaringar som har diskuterats är insulinresistens som indirekt eller direkt biverkan av läkemedlen (40,47). Koncentrationsberoende hyperinsulinemi har observerats hos 30–70 % hos patienter som behandlats med klozapin och olanzapin (82–85). Denna effekt noterades i en studie inte hos de patienter som erhöll perfenazin eller zuklopentixol (82). In vitro har klozapin och olanzapin visats öka insulinsekretionen från betaceller från pankreas, medan klassiska neuroleptika inte hade denna effekt (86,87). Riskfaktorer inkluderar, liksom i befolkningen som helhet, hög ålder, hereditet för typ 2-diabetes, övervikt, rökning och fysisk inaktivitet (40).

I dagsläget saknas stora kontrollerade studier som har undersökt risken för effekt av neuroleptika på glukoshomeostas och blodfettstämning (40), och några precisa jämförande riskestimater mellan olika neuroleptika är inte tillgängliga. Teoretiskt kan dessa effekter tänkas påverka risken för kardiovaskulära sjukdomar, men kontrollerade långtidsstudier som undersökt detta saknas.

Kardiella biverkningar

Den första rapporten om plötslig död till följd av kardiell arrytmi vid behandling med neuroleptika publicerades 1963, två år innan begreppet torsade de pointes (TdP) beskrevs (88). Rapporten beskrev två patienter som avled under behandling med thioridazin (numera endast tillgänglig via licensförskrivning) 1 500 och 3 600 mg/dag, samt 26 fall av T-vågsförändring hos patienter som erhöll doser ned mot 200 mg/dag. Numera anser man att alla neuroleptika har eller kan ha potential att förlänga QT-intervallet och ge upphov till kardiella arrytmier (89). Klart bäst evidens för sådan effekt föreligger för thioridazin som har visats förlänga QT-intervallet med i genomsnitt 30 ms, blockera IKr-kanalen och associerats med många fall av TdP samt en överrisk för plötslig död, även i jämförelse med andra neuroleptika (90–93). Förlängning av QTc-intervallet med > 10 ms brukar anses utgöra grund för klinisk relevans (1). Pimozid, sulpirid och droperidol kan också förlänga QT-intervallet och har associerats med TdP och plötslig död (94,95). Rap-

porter och fallserier av QTc-förlängning, TdP och plötslig död vid terapeutiska doser finns även för haloperidol (96–100). Sertindol har i kliniska prövningar visats dosberoende förlänga QTc-intervallet med i genomsnitt 22 ms. Bland 1 446 patienter som ingick i dessa studier noterades tolv fall av plötslig död (93). Ziprasidon förlänger i måttlig grad QT-intervallet med i genomsnitt 6–10 ms och på, som det förefaller, ett icke-dosberoende sätt. Effekten tycks vara mer uttalad än för haloperidol, olanzapin, quetiapin och risperidon, men lägre än för sertindol och thioridazin (93). Att jämföra den QT-förlängande effekten mellan olika neuroleptika är dock svårt, eftersom korrekt bestämning av QT-intervallet kräver speciella förutsättningar. EKG bör exempelvis registreras vid tidpunkten för förväntad maximal serumkoncentration av läkemedlet i fråga och tolkas av ett centralt laboratorium. Sådana förhållanden är svåra att uppbära i psykiatriska studier, där EKG oftast registrerats på icke-standardiserat sätt. I kliniska prövningar har också rekryterade patienter inte sällan överförts från behandling med ett visst neuroleptikum till studieläkemedlet på så sätt att det ena läkemedlet långsamt dossänks och det andra höjs. Av den anledningen är det svårt att erhålla ett bra utgångs-EKG, och uppskattning av eventuell QT-förlängande effekt är svår att göra (93,101,102).

Den hittills bäst genomförda jämförande studien av den QT-förlängande effekten av neuroleptika är en studie som genomfördes i samråd med den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (102). I denna studie randomiserades 164 patienter till behandling med sex olika neuroleptika. Dessförinnan fasades föregående medicinering ut under en sjudagarsperiod, efter vilket patienterna erhöll placebo under fem dagar och EKG registrerades. För varje neuroleptikum med undantag för thioridazin gavs patienterna den högsta godkända doseringen, och EKG registrerades vid tidpunkten för förväntad maximal serumkoncentration. I denna studie sågs förlängning av QTc-intervallet vid terapeutiska doser av thioridazin på 35,6 ms, ziprasidon på 20,3 ms, quetiapin på 14,5 ms, risperidon på 11,6 ms, haloperidol på 7,1 och olanzapin på 6,8 ms (102).

Data talar således för att skillnader i arrytmogen risk föreligger mellan olika neuroleptika, men inget av dem kan säkert sägas vara fritt från en sådan (93). Faktorer som kan öka risken är hög ålder, QT-förlängning bland släktingar, hypokalemi/hypomagnesemi (som vid diuretikabehandling), känd hjärtsjukdom, bradykardi, kvinnligt kön, samtidigt behandling med andra QT-förlängande läkemedel, samt interaktion med läkemedel som kan hämma nedbrytningen av neuroleptikat i fråga (93).

Patienter med schizofreni har en ökad förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer som tycks vara förknippad med grundsjukdomen (103). Detta förklarar sannolikt tillsammans med neuroleptikabehandling

samt livsstilsfaktorer såsom rökning den ökade kardiovaskulära morbiditet och mortalitet som noterats hos denna patientgrupp jämfört med befolkningen i stort (47,93,104,105).

Referenser

- Abidi S, Bhaskara SM. From chlorpromazine to clozapine-antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma. *Can J Psychiatry* 2003;48(11):749-55.
- Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* 1998;32(3-4):215-28.
- Andersson C, Chakos M, Mailman R, et al. Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21(1):151-79.
- Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):52-6.
- Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):27-32.
- Barnes TR, McPhillips MA. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl 3):49-57.
- Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 3):16-21.
- Keks N, Mazumdar P, Steele K. The new antipsychotics. How much better are they? *Aust Fam Physician* 2000;29(5):445-50.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
- Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10):31-41.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68.
- Frenchman IB, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. *Int Psychogeriatr* 1997;9(4):431-5.
- Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(12):1156-62.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53(5):946-55.
- SPC Risperdal [cited 2007 2 dec]; Available from: www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.asp?NplID=19980529000140&DocTypeID=6
- Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):566-70.
- SPC Zyprexa [cited 2007 2 dec]; Available from: www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.asp?NplID=19960927000089&DocTypeID=6
- Kryzhanovskaya LA, Jeste DV, Young CA, et al. A review of treatment-emergent adverse events during olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):933-45.
- SPC Abilify [cited 2007 2 dec]; Available from: www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.asp?NplID=20040922000065&DocTypeID=6
- Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170(9):1395.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama* 2005;294(15):1934-43.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):191-210.
- Finkel S, Kozma C, Long S, et al. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr* 2005;17(4):617-29.
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1113-5.
- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *Bmj* 2005;330(7489):445.
- Layton D, Harris S, Wilton LV, et al. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol* 2005;19(5):473-82.
- Barak Y, Baruch Y, Mazeh D, et al. Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(4):354-6.
- Percudani M, Barbui C, Fortino I, et al. Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):468-70.
- MHRA. Pharmacovigilance Working Party Public Assessment Report on antipsychotics and cerebrovascular accident, 2006 [cited 2007 November 4]; Available from: www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON019575
- Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Archives of internal medicine* 2008;168(10):1090-6.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8(6):671-7.
- Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355(9210):1155-6.
- Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotic medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:63-6.
- Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2000;356(9225):252.
- Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356(9237):1219-23.
- Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombosis hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychoses. *Nervenarzt* 1959;30(5):224-5.
- Scholz V. Concerning the thromboembolic complications from neuroleptic drugs. *Nervenarzt* 1967;38(4):174-7.
- Thorogood M, Mann J, Murphy M, et al. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21(1):48-52.
- Urban A, Masopust J, Maly R, et al. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuro endocrinology letters* 2007;28(4):518-23.
- Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175(1):1-6.
- Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):369-74.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1686-96.

43. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(6):416–32.
44. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358–63.
45. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 7):22–31.
46. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 2003;62(1–2):77–88.
47. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 4):8–13.
48. Tandon R, Halbreich U. The second-generation ‘atypical’ antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 1):1–7.
49. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975–81.
50. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):45–9.
51. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(3):519–26.
52. Koro CE, Fedder DO, L’Italien GJ, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(11):1021–6.
53. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209–23.
54. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):611–22.
55. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, et al. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: a prospective study. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(5):453–5.
56. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1270–2.
57. Spivak B, Lamschtein C, Talmon Y, et al. The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(2):98–101.
58. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(17):2079–81.
59. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2003;60(1):99–100.
60. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, et al. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003;59(1):49–57.
61. Leonard P, Halley A, Browne S. Prevalence of obesity, lipid and glucose abnormalities in outpatients prescribed clozapine. *Irish medical journal* 2002;95(4):119–20.
62. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):856–65.
63. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):767–70.
64. Sheitman BB, Bird PM, Binz W, et al. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1471–2.
65. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):598–604.
66. Kelly DL, Kreyenbuhl J, Love RC, et al. Six-month review of weight and metabolic parameters in patients receiving clozapine, risperidone, olanzapine, or quetiapine. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1133–4.
67. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64(7):701–23.
68. Ghaeli P, Dufresne RL. Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1099–101.
69. Clark M, Dubowski K, Colmore J. The effect of chlorpromazine on serum cholesterol in chronic schizophrenic patients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1970;11(6):883–9.
70. Clark ML, Huber WK, Sullivan J, et al. Evaluation of loxapine succinate in chronic schizophrenia. *Diseases of the nervous system* 1972;33(12):783–91.
71. Clark ML, Johnson PC. Amenorrhea and elevated level of serum cholesterol produced by a trifluoromethylated phenothiazine (SKF 5354-A). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1960;20:641–6.
72. Clark ML, Ray TS, Paredes A, et al. Chlorpromazine in women with chronic schizophrenia: the effect on cholesterol levels and cholesterol-behavior relationships. *Psychosomatic medicine* 1967;29(6):634–42.
73. Mefferd RB Jr, Labrosse EH, Gawienowski AM, et al. Influence of chlorpromazine on certain biochemical variables of chronic male schizophrenics. *The Journal of nervous and mental disease* 1958;127(2):167–79.
74. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, et al. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997;58(3):108–11.
75. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):778–83.
76. Lindenmayer JP, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1471.
77. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45(7):668–9.
78. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(8):556–7.
79. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS drugs* 2005;19(Suppl 1):1–93.
80. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes & metabolism* 2007;33(3):169–75.
81. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160(2):290–6.
82. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):783–91.
83. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):742–9.
84. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170(2):157–66.
85. Melkersson K, Khan A, Hilding A, et al. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(5):327–32.

86. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses – a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154(2):205–12.
87. Melkersson K. Clozapine and olanzapine, but not conventional antipsychotics, increase insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(2):115–9.
88. Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Its Effect on the Electrocardiogram and a Report of Two Fatalities with Electrocardiographic Abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963;89:546–54.
89. MHRA. Pharmacovigilance Working Party Public Assessment Report on neuroleptics and cardiac safety 2006 [cited 2007 November 4]; Available from: www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON019575
90. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(1):58–64.
91. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000;23(3):215–28.
92. Kobayashi T, Ikeda K, Kumanishi T. Inhibition by various antipsychotic drugs of the G-protein-activated inwardly rectifying K(+) (GIRK) channels expressed in xenopus oocytes. *Br J Pharmacol* 2000;129(8):1716–22.
93. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774–82.
94. Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T, et al. Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):317–24.
95. Lande G, Drouin E, Gauthier C, et al. [Arrhythmogenic effects of sultopride chlorhydrate: clinical and cellular electrophysiological correlation]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11(6):629–35.
96. Fayer SA. Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(6):375–6.
97. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, et al. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990;98(2):482–4.
98. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36(6):541–9.
99. Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991;10(1):59–62.
100. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, et al. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998;81(2):238–40.
101. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):61–9.
102. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(1):62–9.
103. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):10–5.
104. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, et al. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986;143(8):993–7.
105. Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, et al. Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 9):25–9.

Farmakologisk behandling av BPSD, övriga läkemedel

Ingvar Karlsson

Effekt av acetylkolinesterashämmare på BPSD

BPSD har varit primärt utvärderingsmått i studier av donepezil (1). Kognitiva funktioner förbättrades mot placebogruppen men beteendesymtom förbättrades likartat. Effekten av donepezil har analyserats i tre efteranalyser av hopslagna studiematerial och positiva effekter rapporteras av bland annat Erkinjutti och medarbetare (2,3,4). Ingen effekt på beteendesymtom rapporteras av Courtney, et al. och Howard, et al. (5,6). I en annorlunda öppen studie finner Cummings och medarbetare (7) att behandling med donepezil leder till förbättring av framför allt stämningssläge och vanföreställningar. Holmes, et al. (8) studerade donepezil genom att efter en första öppen behandling göra en blind utsättning. Placebogruppen försämrades signifikant.

Effekt av galantamin har studerats av Cummings, et al. (9) som finner effekt av 16 och 24 mg men ej av 8 mg. I data från sammanlagda studiematerial finner bland annat Wilkinson, et al. (10) och Hermann et al. (11) positiva effekter. I en Cochrane-analys finner Birks (12) att beteendesymtom studerats endast i få galantaminstudier men signifikanta skillnader har erhållits.

I en meta-analys av data från tre studier (13) visas positiva effekter på beteendesymtom av rivastigmin. Mahlberg och medarbetare (14) finner effekt av rivastigmin i en studie med inriktning på svår agitation vid Alzheimers sjukdom. I en jämförelse mellan rivastigmin och risperidon på agitation vid Alzheimers sjukdom finner Holmes, et al. (15) större effekt av risperidon efter sex veckors behandling.

Ett stort antal review-artiklar har belyst acetylkolinesterashämmarens effekt på beteendesymtom. Trinh, et al. (16) inkluderar i denna också studier med takrin och metrifonat. Konklusionen är positiv effekt, men av begränsad storlek. Positiv effekt rapporteras också i flera andra studier (17,18,19,20) och i en Cochrane-review (12).

Effekter på beteendesymtom av acetylkolinesterashämmare har således genomgående varit mer osäkra än effekter på kognitiva funktioner.

Effekt av memantin på beteendesymtom vid demens

Memantin har framför allt studerats vid måttlig/svår Alzheimers sjukdom. Winblad, et al. (21) fann effekter på beteendesymtom. I efteranalys av data finner Gauthier, et al. (22) och Wilcock, et al. (23) effekt på

beteendesymtom vid måttlig/svår Alzheimers sjukdom. Van Dyck och medarbetare (24) noterar inga signifikanta effekter av memantin vid 24 veckors behandling på några parametrar, medan effekter funnits vid tolv och 18 veckor.

Tariot, et al. (25) och Cummings, et al. (26) studerade effekt av tillägg av memantin till donepezil hos patienter med måttlig/svår Alzheimers sjukdom och fann signifikanta effekter. I en efteranalys av en studie av tillägg av memantin till behandling med donepezil vid måttlig/svår Alzheimers sjukdom fann van Dyck och medarbetare (24) positiva effekter.

Vid mild/måttlig Alzheimers sjukdom fann Peiskind och medarbetare (27) positiva effekter medan i studien av Porsteinsson, et al. (28) fann man att effekterna inte skilde sig från placebo.

De studier som har undersökt effekt av memantin på beteendesymtom har bedömts i två oberoende meta-analys (29,30). Båda finner positiv effekt men av begränsad storlek. I en Cochrane-analys finner McShane och medarbetare (31) effekt vid måttlig-svår Alzheimers sjukdom men ingen effekt på beteendesymtom vid mild-måttlig sjukdom.

Behandling med antidepressiva av depression vid demens

Antidepressiva har framför allt studerats mot depressionssymtom. En review har gjorts av SBU (32). Vid behandling av depression med antidepressiva har flertalet studier stora placeboeffekter. Många studier visar ingen skillnad mot placebo. Det finns positiva effekter av citalopram i en studie och i två studier med sertraline. Tricykliska antidepressiva har vid demens påtagliga biverkningar med kognitiv reduktion och är olämpliga vid demens. En placebokontrollerad studie med venlafaxin fann ingen skillnad mot placebo (33). Lyketsos, et al. (34) noterar att beteendesymtom minskar vid behandling med sertralin vid depression vid Alzheimers sjukdom.

En meta-analys (35) visar positiva effekter av antidepressiv behandling av depression vid demens OR 2,32 (1,04 till 5,16) (NNT = 5).

Antidepressiva kan leda till maniska/hypomana symtom hos dementa med bipolär benägenhet, orsakad av hjärnskada (36,37). Behandling med antidepressiva kan skapa mani/hypomani med svåra beteendesymtom som följd. Inga studier på detta har genomförts.

Behandling med antidepressiva av beteendesyntom vid demens

Citalopram minskar irritabilitet, emotionell labilitet och rastlöshet vid Alzheimers sjukdom utan depression (38). Olafsson, et al. (39) fann trend i samma riktning med fluvoxamin men antalet inkluderade patienter var litet.

SSRI-preparat har studerats vid beteendesyntom vid demens där Pollock, et al. (40) fann signifikanta effekter av citalopram mot placebo och Lanctot, et al. (41) fann positiva effekter av sertralin mot framför allt aggressivitet. Finkel och medarbetare (42) studerade effekt av sertralin mot beteendesyntom hos patienter med Alzheimers sjukdom som behandlades med donepezil. 60 % på aktiv substans svarade medan placeboavret var 40 %.

Behandling av beteendesyntom vid demens med bensodiazepiner

Ett fåtal äldre studier, men med tveksam metodik, har studerat bensodiazepiner vid demens (20). Vid en jämförelse av akutbehandling med olanzapin, lorazepam och placebo (43) gav olanzapin positiva effekter medan lorazepam gav viss effekt initialt men var inte skilt från placebo efter 24 timmar. Alprazolam skilde sig inte från lågdosbehandling med haloperidol (44). Ancill och medarbetare (45) finner bättre effekt av alprazolam än av lorazepam mot beteendesyntom vid demens. French, et al. (46) rapporterar att alprazolam kan ge upphov till svårt aggressivt beteende. Biverkningarna kan bero på antikolinerga effekter av alprazolam (47). Viss evidens finns för minskning av symtom vid akutbehandling med bensodiazepiner men saknas för långtidsbehandling. Biverkningar är påtagliga vid långtidsbehandling med ökad risk för fall och påverkan på kognitiva funktioner (48).

Behandling med klometiazol vid demens

Trots att klometiazol har använts sedan många år som lugnande medel och som sömnmedel vid demens saknas vetenskapliga studier. Den användning som sker baseras endast på klinisk erfarenhet.

Behandling med pregabalin vid demens

Pregabalin är inregistrerat för behandling av bland annat ångest, som kan vara delsymtom av BPSD. Inga studier har genomförts av personer med demens.

Behandling av beteendesyntom vid demens med antiepileptika

Valproat har prövats vid beteendesyntom vid demens men ingen signifikant effekt ses i flertal studier (20,49,50), medan karbamazepin ger viss effekt

(51,52,53). Utsättning av karbamazepin ledde till återkomst av symtom (54). Effekten av karbamazepin är dock begränsad (20).

Referenser

1. Tariot PN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(12):1590-9.
2. Erkinjuntti T, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9314):1283-90.
3. Burns A, Gauthier S, Perdomo C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(8):806-12.
4. Deberdt WG, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(8):722-30.
5. Courtney C, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363(9427):2105-15.
6. Howard RJ, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357(14): 1382-92.
7. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(7):605-12.
8. Holmes C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(2):214-9.
9. Cummings JL, et al. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):532-8.
10. Wilkinson DG, et al. Galantamine provides broad benefits in patients with advanced moderate Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002;56(7):509-14.
11. Herrmann N, et al. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(6):527-34.
12. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005593.
13. Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2004;26(7):980-90.
14. Mahlberg R, et al. Effects of rivastigmine on actigraphically monitored motor activity in severe agitation related to Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;45(1):19-26.
15. Holmes C, et al. Risperidone and rivastigmine and agitated behaviour in severe Alzheimer's disease: a randomised double blind placebo controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(4):380-1.
16. Trinh NH, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama* 2003;289(2):210-6.
17. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2007;22(9):754-62.
18. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *Jama* 2005;293(5):596-608.
19. Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: focus on early pharmacologic intervention. *Pharmacotherapy* 2007;27(3):399-411.

20. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007;52(10):630–46.
21. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(2):135–46.
22. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(5):459–64.
23. Wilcock GK, et al. Memantine for Agitation/Aggression and Psychosis in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease: A Pooled Analysis of 3 Studies. *J Clin Psychiatry* 2008;1–8.
24. van Dyck CH, et al. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(2):136–43.
25. Tariot PN, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(3):317–24.
26. Cummings JL, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67(1):57–63.
27. Peskind ER, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(8):704–15.
28. Porsteinsson AP, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5(1):83–9.
29. Winblad B, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(1):20–7.
30. Maidment ID, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2008;42(1):32–8.
31. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003154.
32. SBU, *Behandling av depressionssjukdomar* 2004.
33. de Vasconcelos Cunha UG, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(1):36–41.
34. Lyketsos CG, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):737–46.
35. Thompson S, et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007;52(4):248–55.
36. Shulman KI. Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *J Affect Disord* 1997;46(3):175–82.
37. Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 10):5–12.
38. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. a Nordic Multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
39. Olafsson K, et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;85:453–6.
40. Pollock BG, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):460–5.
41. Lanctot KL, et al. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(6):531–41.
42. Finkel SI, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(1):9–18.
43. Meehan KM, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):494–504.
44. Christensen DB, Benfield WR. Alprazolam as an alternative to low-dose haloperidol in older, cognitively impaired nursing facility patients. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(5):620–5.
45. Ancill RJ, et al. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(3):141–6.
46. French AP. Dangerously aggressive behavior as a side effect of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1989;146(2):276.
47. Alvarez FJ, Velasco A, Palomares JL. Blockade of muscarinic, histamine H1 and histamine H2 receptors by antidepressants. *Pharmacology* 1988;37(4):225–31.
48. Glass J, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
49. Lonergan ET, Cameron M, Luxenberg J. Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003945.
50. SBU, *Behandling av demenssjukdoma*. 2008.
51. Cooney C, et al. Carbamazepine use in aggressive behaviour associated with senile dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;11:901–5.
52. Olin JT, et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):400–5.
53. Tariot PN, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):54–61.
54. Tariot PN, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):684–9.