

cerebrovaskulære risikofaktorer vil dog formodentligt også i fremtiden være vigtige komponenter i behandlingen af VaD.

KORRESPONDANCE: Kristian Steen Frederiksen.

E-mail: Kristian.Steen.Frederiksen@regionh.dk

ANTAGET: 21. december 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dementia UK: a report into the prevalence and cost of dementia prepared by the PSSRU at the London School of Economics and the Institute of Psychiatry at King's College London, for the Alzheimer's Society, Alzheimer's Society, 2007.
2. Jellinger K. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment – a critical update. *Front Aging Neurosci* 2013;5:1-19.
3. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. American Psychiatric Association, 1994.
5. WHO's International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. udgave (ICD-10). www.who.int/classifications/icd/en/ (25. okt 2016).
6. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2000;13:58-60.
7. Kim GH, Lee JH, Seo SW et al. Seoul criteria for PiB(-) subcortical vascular dementia based on clinical and MRI variables. *Neurology* 2014;82:1529-35.
8. Chui HC, Mack W, Jackson JE et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000;57:191-6.
9. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205-42.
10. Sachdev P, Kalra R, O'Brien J et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:206-18.
11. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-9.
12. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
13. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke* 2015;17:17-30.
14. Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:29-36.
15. Esiri MM, Joachim C, Sloan C et al. Cerebral subcortical small vessel disease in subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease: a clinicopathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;28:30-5.
16. Jellinger K, Attems J. Neuropathology and general autopsy findings in nondemented aged subjects. *Clin Neuropathol* 2012;31:87-98.
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement* 2011;7:263-9.
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
19. Lee JH, Kim SH, Kim GH et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B. *Neurology* 2011;77:1-8.
20. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. Sundhedsstyrelsen, 2013.

Udredning og behandling af adfærdsforstyrrelser hos demente

Anette Lolk^{1,2} & Kjeld Andersen²

Demens er et syndrom, som kommer til udtryk ved svækkelse af kognitive funktioner. I sygdomsforløbet ses der meget ofte, uanset den tilgrundliggende demenssygdom, en eller flere psykologiske eller psykiatriske symptomer og adfærdsmæssige forstyrrelser. Disse benævnes *behavioural and psychological symptoms of dementia* (BPSD) [1] og omfatter emotionelle symptomer og adfærdsforstyrrelser. I **Tabel 1** angives forekomsten af de hyppigste symptomer baseret på en ny metaanalyse [2]. BPSD kan ses i alle sværhedsgrader af demens, og der er intet sikkert mønster, forstået således at bestemte symptomer ses hyppigere i bestemte sværhedsgrader. Dog er der en tendens til, at der i studier rapporteres om højere forekomst af BPSD, hvor der er undersøgt moderat til moderat-svær sværhedsgrad af demens, end hvor der udelukkende er undersøgt svær sværhedsgrad [3]. Der er desuden en sammenhæng

mellem stigende sygdomslængde og forekomsten af aggression, tab af hæmninger, irriterabilitet, vrangforestillinger, apati og appetitforstyrrelser [2].

Symptomerne i forbindelse med BPSD kan forveksles med delirium [4], og det er derfor nødvendigt at undersøge for somatisk sygdom. Patienter med sværere demens kan have svært ved at give udtryk for symptomer som f.eks. smerter, åndenød eller problemer med afføring eller vandladning. Observationer af patienten og oplysninger om tidligere og nuværende somatiske symptomer fra plejepersonale og pårørende er væsentlige. Patienten skal undersøges somatisk, og der skal foretages parakliniske undersøgelser, foruden at patientens medicin skal gennemgås, da farmaka som steroider, morfika, parkinsonismemidler og blærespasmodika kan give delirium.

Efterhånden som demenssygdommen progredierer,

STATUSARTIKEL

1) Demensklinikken, Odense
 Universitetshospital
 2) Psykiatrisk Afdeling, Odense – universitetsfunktion, Psykiatrien i Region Syddanmark

Ugeskr Læger
 2017;179:V10160740

TABEL 1

Emotionelle forstyrrelser og adfærdforstyrrelser ved demens [2].

Symptom	Prævalens, %
<i>Emotionelt</i>	
Apati	49
Depression	42
Angst	39
Vrangforestillinger	31
Hallucinationer	16
Eufori	7
<i>Adfærd</i>	
Aggression	40
Søvnforstyrrelser	39
Irritabilitet	36
Appetitforstyrrelser	34
Motorisk uro	32
Hæmningsløshed	17

vil patientens funktion i dagligdagen blive reduceret, og hvis de psykosociale forhold ikke ændres tilsvarende, kan der opstå et misforhold mellem, hvad patienten magter, og hvilke krav omgivelserne stiller, hvilket kan medføre, at BPSD-symptomerne forstærkes. Det kan f.eks. dreje sig om en patient, der går i et dagcenter med mange patienter og efterhånden får sværere ved at følge med i, hvad der sker og reagerer med uro. Der er derfor behov for at revurdere behovet for psykosocial støtte i forløbet.

Når man har gennemgået ovenstående overvejelser, sikret sig så rimeligt som muligt, at det ikke drejer sig om delirium, at patienten ikke har smerter, ubehag eller andet, man kan korrigere, eller patientens rammer og krav ikke er uhensigtsmæssige, kan man overveje andre behandlingstiltag.

IKKEFARMAKOLOGISK BEHANDLING

I den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 fremhæves det, at førstevalgsbehandlingen af BPSD er ikkefarmakologisk [5]. Et systematisk review fra 2014 af 33 randomiserede undersøgelser af ikkefarmakologisk behandling viste, at aktivering af patienter, musikterapi, sanseintegration som f.eks. massage og undervisning i kommunikation med demente patienter havde effekt på agitation defineret som upassende verbal eller motorisk aktivitet, inklusive fysisk og verbal aggression og omkringvandren, især i de første seks måneder [6]. Aromaterapi og lysterapi var uden effekt.

Positive begivenheder og forskellige aktiviteter, som har patientens interesse, anvendt enten som enkeltaktiviteter eller i en gruppe en til to gange ugentligt har vist effekt på agitation i fire ud af seks studier [7]. Der er ikke beskrevet specifik effekt på aggression.

Sundhedsstyrelsen har i 2016 iværksat et projekt for målrettet pleje af beboere med demens med deltagelse

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Psykiatriske symptomer og adfærdforstyrrelser ses ofte hos patienter med moderat til svær demens, og mange af symptomerne er fælles med delirium, hvorfor patienten bør undersøges somatisk, og medicinen gennemgås.
- ▶ Ikkefarmakologisk behandling skal prøves først, idet der synes at være effekt af pleje og aktiviteter, der er tilpasset den enkelte patients behov og interesser.
- ▶ Psykofarmaka har ofte en meget begrænset effekt ved psykiatriske symptomer og adfærdforstyrrelser, og specielt for antipsykotika bør behandlingen forsøges seponeret på grund af betydelige bivirkninger og øget risiko for død.

af 4-5 kommuner [8]. Projektet løber til udgangen af 2018. Formålet med projektet er at øge livskvaliteten og reducere forekomsten af BPSD hos plejehjemsbeboere. Derudover forventes det, at forbruget af antipsykotika kan reduceres.

MEDICINSK BEHANDLING

Såfremt patienten er diagnosticeret med enten Alzheimers sygdom eller *Lewy body*-demens, er førstevalg til farmakologisk behandling af BPSD kolinesterasehæmmere og/eller memantin. En metaanalyse af 15 randomiserede kontrollerede undersøgelser omhandlende kolinesterasehæmmere til behandling af BPSD viste en lille, men statistisk signifikant bedring af symptomerne [9]. For memantin blev der ikke påvist sikker statistisk effekt i samme metaanalyse, selvom effektens størrelse var sammenlignelig med kolinesterasehæmmers effekt. Dette skyldtes formentlig, at der indgik otte studier med memantin mod 15 med kolinesterasehæmmere. Post hoc-analyser af kliniske forsøg med memantin har vist reduktion af agitation/aggression og irritabilitet, så en eventuel effekt er endnu ikke sikkert klarlagt [10, 11].

I det følgende gennemgås nogle af de hyppigste symptomer samt mulighederne for farmakologisk behandling.

Depression og angst

Diagnosen depression kan især hos ældre være meget vanskelig af flere grunde: 1) Svækket kognition kan være et fremtrædende tegn og således forveksles med demens, 2) omvendt kan depression tolkes som progression af demens, og man kan således overse en depressiv tilstand hos en dement patient, og 3) symptomer som nedsat koncentration, anhedoni, apati, nedsat fødeindtag og søvnforstyrrelser ses ved både demens og depression.

I en oversigtsartikel har man netop gennemgået antidepressiv medicin til behandling af BPSD hos demente [12]. Flertallet af studierne viste en reduktion af depressive symptomer hos såvel patienter i aktiv behandling som placebobehandlede. Man kan derfor ikke umiddelbart tilskrive symptomlindringen den antidepressive behandling. Generelt må man fraråde behandling med ældre antidepressiva (tricykliske antidepressiva), som ofte har antikolinerge effekter og dermed kan forværre det kognitive funktionsniveau hos demente. Citalopram kan generelt ikke anbefales på grund af mulige kardiale bivirkninger i form af QTc-forlængelse. Den maksimale dosis hos ældre er derfor 20 mg. Hvis det vurderes, at antidepressiv medicin er indiceret, foreslås derfor tablet sertralin (trappes op fra 25 mg morgen til maks. 200 mg morgen) eller tablet mirtazapin (trappes op fra 7,5-15 mg til maks. 45 mg til natten), sidstnævnte anbefales især, hvis søvnforstyrrelser er en del af symptombilledet. Behandlingen skal følges tæt, da risikoen for bivirkninger ikke er negligabel hos ældre patienter, uanset om det drejer sig om demente eller ej [13].

Angst er ofte til stede, enten alene eller som element i en depressiv eller psykotisk tilstand. Angst, der ikke er relateret til en psykotisk tilstand, behandles med sertralin eller mirtazapin som beskrevet ovenfor. Ved akut forværring i angst/uro kan tablet oxazepam 5-7,5 mg 1-3 × dagligt anvendes, men kun kortvarigt. Behandling med oxazepam kan anvendes ved enkeltstående lejligheder, hvor patienten bliver angst. Der foreligger ingen undersøgelser af effekten af benzodiazepiner. Er angst et element i en psykotisk tilstand, behandles den psykotiske tilstand primært, se nedenfor.

Agitation og aggression

Agitation kan vise sig ved verbal eller motorisk hyperaktivitet, hvor patienten kan være omkringvandrende. Aggression kan vise sig som verbal udskælden eller egentlig fysisk aggression, hvor patienten skubber, slår etc. En del aggression er forudsigelig f.eks. i forbindelse med personlig pleje, hvor patienten ikke forstår, hvad der skal ske. Uforudsigelig aggression ses f.eks. i forbindelse med vrangforestillinger, og patienten kan være til fare for andre.

Kolinesterasehæmmere synes ikke at have effekt på agitation og aggression. I post hoc-analyser af memantin synes der at være en vis effekt, men et placebokontrolleret studie af svær agitation viste ingen forskel mellem placebo og memantin [14]. Studier af selektive serotoningoptagelseshæmmere til behandling af agitation og aggression har vist blandede resultater. I et studie reducerede 30 mg citalopram (som er over anbefalet maksimumdosis) signifikant agitation, men en mindre andel af patienterne fik QTc-forlængelse. Der var for få patienter, der fik 20 mg citalopram, til at man

kunne afgøre, om det havde en effekt [15]. To mindre studier af paroxetin til behandling af frontotemporal demens har ikke vist sikker og overbevisende effekt [16]. På grund af risikoen for bivirkninger og interaktioner bør citalopram og paroxetin undgås. En behandling med sertralin kan forsøges, men skal seponeres, hvis der ikke er en klar effekt. Ved fysisk aggression kan det være nødvendigt at behandle med antipsykotika i en periode (se nedenfor).

Psykotiske symptomer

Vrangforestillinger og hallucinationer forekommer ofte i de senere stadier af en demenssygdom bortset fra ved *Lewy body*-demens, hvor specielt visuelle hallucinationer forekommer tidligt. Paranoide forestillinger kan være særligt belastende for de pårørende. Patienten kan have forestillinger om at være blevet bestjålet og f.eks. mene, at ting, der er væk, er stjålet, at hjemmet er invaderet af fremmede, eller at familiemedlemmer er blevet erstattet af fremmede (Capgras syndrom). Sidstnævnte skyldes misidentifikation. Ved svær demens ses vrangerindringer, hvor patienten mener at skulle hjem til sine forældre eller hjem og passe små børn. Der synes at være tale om erindringer, der blandes sammen, og som er tidsmæssigt forskudt.

Mange patienter er ikke forpinte af deres vrangforestillinger eller hallucinationer. Men hvis patienten er svært forpint, f.eks. hvis hallucinationerne er skræmmende, eller en vrangforestilling medfører, at patienten bliver fysisk aggressiv, og ændringer i pleje/omsorg ikke har haft tilstrækkelig effekt, kan farmakoterapi være relevant.

Hvis patienten ikke er i behandling med en kolinesterasehæmmer, bør det være førstevalg. Hos patienter med *Lewy body*-demens er der ofte en effekt på hallucinationer ved behandling med en kolinesterasehæmmer. I en Cochranemetaanalyse fra 2012 fandt man, at risikoen for hallucinationer reduceredes med 36% blandt kolinestraserhæmmerbehandlede i forhold til blandt placebobehandlede, en reduktion, der dog lige netop ikke opnår statistisk signifikans på 5% (p-værdi af analysen er 6%) [17].



Patienter med adfærdsførstyrrelser kan være svært forpinte, selvom de ikke altid kan give udtryk for det!

Atypiske antipsykotika har været hyppigt anvendt i behandling af psykotiske symptomer hos patienter med demens, selvom de ikke er godkendt til denne indikation. Der er øget mortalitet ved behandling af demente patienter med atypiske antipsykotika, hvorfor de kun bør anvendes ved psykotiske symptomer, hvor patienten er svært forpint eller er til fare på grund af de psykotiske symptomer. I en stor, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret undersøgelse af olanzapin, risperidon og quetiapin var der ingen forskel på effekten målt som tid til ophør af behandling [18]. De atypiske antipsykotika har færre bivirkninger ved lave doser end de typiske. Dosis af olanzapin bør ikke overstige 10 mg dagligt, og der skal observeres for bivirkninger (vægtøgning, diabetes, hyperkolesterolemie og sedation). Ved behandling med risperidon bør dosis ikke overstige 1 mg, da der ved højere doser ofte ses ekstrapyramidale bivirkninger. Derudover ses vægtøgning, diabetes mellitus og forhøjet prolaktinniveau. Effekten af quetiapin på psykotiske symptomer er tvivlsom, men quetiapin kan anvendes til patienter med *Lewy body*-demens eller demens ved Parkinsons sygdom.

Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer bør der ved behandlingens start planlægges tidspunkt for evaluering [19]. Det vil f.eks. være efter 2-4 ugers behandling, og der bør siden forsøges en gradvis seponering f.eks. efter tre måneders behandling (5), men en del af patienterne vil få recidiv. I en undersøgelse med 180 patienter, der havde haft effekt af risperidon på psykotiske symptomer eller agitation, blev patienterne randomiseret til at fortsætte med risperidon eller placebo. Efter 16 uger havde 60% af placebo-patienterne recidiv mod 33% af patienterne i risperidonbehandling [20].

Søvnforstyrrelser

Søvnforstyrrelser er hyppige og har ofte flere årsager. Mange aspekter af god søvnhygge kan anvendes til patienter med demens. Der bør være fokus på fysisk aktivitet om dagen, lys i dagtimerne og undgåelse af indtag af koffeinholdige drikke og alkohol om aftenen. Kolinesterasehæmmere bør gives om morgenen, de kan påvirke nattesøvnen og give livlige drømme. Ved samtidig depressive symptomer kan behandling med mirtazapin forsøges. Der kan forsøges behandling med et melatoninpræparat, hvor der ifølge et oversigtsarbejde fra 2015 synes at være en lille effekt på søvnlængden [21]. Der foreligger ikke undersøgelser af effekten af zolpiclon eller zolpidem. Der kan forsøges med behandling i lav dosis i kort tid.

KONKLUSION

BPSD ses hyppigt hos demente patienter. Man bør altid overveje delirium og derfor undersøge patienterne grundigt somatisk og foretage en medicingennemgang. Den initiale behandling bør altid være af ikkefarmako-

logisk karakter i form af ændret psykosocial støtte og pleje. Hos patienter med Alzheimers sygdom eller *Lewy body*-demens er kolinesterasehæmmere og/eller me-
mantin førstevalgsbehandling. Hvis der herefter ikke er tilstrækkelig effekt, kan psykofarmakologisk behandling overvejes. Al behandling bør monitoreres tæt, og især antipsykotisk behandling bør forsøges seponeret.

KORRESPONDANCE: Anette Lolk. E-mail: anette.lolk@rsyd.dk

ANTAGET: 18. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Finkel SI, Costa de Silva J, Cohen G et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996;8(suppl 3):497-500.
2. Zhao QF, Tan L, Wang HF et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:264-71.
3. van der Linde RM, Denning T, Setphan BC et al. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2016;209:366-77.
4. Benjaminsen S. Delirium blandt ældre indlagte patienter er hyppig og har dårlig prognose. *Ugeskr Læger* 2014;176:V01130084.
5. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. Sundhedsstyrelsen, 2013.
6. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436-42.
7. Testad I, Corbett A, Aarasland D et al. The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2014;26:1083-98.
8. Model for målrettet pleje af beboere med demens og BPSD. Sundhedsstyrelsen, 2016. www.sst.dk/da/puljer-og-projekter/2016/maaretet-pleje-af-beboere-med-demens (11. dec 2016).
9. Wang J, Yu JT, Wang HF et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:101-9.
10. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57-63.
11. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA 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;69:341-8.
12. Farina N, Morrell L, Banerjee S. What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016.
13. Coupland C, Dhiman P, Morriss R et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
14. Fox C, Crugel M, Maidment I et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e35185.
15. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91.
16. Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014;29:123-32.
17. Rolinski M, Fox C, Maidment I et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD006504.
18. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
19. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser. Sundhedsstyrelsen, 2014. www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163024 (12. dec 2016).
20. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507.
21. Xu J, Wang LL, Dammer EB et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015;30:439-47.