



Det helsevitenskapelige fakultet

Behandling av atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens (APSD)

Seponering av antipsykotika

Benedikte Johansen

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin MED-3950 Juni 2022

Hovedveileder: Ieva Martinaityte

Biveileder: Ole Kristian Grønli



1. Forord

Menneskeverd og helhetlig, kunnskapsbasert tenking i forhold til sykdom har vært viktig for meg igjennom livet og min inspirasjon til å bli lege. I løpet av studietiden min har jeg valgt å jobbe med eldre i flere ulike kommuner og settinger, og fått varierende erfaring i hvor mye de eldre brukerne og beboerne blir sett, eller har muligheten til å bli sett. Kilden til ønsket om å skrive denne oppgaven har kommet fra disse erfaringene og fra erfaringer med min kjære bestemor som hadde demens på sine siste dager.

Jeg vil takke til min hovedveileder, geriatriker Ieva Martinaityte, som har en sabla god evne til å introdusere en student til evidensbasert kunnskap og praktisk vise hvordan den kan formuleres på et papir. Jeg er evig takknemlig for dette verktøyet du har hjulpet meg å utvikle. En stor takk til min biveileder, alderspsykiater Ole Kristian Grønli, for god veiledning av oppgaven basert på solid fagkunnskap og tidligere erfaring med veiledning. Jeg vil også takke min første veileder, Sigbjørn Rogne, for ydmykt å ha presentert meg for et felt innad i geriatrien som kunne være av interesse for min oppgave, og for å ha bistått med materiale for at jeg selv kunne finne ønsket tema for oppgaven. En takk til universitetsbibliotekar Eirik Reierth som brenner for grundige og presise litteratursøk og som evner å lære det bort. En stor takk må og sendes til en akademisk biokjemiker og stefar, Trond Jørgensen, som ivrig har lest artikler med meg og hjulpet å oppgradere kvaliteten på oppgaven og til min mor som har hjulpet med å få hverdagen til å gå rundt uten at far og datter har måttet lide for mye av mitt fravær. Til sist, men ikke minst, vil jeg takke min kjæreste partner, Rafael Martins, som har vært der for meg hver gang jeg trengte en utblåsning og tatt seg av hjem og barn mens jeg har vært i innspurten. Du er like bra på bortebane som på hjemmebane.



Benedikte Johansen

Tromsø, 01.06.2022

2. Sammendrag

Bakgrunn: For å modifisere APSD ved sykehjem er antipsykotika brukt i stor grad og bruken står ikke i forhold til dokumentasjon av effekt og bivirkingsprofil. Norske retningslinjer anbefaler ikke-farmakologisk behandling som førstevalg ved APSD, og ved behov for antipsykotika-behandling anbefales det å prøveseponere 6-12 uker etter oppstart.

Formål: Å gi en oversikt over publiserte data vedrørende 1) Seponering av antipsykotika brukt for å behandle APSD, og 2) Nytteverdien av ikke-farmakologiske intervensjoner for å få ned forbruket av antipsykotika forskrevet for APSD.

Deltakere: Eldre med varierende grad av demens med APSD som er forskrevet antipsykotika for ≥ 1 måned og som hovedsakelig er sykehjemsbeboere eller innlagte/polikliniske pasienter ved sykehus, de fleste uten tidligere psykiatrisk diagnose.

Material og metode: En systematisk litteraturoversikt ble laget hvor Embase, Medline og PsycINFO ble søkt for tidsperioden 2002-2022. Inklusjonskriterier var «*seponering av antipsykotika hos eldre med demens uten farmakologisk intervensjon*». Publikasjonene er kvalitetsvurdert etter GRADE-tilnærmingen.

Primærutfallet var andelen deltakere hvor antipsykotika var seponert ved studiets slutt, uten forverring av APSD eller gjenopptatt antipsykotika-bruk. Sekundærutfallene var andre parametere som indikerer suksess av behandling av APSD.

Resultater: Det er funnet 6 artikler som inneholdt totalt 14 studier og 2 kasuistikkrapporter om seponering av antipsykotika forskrevet for APSD. Evidensnivået var fra 1a til 5. Seponering av langtidsbruk av antipsykotika ser ut til å kunne gjøres uten at APSD forverres, spesielt ved med mildere APSD. Brå seponering ser ut til å være mulig, men seponeringssymptomer kan forekomme, spesielt hos de som har brukt høyere doser av antipsykotika.

Det er funnet 6 artikler som inneholdt totalt 27 studier om ikke-farmakologiske intervensjoner for å redusere antipsykotika forskrevet for APSD. Evidensgraden varierte fra

1a til 4. Intervensjonene var rettet mot fagfolk og kan hovedsakelig inndeles i 4 undergrupper: utdanningsprogrammer, samarbeid og personalstøtte fra tverrfaglig team, forbedring av medisingjennomganger og multikomponent-intervensjoner. Av disse ser det ut til at utdanningsprogrammer i kombinasjon med legemiddelgjennomgang gir best resultater. Robuste studiedesign og komplekse intervensjoner ser ut til å ha større positiv effekt enn hvilken type intervensjon som var brukt.

Konklusjon: Seponeringsstudiene som har blitt gjort fram til i dag er av begrenset kvalitet, dog peker de mot at seponering av antipsykotika ved APSD ikke forverrer APSD-symptomene og at ikke-farmakologiske intervensjoner kan være effektive. Flere godt designede seponeringsstudier er ønskelig.

3. Forkortelser

APSD = Atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens

NPS = Nevropsykiatriske symptomer

FDA = U. S. Food and Drug administration

9-OH risperidone = 9 hydroksy-risperidon

ICD-10 = International Classification of Diseases, Tenth Revision

SSRI = Serotonin reopptakshemmer

RCT = Randomisert kontrollert studie

CCT = Klinisk kontrollert studie

4. Innholdsfortegnelse

1. FORORD	I
2. SAMMENDRAG	II
3. FORKORTELSER	IV
5. INNLEDNING	1
5.1. FORMÅL	2
6. BAKGRUNN	2
6.1. ELDTREOMSORG I NORGE	3
6.1.1. <i>Utviklingen av sykehjem og geriatri som fagfelt</i>	3
6.1.2. <i>Eldres stemme</i>	4
6.2. ELDTRE OG LEGEMIDLER	4
6.2.1. <i>Polyfarmasi</i>	4
6.2.2. <i>Aldersrelaterte farmakodynamiske og -kinetiske endringer</i>	5
6.2.3. <i>Bivirkninger og interaksjoner</i>	5
6.3. APSD I NORGE I DAG	6
6.3.1. <i>Demens i Norge</i>	6
6.3.2. <i>APSD</i>	6
6.3.3. <i>Forekomst</i>	7
6.3.4. <i>Årsak</i>	7
6.3.5. <i>Symptomspekter</i>	7
6.4. PSYKOFARMAKABEHANDLING VED APSD	8
6.4.1. <i>Endringer i forbruk av antipsykotika ved APSD</i>	8
6.4.2. <i>Dagens antipsykotikabruk ved APSD og behandlingsanbefalinger</i>	10
6.4.3. <i>Seponeringsforsøk av antipsykotika forskrevet for APSD</i>	10
6.4.4. <i>«Mindre er bedre, men fortsatt ikke godt nok» (64)</i>	11
7. MATERIALE OG METODE	11
7.1. LITTERATURKILDER	12
7.2. OPPBYGGING LITTERATURSØK	12
7.3. UTVELGELSE AV ARTIKLER	13
7.4. VURDERING AV DATA	15
8. RESULTATER	16
8.1. PUBLIKASJONER OM SEPONERING AV ANTIPSYKOTIKA FORSKREVET FOR APSD	16
8.1.1. <i>Karakteristikk av inkluderte artikler</i>	16
8.1.2. <i>Suksess av seponering</i>	17

8.1.3.	<i>Hvordan seponering påvirket APSD.....</i>	18
8.1.4.	<i>Hvordan seponering ellers påvirket eldre med demens.....</i>	19
8.2.	PUBLIKASJONER OM IKKE-FARMAKOLOGISKE INTERVENSJONER FOR Å REDUSERE ANTIPSYKOTIKA FORSKREVET FOR APSD	19
8.2.1.	<i>Karakteristikk av inkluderte publikasjoner.....</i>	19
8.2.2.	<i>Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika.....</i>	20
8.2.3.	<i>Hvordan intervensjonene påvirker APSD.....</i>	21
8.2.4.	<i>Hvordan intervensjonene ellers påvirker eldre med demens.....</i>	21
8.2.5.	<i>Hvordan intervensjonene påvirker kostnadene ved sykehjem.....</i>	22
8.3.	TABELLER.....	23
8.3.1.	<i>Tabell 3. Oppsummering av karakteristikk av seponering av antipsykotika forskrevet for APSD</i>	23
8.3.2.	<i>Tabell 4. Oppsummering av karakteristikk og utfall av ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere antipsykotika forskrevet for APSD.....</i>	25
9.	DISKUSJON	28
9.1.	NYTTEVERDIEN AV SEPONERING	28
9.1.1.	<i>Bedrer seponering APSD?.....</i>	28
9.1.2.	<i>Brå versus gradvis seponering.....</i>	28
9.1.3.	<i>Påvirker lav- og høydose antipsykotika-bruk utfallet ved seponeringsforsøk?</i>	29
9.1.4.	<i>Bedrer seponering generelt tilværelsen hos eldre med demens?.....</i>	29
9.2.	NYTTEVERDIEN AV ULIKE IKKE-FARMAKOLOGISKE INTERVENSJONER SIKTET PÅ Å FÅ NED FORBRUK AV ANTIPSYKOTIKA FOR Å BEHANDLE APSD	30
9.2.1.	<i>Andelen deltakere som står på antipsykotika før intervensjonen start.....</i>	30
9.2.2.	<i>Suksessfaktorer i ulike intervensjoner</i>	30
9.2.3.	<i>Er ikke-farmakologiske intervensjoner for å behandle APSD kostnadsbesparende?</i>	32
9.2.4.	<i>Utfordringen med å gjøre forskning på seponering av antipsykotika og ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere upassende antipsykotika forskrevet for APSD</i>	32
9.2.5.	<i>Intervensjoners faktiske bedring av behandling av APSD.....</i>	33
9.3.	STYRKER OG SVAKHETER VED LITTERATURSTUDIET	34
9.4.	VIDERE FORSKNING PÅ INTERVENSJONER SIKTET PÅ Å REDUSERE UPASSENE FORSKRIVNING AV ANTIPSYKOTISKE MEDISINER HOS PERSONER MED DEMENS OG	35
10.	KONKLUSJON	36
11.	REFERANSER	37
12.	VEDLEGG 1.....	46
12.1.	GRADE-EVALUERINGER	46

12.1.1.	<i>Inkluderte publikasjoner om ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å få ned forbruk av antipsykotika forskrevet for APSD</i>	46
12.1.2.	<i>Inkluderte publikasjoner om seponering av antipsykotika brukt for å behandle APSD</i>	52
Tabell 1. Oppbygging av søk i Medline (tilpasset etter behov for PsychINFO).....		13
Tabell 2. Oppbygging av søk i Embase.....		13
7.3.1.	Tabell 3. Oppsummering av karakteristikk av seponering av antipsykotika forskrevet for APSD...	23
7.3.2.	Tabell 4. Oppsummering av karakteristikk og utfall av ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere antipsykotika forskrevet for APSD.....	25
Figur 1. Oversikt over utvelgelse av relevante artikler fra systematisk litteratursøk, samt inkluderte studier fra deres respektive referanselister og fra «grålitteratur»-søk.		15

5. Innledning

I 2021 ble det beregnet at omlag 101 000 lever med demenssykdom i Norge og det er forventet en dobling innen 2050 på grunn av økende antall eldre (1). Innad i helsesektoren er personer med demens en betydelig gruppe, hvor blant annet hele 4 av 5 beboere på sykehjem har demens (2). Atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens (APSD) forekommer hos nesten alle med demens og dette er som regel mer krevende for omsorgspersoner og helsepersonell enn den kognitive og funksjonelle svikten (3). De er også assosiert med forverring av kognitiv evne og tidlig institusjonalisering (4-6). APSD symptomklusteret innebærer ikke-kognitive symptomer, som blant annet forstyrret persepsjon, tankeinnhold, stemningsleie eller oppførsel. De fleste pasienter med demens vil utvikle en eller flere APSD i sitt forløp, og de opptrer som regel fluktuerende i ulike kombinasjonsvarianter og krever derfor individuell tilpasning av behandling. I tillegg vil demens begrense evnen til å uttrykke seg, og sykdomsbildet utspiller seg ulikt fra den yngre befolkningen på grunn av deres kognitive påvirkning og alderdom, noe som vanskeliggjør å fange opp APSD-symptomene. Dette stiller krav til behandlere om god kunnskap for å ivareta behovene til personer med demens. For å modifisere APSD ved sykehjem er antipsykotika brukt i stor grad, og den utstrakte bruken står ikke i forhold til dokumentasjon av effekt og bivirkingsprofil (7). Fra 2004 til 2011 gikk forbruket av antipsykotika i norske sykehjem ned fra 24,1 % til 16,7 %, en robust reduksjon på hele 30 % (8). Totalt forbruk blant eldre hjemmeboende i Norge over 65 år i perioden 2006-18 har også gått ned fra 5,3 % til 3,8 % for kvinner og fra 3,5 % til 2,6 % for menn (9). For videre nedtrapping er det utvilsomt viktig med økt fokus på medikamentbivirkninger og kunnskap om ikke-farmakologiske tiltak for å behandle APSD.

Nye internasjonale retningslinjer foreslår ikke-farmakologiske tiltak som førstevalg, og bruk av antipsykotika kun i korte perioder ved de mest alvorlige former for APSD (10, 11). En internasjonal oversikt fra 2018 som sammenlignet farmakologisk versus ikke-farmakologisk behandling ved APSD konkluderer med at selv om det tidvis har noe bedre effekt å bruke medikamentell behandling, så er ikke det et ønskelig førstevalg, siden det er knyttet til betydelig risiko for bivirkninger (12). Et annet omfattende medisinsk oppslagsverk,

UpToDate, presenterer en oversikt over anbefalt ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling ved APSD (10). De få anbefalte antipsykotika baserer seg på to uavhengig utførte systematiske oversikter som har konkludert med at disse midlene på det meste har beskjeden effekt, og dokumentasjonskvaliteten på studiene befinner seg på bunnen av evidenshierarkiet (GRADE 2C) (13, 14). Dette stemmer overens med norske retningslinjer fra Helsedirektoratet, som også anbefaler ikke-farmakologisk behandling som førstevalg, og ved aggressiv agitasjon eller psykotiske symptomer hvor det anbefales prøveseponering 6-12 uker etter oppstart med antipsykotika (15).

Forskning viser at dagens forbruk av antipsykotika ved APSD er bekymringsverdig med tanke på den lave effektdokumentasjonen og alvorlige bivirkninger (16). Det er og blitt satt som en internasjonal nøkkelprioritering å formilde byrden av unødvendig polyfarmasi eller multipel medisinbruk hos eldre med demens, og siden 2005 har FDA i USA lagt press på å få ned forbruket av antipsykotika ved APSD ved innføring av *black box* advarsler som fraråder bruk av antipsykotika ved demens utenom alvorlige grader av psykose og aggresjon (10, 17). Seponering av antipsykotika har fått økende fokus siste årene, men nylig oppsummering av kunnskapen har vært fraværende.

5.1. Formål

Formålet med dette studiet er å gi en oversikt over publiserte data vedrørende:

- 1) Seponering av antipsykotika brukt for å behandle APSD
- 2) Nytteverdien av ikke-farmakologiske intervensjoner for å få ned forbruk av antipsykotika forskrevet for APSD.

Til slutt er det diskutert hvilke områder som trenger mer oppmerksomhet i den videre forskningen.

Det finnes to typer seponeringsrelaterte studier; rene sep og ser på effekt av intervensjon
Rene sep: generelt lav kvalitet og små studier det er vanskelig å konkludere med sikkerhet, men peker i retning av at seponering ikke fører til forverring av APSD

6. Bakgrunn

6.1. Eldreomsorg i Norge

6.1.1. Utviklingen av sykehjem og geriatri som fagfelt

Til tross for at det å bli eldre er et faktum og et velkjent fenomen, har eldreomsorgen en relativt kort historie i Norge. På 1800-tallet kom forløperen til dagens sykehjem, da de første fattighusene ble etablert og som egentlig minnet mer om anstalter hvor eldre uten omsorgspersoner ble stuet bort i påvente på en bortgang (18). På samme tid var det fortsatt vanlig at familiene tok vare på sine eldre når de trengte ekstra omsorg, så fremt man hadde familie (19). Fra 1870 begynte kommunene å utvikle offentlig eldreomsorg, spesielt ved å bygge pleie- og gamlehjem for de eldre som ikke hadde familie til å ta vare på seg. Siden har omsorgen mer og mer flyttet seg over fra familien til staten og vi ser en tendens til å ønske «intimitet på avstand» mellom aldrende foreldre og deres voksne barn (18, 19). Så den statlige ivaretagelsen av de eldre har hatt en stor utvikling og sammenlignet med internasjonal standard på eldreomsorg skårer Norge godt (20), men fortsatt er den sykehjemsordningen vi har i dag langt fra optimal. Forskning innen norsk eldreomsorg viser stadig til underbemannede sykehjem, hvor det så vidt er tid til å dekke primærbehovene til beboerne (21). Samtidig må det tas hensyn til at det er blitt og forventes å bli flere eldre i Norge på grunn av økt levealder og at den såkalte eldrebølgen har begynt, da baby-boom generasjonen fra 1946-1964 i dag er blitt en eldre-boom (22).

At eldre er en neglisjert gruppe er en gjentakelse i hele helsevesenet (22). Geriatri som egen spesialitet ble først etablert i 1975 (23). I dag er omtrent 50 % av innlagte ved indremedisinske avdelinger over 75 år og minst 25 % av disse har sammensatte helseproblemer med behov for tverrfaglig geriatrik tilnærming (23) På geriatrike avdelinger gjennomføres i dag en bred geriatrik vurdering, også kalt CGA (comprehensive geriatric assessment), definert som en tverrfaglig prosess som både tar for seg diagnostikk og behandling med mål om å identifisere medisinske, psykososiale og funksjonsmessige begrensninger og ressurser hos en skrøpelig gammel pasient for deretter å lage en behandlingsplan for å optimalisere den totale helsesituasjonen (24, 25). Viktigheten av en slik tilnærming til eldre er blitt forsket på og poengtert blant annet i en systematisk oversikt i Cochrane, hvor de konkluderte med at eldre pasienter har større sannsynlighet for å

overleve og forbli hjemmeboende i etterkant av sykehusopphold hvis de mottok CGA ved ankomst på sykehuset (26).

6.1.2. Eldres stemme

Så hvordan kan det ha seg slik at en gruppe i samfunnet som er så stor og med så komplekst sykdomsbilde, har en så fattig fagfelthistorie? En journalist som hadde observert livet på et sykehjem i ett år og skrev etterpå ei dokumentarbok (27). I boka beskrev han en teori praktisert på de eldre og definert i 1961 av sosiologer som «Tilbaketrekningsteorien», som hevder at det å trekke seg tilbake fra tidligere sosiale roller er en normal prosess. «Tilbaketrekningen er genetisk betinget og er en forberedelse til døden» (28). Dette innebærer blant annet at sykehjem blir bygd i utkanter og i lukkede hus for at de eldre ikke skal blande seg med det som skjer blant de yngre generasjonene, som om de eldre skulle ha et behov for å melde seg ut av samfunnet. Tidligere eldregenerasjoner hadde også en holdning som tilsa at man ikke skulle klage. I nyere tid har vi eksempler på at eldre har gått sammen for å bli bedre hørt. Et eksempel på dette var da det politiske Pensjonistpartiet ble etablert i 1985 som en protest mot nedprioriteringen av eldre og at pensjonister ikke ble tatt nok hensyn til i samfunnet (29). I tillegg stiller den kommende eldregenerasjonen høyere krav enn tidligere generasjoner, så vi kan forvente at eldreomsorg vil komme mer i rampelyset enn før.

6.2. Eldre og legemidler

6.2.1. Polyfarmasi

Eldre har en tendens til å bli forskrevet multiple medikamenter, fordi de som regel har flere diagnoser. Legemiddelforskning derimot, er oftest gjennomført med få kombinasjoner av legemidler, uten de sammensatte virkningene og bivirkningene polyfarmasi kan medføre. Definisjonen på polyfarmasi er meget uklar og er alt fra 5 legemidler om dagen til «for mange» legemidler (30). Det vi kan si med sikkerhet er at polyfarmasi er forbundet med både over- og underbehandling, uforutsigbare interaksjonsreaksjoner, samt forventede og uforutsette bivirkninger (30). I dag er det bedre forskning på medikamentell behandling av eldre enn før, men fortsatt er mesteparten gjort på spreke eldre med lite multimorbiditet (30). Samtidig er forskning på interaksjoner mellom ulike medikamenter ofte gjort i

småskala-kombinasjoner. Dette innebærer at eldre med multisykkelighet og dermed mange enkeltstående gode grunner til medisinerer, faller mest utenfor veldokumentert forskning. På en annen side viser ny forskning til den positive effekten eldre har av moderne medisin for forebygging av sykdom, og det finnes mange tilfeller av eldre som er undermedisinert (30). Så det er viktig å kunne vurdere nytte opp mot bivirkninger og det er derfor utviklet egne verktøy for å kunne vurdere effekten av hvert enkelt legemiddel for eldre. Et eksempel i Norge er «START STOPP2», et screeningsverktøy som kan hjelpe å vurdere om forskrivninger er potensielt hensiktsmessige eller uhensiktsmessige hos personer ≥ 65 år (31).

6.2.2. Aldersrelaterte farmakodynamiske og -kinetiske endringer

Andre faktorer som gjør eldre til en sårbar gruppe er at legemiddeleffekten blir mer uforutsigbar grunnet økende aldringsrelaterte, samt interindividuelle farmakodynamiske og farmakokinetiske endringer (30). Blant annet vil eldre kunne lettere få kognitive bivirkninger av legemidler med antikolinerg effekt, grunnet avtakende antall neurotransmittere i hjernen, slik som trisykliske antidepressiver og urininkontinensmidler (30). Et eksempel på aldersrelatert endring av nyrefunksjon er økt plasmakonsentrasjon av risperidon-metabolitten 9-OH risperidon, siden den blir skilt ut saktere hos eldre på grunn av deres reduserte kreatinin clearance og som gjør at plasmakonsentrasjonen forblir høy over lengre tid og kan bidra til bivirkninger (16, 32, 33). Dette kan være grunnen til at det er funnet et signifikant dose-respons-forhold som viser at hos personer med Alzheimer sykdom vil 2 mg risperidon sammenlignet med 1 mg resultere i økte bivirkninger, men ingen bedret effekt, noe som ikke er bevist hos personer med schizofreni (34-37). Hvis eldre i tillegg har andre sykdommer som forekommer hyppig i høy alder og som forsterker fysiologiske aldersforandringer, vil bivirkningene forsterkes ytterligere. Eksempelvis kan aortastenose føre til ytterligere økt blodtrykksfall ved bruk av ACE-hemmere (30).

6.2.3. Bivirkninger og interaksjoner

De fleste bivirkninger hos eldre skyldes legemidlenes kjente effekter og oppstår fordi det ikke er tatt nok hensyn til en aldrende kropp og svekkede homeostatiske mekanismer (30). Både økt følsomhet, saktere metabolisme og utskillelse gjør at eldre lett får forholdsvis for høye doser. Alvorlige og dødelige bivirkninger er ikke uvanlig hos eldre. Forskning

gjennomført ved Akershus sykehus viste at så mange som 18 % av dødsfall ved indremedisinsk avdeling skyldtes medikamentbivirkninger, direkte eller indirekte (38), hos som regel eldre multimorbide pasienter. Antipsykotika var involvert i legemiddelassosierte dødsfall i flere tilfeller. De fleste interaksjoner hos eldre skjer på grunn av farmakodynamikk, ved at det brukes flere legemidler med samme eller motsatt effekt på målorganet (30). Det kan være snakk om legemiddelkombinasjoner som ikke er generelt frarådet, tvert om ofte anbefalt i mange kliniske situasjoner, men som er uheldig med tanke på komorbiditet og svekket organfunksjon. Dette vil si at man må ikke bare vurdere interaksjon mellom legemidler, men også ta høyde for mulige effekter av legemidler ved flere sykdommer og fysiologiske aldersforandringer.

6.3. APSD i Norge i dag

6.3.1. Demens i Norge

Demens defineres av det norske folkehelseinstituttet (FHI) som en fellesbetegnelse på flere hjernesykdommer som medfører kognitiv svikt og andre funksjonstap som gjør at man klarer seg dårligere i dagliglivet (1). I 2020 ble det for første gang estimert på representativt vis hvor mange personer vi har i Norge som lever med demens, og det ble avklart at det er rundt 100 000 personer, et antall som forventes å dobles innen 2050 på grunn av lengre forventet levetid og eldrebølgen(1). Prevalens for demens på sykehjem er omtrent 80 % (2). Det finnes ingen særlig effektive medisiner som bremser eller stopper utviklingen av demens, men medisiner kan potensielt redusere symptomer(1, 39). Demenssykdom utvikler seg progressivt og er dødelig, og personer med demens lever betydelig kortere enn andre i samme aldersgruppe (1).

6.3.2. APSD

Atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer kan oppstå som følge av demenssykdom, og det er blant de mest belastende utfordringene for personer med demens og personer rundt dem (3). APSD er et veldig bredt begrep som er brukt om et symptomcluster som omfatter en rekke enkeltsymptomer som har en tendens til å forekomme sammen, og som er ikke-kognitive (3). Dette innebærer blant annet apati, depresjon, agitasjon, aggresjon, angst, hallusinasjoner, vrangforestillinger, manglende hemning, roping og vandring (3), og symptomclusteret er en del av diagnosesystemet for ICD-10 (40). Allikevel er det lite fokus

på denne delen av demens, selv om dette er blant det omsorgspersoner opplever som mest tyngende (3). Mye trolig fordi APSD er så uklart avgrenset cluster, med mange mulige kombinasjonsvarianter.

6.3.3. Forekomst

Alle med demens opplever APSD minst en gang i løpet av sin sykdom og jo lengre ut i demensforløpet jo større forekomst (3). Ved veldig langtkommen demens går forekomsten ned, noe som sannsynligvis har å gjøre med at det er vanskelig å uttrykke symptomene med så store kognitive og kroppslige svekkelser (3). Det rapporteres at 70 % av alle sykehjemsbeboere har klinisk signifikant APSD (41). Dette estimatet samsvarer godt med at 80 % av sykehjemsbeboere har demens og kommer nok av at sykehjemsbeboere ofte har moderat til alvorlig grad av denne sykdommen. APSD er som regel fluktuerende, men kan også vare i noen år (42). Forskning viser til at den store belastningen fra disse symptomene, både for bruker og pårørende, bidrar til tidlig institusjonalisering og kan påvirke demensforløpet negativt (5, 6).

6.3.4. Årsak

Årsakene til APSD antas å være sammensatt av både biologiske, psykologiske og miljømessige faktorer (3). Innenfor det biologiske har man funnet ut at arv kan ha noe å si. Man kan noen ganger knytte enkeltsymptomer som agitasjon og aggresjon og psykotiske symptomer til genetiske variasjoner på dopamin- og serotoninreseptorer (43). Miljømessige faktorer er vanskeligere å forske på, men i klinikken ser man at det påvirker alvorlighetsgraden, som at å flytte på et møbel, eller en ny beboer, kan føre til økt uro (3). Det er også påpekt at pårørende og helsepersonell som stiller for høye krav eller irriterer seg over den det gjelder kan være med å trigge APSD-syndromet (3).

6.3.5. Symptomspekter

Det er ikke alltid lett å gjenkjenne APSD blant personer med demens, for symptomene manifesterer seg ikke nødvendigvis på samme måte som hos andre og det kan være vanskelig for personen selv å uttrykke seg på grunn av de begrensningene demenssykdommen medfører. Depresjoner er for eksempel ofte av lettere grad enn hos

eldre uten demens og kan uttrykkes mer gjennom aggresjon og tilbaketrekning (44). Synshallusinasjoner kan være vanskelig å skille fra kognitiv desorientering (pasienten opplever ting fra fortiden som om det skjer her og nå) (3). Aggresjon er oftest en angstreaksjon på at personen ikke forstår hvorfor noe skjer, men kan i noen tilfeller skyldes psykose eller depresjon (45).

6.4. Psykofarmakabehandling ved APSD

Psykofarmakabehandling, spesielt med antipsykotiske og antidepressive legemidler, er et spennende felt med mye ny forskning som stiller seg kritisk til dagens tradisjonelle, men fortsatt relativt lite utforskede former for behandling. Blant annet er SSRI-bruk mye kritisert (46), da nylig publisert forskning viser til virkning kun ved moderat til alvorlig depresjon, eventuelt har kun effekt på placebo-nivå (47, 48). Det er imidlertid ikke bare bruken av SSRI som blir kritisert, men også bruken av antipsykotika. Mangelfull effektdokumentasjon, langtidsbivirkninger og det at antipsykotika hevdes å vedlikeholde psykosesyntomer, er blant de mest problematiserte sidene av denne behandlingen (49, 50). Dette har forårsaket at flere pasienter og noen behandlere har blitt interessert i medikamentfri psykiatrisk behandling (49). Det er også problematisert om bruken er mer en form for kjemisk atferdsregulering enn medisinsk behandling i det hele tatt (7)

6.4.1. Endringer i forbruk av antipsykotika ved APSD

På tidlig 70-tallet begynte kvalitets- og sikkerhetsproblemer i sykehjem å vekke oppmerksomheten i vestlige land og overforbruk av antipsykotiske medisiner vakte spesielle bekymringer (51). På noen sykehjem i USA var det nesten halvparten av beboerne som brukte typiske antipsykotika på dette tidspunktet (52). I USA resulterte dette i kartlegging av bruk, og i 87 ble det innført nasjonale tiltak for å få ned antipsykotikabruken som besto i dokumentering av atferdsproblem, utprøving av ikke-farmakologiske intervensjoner og gradvis dosereduksjon etter 6 måneders antipsykotikabruk (53). Tiltaket var assosiert med betydelig nedgang i bruken av typiske antipsykotiske midler og innen 1995 var det bare 16 % av sykehjemsbeboerne som fikk disse medisinene (53). Så ble atypiske antipsykotika introdusert på midten av 90-tallet, vidt promotert som tryggere og med færre bivirkninger enn eldregenerasjons antipsykotika, noe som endret forskrivningsmønsteret av

antipsykotika på nytt (51, 54). En studie ved norske sykehjem speiler dette og viste en stigende trend i antipsykotikabruken mellom 1997-2009 (55). I etterkant viste forskning til både økt dødelighet og cerebrovæskulære bivirkninger ved bruk av disse legemidlene hos eldre med demens (8, 9, 16). Dette bidro blant annet til såkalte «black box» advarsler som ble innført i USA i 2005 som fraråder bruk av antipsykotika ved demens utenom de mest alvorlige formene for aggresjon og psykose, og som ble tatt inn i den norske demensretningslinjen i 2017 (9, 56, 57).

Samme år som «black box» advarslene kom hadde Tidsskrift for Den Norske Legeforening en serie med artikler innenfor sykehjemsmedisin, om blant annet APSD og psykofarmakabruk ved APSD (3, 7). Der kommer det fram at «vi trenger å se på bruken av antipsykotika og legge nye føringer for en tryggere og mer dokumentasjonsbasert behandlingsform». I 2008 tok to av Norges mest profilerte geriater, Engeldal og Selbæk, tak i dette da de gikk igjennom daværende forskning på bivirkninger og uheldige hendelser ved atypiske antipsykotika brukt for å dempe APSD (54). De konkluderte med at selv om det har vært en viss diskrepans mellom funn i metanalyser og annen forskning om økt forekomst av cerebrovæskulære bivirkninger og økt dødelighet, må disse advarslene tas alvorlig (16, 54, 58).

I 2015 ble det publisert i Tidsskrift for Den Norske Legeforening «10 bud for behandling med psykofarmaka» for å ytterligere bidra til sikrere og mer dokumentasjonsbasert bruk av psykofarmaka (59). I Norge ses resultatet av dette med tydelig reduksjon i forbruk fra og med 2009 (8). Fra 2004 til 2011 gikk forbruket av antipsykotika i norske sykehjem ned fra 24,1 % til 16,7 %, en robust reduksjon på hele 30 % (8). Samme reduksjon ser vi på forbruket blant eldre hjemmeboende i Norge over 65 år, hvor det i perioden 2006-18 gikk ned fra 5,3 % til 3,8 % for kvinner og fra 3,5 % til 2,6 % for menn (9). Samme utvikling ses også i USA, hvor forbruket blant langtidsbeboere ved sykehjem lå på 16 % i 2016 (60). Nedgangen i antipsykotikaforbruk fra 2004 til i dag blir sett på som en positiv utvikling i forhold til kunnskapen som kom for over 15 år siden om bivirkningene, de begrensede dokumenterte effektene og den økte dødeligheten. Det vises også til at det tar mange år å implementere vitenskapelig kunnskap i klinisk sykehjemspraksis. For videre nedtrapping er det utvilsomt viktig med økt kunnskap om bivirkninger og ikke-farmakologiske tiltak for å behandle APSD.

6.4.2. Dagens antipsykotikabruk ved APSD og behandlingsanbefalinger

Ved norske sykehjem brukes antipsykotika mest for å lindre symptomer ved APSD (3), spesielt ved affektive symptomer (depressive og angstsymptomer) og hos personer med demens med høyere funksjonsnivå. Sistnevnte kan trolig forklares med at APSD er mer merkbart hos aktive pasienter og fører til mer stress for helsepersonell enn ved sengebundne pasienter (8). Nasjonale faglige retningslinjer anbefaler derfor som førstevalg miljømessige og psykososiale tiltak rettet mot psykotiske symptomer og aggressiv agitasjon hos personer med demens, før eventuelt antipsykotikabehandling vurderes (15). Ved frontotemporal demens, demens med Parkinsons sykdom og Lewy body demens, som er ekstra følsom for bivirkninger, burde generelt antipsykotika ikke tilbys i det hele tatt. Det samme gjelder agitasjon som framstår som formålsløs verbal aktivitet og/eller motorisk uro, men som ikke er aggressiv (15). Hvis antipsykotika først blir startet opp anbefales det å prøveseponere senest etter 6-12 uker (15).

Disse anbefalingene stemmer godt overens med internasjonale retningslinjer, som også foreslår ikke-farmakologiske tiltak som førstevalg, og bruk av antipsykotika kun i korte perioder ved de mest alvorlige former for APSD (10, 11). En internasjonal oversikt fra 2018 som sammenlignet farmakologisk versus ikke-farmakologisk behandling ved APSD, konkluderer med at selv om det tidvis har noe bedre effekt å bruke medikamentell behandling, så er ikke det et ønskelig førstevalg, siden det er knyttet til betydelig risiko for bivirkninger (12). Et annet omfattende medisinsk oppslagsverk, UpToDate, presenterer en oversikt over anbefalt ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling ved APSD (10). De få anbefalte antipsykotiske legemidlene baserer seg på to uavhengig utførte systematiske oversikter som har konkludert med at disse midlene på det meste har beskjeden effekt, og dokumentasjonskvaliteten på studiene befinner seg på bunnen av evidenshierarkiet (GRADE 2C) (13, 14).

6.4.3. Seponeringsforsøk av antipsykotika forskrevet for APSD

Som tidligere nevnt anbefales det å prøveseponere antipsykotika senest etter 6-12 uker ved behandling APSD (15) I en randomisert studie fra 2011 er det anslått at det er gjennomsnittlig 41 dager etter seponering til nevropsykiatriske symptomer gjenoppstår og i

et observasjonsstudie er det observert at 80 % av pasienter er stabile ved 60 dagers oppfølging etter seponering, med marginale gevinster ved 95 og 190 dagers oppfølging (61-63). Basert på dette er det viktig med en oppfølging av denne pasientgruppen på minst 60 dager, tilsvarende ca. 2 måneder. for å unngå at det etter studiens slutt fortsatt er en betydelig andel deltakere som trolig gjenopptar antipsykotikabruk. Likevel er det uklart om seponering av antipsykotika ved APSD er forsvarlig for alle pasientgrupper og om studier som er gjort så langt har bra kvalitet. Derfor er et litteraturstudium for å få oversikt over eksisterende data vedørende seponering og forsøk på å få ned forbruket av antipsykotika uten å bruke farmakologiske tiltak av høy nytte.

6.4.4. «Mindre er bedre, men fortsatt ikke godt nok» (64)

Å få ned antipsykotika-bruken er viktig da det er et tegn på at behandlingssynet av APSD ikke ser på utløsende årsaker til APSD, men heller fokuserer på symptomlindring (64). Men å få ned bruken løser nødvendigvis ikke problemet. Innføringen i USA av å måtte dokumentere antipsykotikabruk har vært indisert til å forskyve problemet over på overforbruk av andre sederende psykofarmaka, samt at innbyggere er diagnostisert med schizofreni for å rettferdiggjøre bruk av antipsykotiske midler (64, 65). Selv om internasjonale og nasjonale retningslinjer anbefaler ikke-farmakologiske intervensjoner som førstelinje ved APSD, er det ikke blitt dokumentert å ha kompensert for nedgangen av antipsykotikabruk (66). Derfor er vinklingen til dette litteraturstudiet (å se på suksessraten av seponering) begrenset til en del av et større problem, og kan føre til at man får et bilde av at behandling av APSD går i riktig retning, mens virkeligheten kan være at problemet har forflyttet seg til andre problematiserte områder innenfor behandling av APSD.

7. Materiale og metode

Dette er et litteraturstudium og det ble gjennomført et systematisk litteratursøk med eksklusjons og inklusjonskriterier, for å kunne gjøre en litteraturevaluering av relevante artikler.

7.1. Litteraturkilder

For å få god dekning av relevant materiale ble tre databaser brukt som hovedkilde, Embase, PsycInfo og Medline. Det ble også gjort enkle søk i «grålitteratur»-databaser (bla. Google Scholar), og en gjennomgang av referanselistene i til de inkluderte artiklene fra det systematiske litteratursøket, for å se om det dukket opp relevant litteratur som søket ikke fanget opp.

7.2. Oppbygging litteratursøk

Oppbygging av litteratursøket ble laget av undertegnede og gjennomgått sammen med veilederne Martinaityte og Grønli. Det ble valgt å lage 3 emnebokser for å dekke problemstillingen best mulig, hvorav søkeordene tilhørende hver boks ble knyttet sammen med «ELLER» (for å finne søkeord som dekker samme emne), før boksene ble knyttet sammen med «OG» (for å finne studier som overlapper de 3 utvalgte emnene), (se tabell 1 og 2). For å finne fram til relevante emneord i databasene ble det gjort en gjennomgang av søkeord i artikler som er skrevet om lignende tema. I tillegg ble det søkt i MeSH-term-lister i Pubmed for å finne synonymmer. Det er også valgt å bruke fritekstsøk for å inkludere litteratur som ikke traff på emneordene. Det første litteratursøket ble laget for MEDLINE og tilpasset etter behov for de andre databasene (tabell 1). I Medline og PsycINFO ble fritekstsøkene begrenset til treff i .mp*. Et relativt bredt søk ble valgt å gjennomføres først for å se om det ga en overkommelig mengde treff til videre bearbeiding. I PsycINFO og Medline ga søkene et overkommelig treff, på under 1000 treff per database, og disse ble derfor beholdt uendret. Tilsvarende søk gjennomført i Embase fikk over 10 000 treff og ble derfor innsnevret ytterligere uten å miste eventuelle relevante treff (tabell 2). Resultatet ble 2500 artikler. Innsnevringen ble gjort ved å begrense ytterligere alle fritekstsøk til kun treff i abstrakt, tittel og key word (.ab,.ti,.kw), i stedet for .mp. I tillegg ble flere søkeord som bidro til høy andel av irrelevante artikler, og som ble ansett som ikke-essensielle, fjernet.

*mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms

Tabell 1. Oppbygging av søk i Medline (tilpasset etter behov for PsychINFO)

Dementia	Medication	Discontinuation
Dementia (M)(f) Frontotemporal dementia (M) Vascular Dementia (M)(f) Multi-Infarct Dementia (M) Secondary Dementia Alcohol related Dementia Alzheimer Disease (M) Lewy body Disease (M)(f) Parkinsons disease dementia Alcoholic Dementia Lewy body dementia Nursing homes (M) Homes for the aged (M) Nursing home resident* Aged, 80 and over (M) BPSD Behavioral and Psychological symptoms in dementia Behavioral and Psychological symptom* Neuropsychiatric symptom* Psychiatric and behavioral symptom* NPS	Psychotropic Drugs (M) Antipsychotic Agents (M) Psychotropic drug* Neuroleptic agent* Neuropsychopharmacology Psychopharmacology (M) Psycho active drug* Olanzapine (M)(f) Quetiapine (M)(f) Pimavanserin Risperidone (M)(f) Clozapine (M)(f) Haloperidol (M)(f) Thioridazine (M)(f) Thiothixene (M)(f) Chlorpromazine (M)(f) Trifluoperazine (M)(f) Acetophenazine	Treatment cessation Discontinuation Withholding treatment (M)(f) Withdrawing treatment Withdrawal Drug tapering (M)(f) Dose reduction Deprescriptions (M) Deprescri*

(M): MeSH-terms (emneord), *: trunkering (søk på samme stammen av et ord), (f): fritekstøk i tillegg til emneordsøk. Alle søkeordene inni en boks ble knyttet sammen med OR. Boksene ble knyttet sammen med AND

Tabell 2. Oppbygging av søk i Embase

Dementia	Medication	Discontinuation
Dementia (M)(f) Frontotemporal dementia (M) Multiinfarct dementia (M) Secondary dementia Alcohol related dementia Alzheimer disease (M) Senile dementia (M) Alcoholic dementia Diffuse lewy body dementia (M) Lewy body dementia Parkinson's disease dementia Nursing home (M) Homes for the aged (M) Nursing home patient (M) BPSD Behavioral and Psychological symptoms in dementia Behavioral and psychological symptom* Neuropsychiatric symptom* Psychiatric and behavioral symptom*	Psychotropic agent (M) Psychotropic drug* Neuroleptic agent (M) Neuropsychopharmacology Psychopharmacology (M) Psycho active drug* Olanzapine (M) Quetiapine (M) Pimavanserin (M) Risperidone (M) Clozapine (M) Haloperidol (M) Thioridazine (M) Thiothixene (M) Chlorpromazine (M) Trifluoperazine (M) Acetophenazine (M)	Treatment cessation Discontinuation Treatment withholding Withdrawing treatment Withdrawal Drug tapering Dose reduction Deprescription (M)(f) Deprescri*

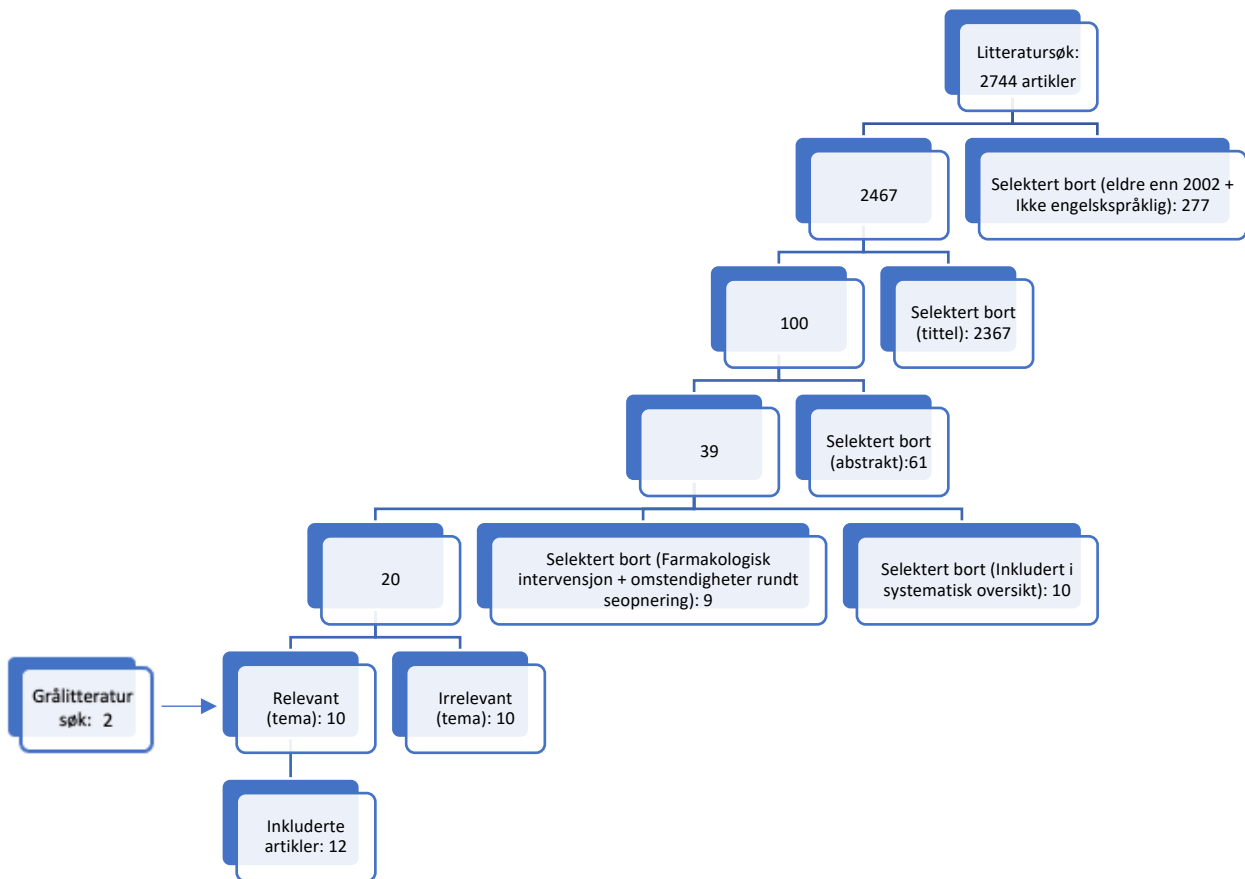
(M): MeSH-terms (emneord), *: trunkering, (f): fritekstøk i tillegg til emneordsøk. Alle søkeordene inni en boks ble knyttet sammen med OR. Boksene ble knyttet sammen med AND. Obs! Flere søkeord fjernet sammenlignet med søk i Medline og PsychINFO.

7.3. Utvelgelse av artikler

De 3 litteratursøkene i Embase, Medline og PsycINFO ble gjennomført den 18.03.22 og ga tilsammen 2744 resultater etter at duplikater var blitt fjernet. Videre ble det valgt å

ekskudere artikler eldre enn år 2002 (211 artikler ekskludert). Det har ikke kommet noen vesentlige nye antipsykotiske legemidler de siste 20 årene, noe som gjør litteratur i utvalgte tidsperiode relevant. Derimot, kom det som sagt i 2005 «Black box» advarsler fra FDA som frarådet generell bruk av antipsykotika ved demens og det var derfor interessant å se hva som har skjedd innenfor seponering av antipsykotika ved demens i etterkant av dette. Artikler publisert på annet språk enn engelsk ble selektert bort, totalt 66 artikler. Etterpå sto det igjen 2467 artikler fra det sammenslåtte søket i de tre aktuelle databasene.

Det ble først gjort en sortering av artikler basert på tittel. Inklusjonskriterier var redusering/seponering/omstendigheter rundt seponering av psykotrope legemidler/antipsykotika hos sykehjempasienter/eldre m/u demens/APSD. Seponeringsstudier hvor det ikke kom klart fram hvem som utgjorde studiepopulasjonen ble foreløpig inkludert, samt seponeringsstudier på eldre med demens hvor det var usikkert hvilket legemiddel det omhandlet om, for å kunne se nærmere på relevans. 2367 artikler ble selektert bort. Resterende 100 abstrakt ble lest. Inklusjonskriterier var seponering/omstendigheter rundt seponering av antipsykotika/psykotrope legemidler med subgruppeanalyse av antipsykotika hos eldre med demens/APSD. Eksklusjonskriterier var reduksjon av legemidler (ikke seponering), farmakologiske intervensjoner og publikasjoner som var kommentarer på andre studier. Studier hvor det ikke kom fram i abstrakt om overnevnte kriterier var med ble nærmere vurdert i fulltekstformat. 50 artikler som tydelig ikke traff inklusjonskriteriene ble selektert bort, mens de 50 resterende abstraktene ble gjennomgått sammen med hovedveileder Martinaityte. 11 artikler ble selektert bort. De resterende 39 artiklene ble gjennomgått kategorisk med følgende eksklusjonskriterier: studier med farmakologisk intervensjon (n=2), studier av omstendigheter rundt seponering (n=7) og studier som var inkludert i relevante systematiske oversikter (n=10). De resterende 20 artiklene ble lest i fulltekst, hvorav 10 artikler ble valgt ut basert på følgende inklusjonskriterier: **seponering av antipsykotika hos eldre med demens uten farmakologisk intervensjon**. I tillegg til litteraturen som ble valgt ut fra litteratursøket ble de respektive referanselistene gjennomgått, samt søk i Google Scholar og andre «grålitteratur»-databaser, hvorav 2 artikler ble lagt til. Det totale antallet av inkluderte artikler utgjorde 12 publikasjoner.



Figur 1. Oversikt over utvelgelse av relevante artikler fra systematisk litteratursøk, samt inkluderte studier fra deres respektive referanselister og fra «gråliteratur»-søk.

7.4. Vurdering av data

Hver enkelt artikkel ble oppsummert og kvalitetsvurdert ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Vedlegg 1) (67). Da det ikke var mulig å slå sammen data på grunn av ulike studiepopulasjoner, settinger og brukte utfallsmål, ble de viktigste karakteristikene og resultatene samlet i oversiktstabeller som grunnlag for en videre diskusjon.

Som et primært utfallsmål er det vurdert hvor mye intervensjonene får ned antipsykotikabruken ved APSD, kartlagt ved å se på andelen som er helt seponert ved studiens slutt uten forverring av APSD eller gjenopptatt antipsykotikabruk. For å få et større helhetsbilde av hvordan intervensjonene påvirker eldre med demens er det i tillegg laget en oversikt over hvilke sekundære utfall som dokumenteres.

8. Resultater

I de utvalgte artiklene fra litteratursøket ble det laget to undergrupper:

1. Publikasjoner om seponering av antipsykotika forskrevet for APSD
2. Publikasjoner om Ikke-farmakologiske intervensjoner rettet mot å redusere antipsykotika forskrevet for APSD

Publikasjoner, inkludert karakteristikker og utfall for hver undergruppe, er oppsummert i tabell 3 og 4.

Som et primærutfall i seponeringsstudiene ble det vurdert hvor stor andel av deltakere hvor antipsykotika ble seponert ved oppstart som fortsatt er seponert ved studiens slutt sammenlignet med andelen som falt fra studien på grunn av forverring av APSD og som gjenopptok antipsykotikabruk. Ved ikke-farmakologiske intervensjoner ble det vurdert hvor stor andel av deltakere hvor antipsykotika ble helt seponert i løpet av studien, uten forverring av APSD eller gjenopptatt antipsykotikabruk.

Sekundærutfall som ble registrert er intervensjonens effekt på deltakernes APSD-byrde, bruk av andre psykotrope legemidler, livskvalitet, evne til å gjennomføre dagligdagse aktiviteter, dødelighet, andel fall og andre uheldige hendelser, kognitive funksjon, smerter, sosiale tilbaketrekning, udekkede behov og globale funksjonsstatus, samt sykehjemmets andel tvangsbruk og endring i utgifter i forbindelse med intervensjoner, kvalitet på interaksjoner mellom omsorgspersonell og beboere med demens, om seponeringsutfallet er assosiert med ulike prognostiske faktorer og om det oppstod seponeringssymptomer ved seponeringsforsøk.

8.1. Publikasjoner om seponering av antipsykotika forskrevet for APSD

8.1.1. Karakteristikker av inkluderte artikler

I denne undergruppen er det inkludert 6 artikler som inneholdt totalt 14 studier og 2 kasuistikkrapporter (753 deltakere). Studiedesignene består av én systematisk oversikt (som inkluderer 10 RCTer), 2 prospektive før-etter-observasjonsstudier, én retrospektiv observasjonsstudie og 2 kasuistikkrapporter (med totalt 4 kasuistikker) (tabell 3).

Studiepopulasjonene besto av eldre med varierende grad av demens, med eller uten

tidligere psykiatriske diagnoser. Studiedeltakerne bodde som regel på sykehjem, men var også blitt inkludert i forbindelse med innleggelse eller poliklinisk time ved sykehus. Både brå og gradvise seponeringsstrategier ble brukt. Oppfølgingstid etter gjennomført seponering varierte fra 1-12 måneder. Evidensnivået på artiklene var generelt lav med en variasjonsbredde fra 1a (veldig sikre estimater) til 5 (estimer kan være langt fra sannheten).

8.1.2. Suksess av seponering

I den systematiske oversikten (Van Leeuwen et al., 10 RCTer inkludert, 632 deltakere, GRADE 1a) var ikke suksessraten av vellykket seponering dokumentert i alle studiene, da det ikke var definert hvor stor andel som falt fra studien på grunn av gjenoppståtte nevropsykiatriske symptomer eller gjenopptak av antipsykotikabruk (62). Som en proxy til primærutfallet ble det sammenlignet hvor mange som ikke fullførte studiens oppfølgingstid i seponerings- og kontrollgruppa, for å se om det var større frafall i gruppa som ble seponert. Tallene kunne ikke slås sammen siden frafallsrate ble rapportert på ulike vis. Konklusjonen fra den systematiske oversikten var generelt liten eller ingen assosiasjon mellom seponering og evne til å fullføre studiene (7 studier, 446 deltakere) og kvaliteten på studiene ble vurdert som lav. Dette indikerer at seponering muligens ikke fører til betraktelig forverring av APSD og at bedre designet seponeringsstudier er ønskelig.

Dette estimatet ble observert hos deltakere med ulik art av APSD, og for å vite om denne kunnskapen er overførbart til de ulike symptomclusterene ved APSD ble det gjort undergruppeanalyser. 2 RCTer (154 deltakere) inkluderte kun deltakere med agitasjon, aggresjon og psykose og som hadde respondert på antipsykotikabehandling. Her var seponering av antipsykotika forbundet med enten høyere risiko for å forlate studien tidlig på grunn av gjenoppståtte symptomer eller kortere tid til symptomene gjenoppstår. Etter at en av disse RCTene var gjennomført ble det i en post hoc-analyse (Patel et al., 110 deltakere) vurdert enda mer spesifikt hvilke nevropsykiatriske symptomer som kan forutses å gjenoppstå etter antipsykotika-seponering. De observerte at tilstedeværelsen av hallusinasjoner ved starten av studien, spesielt auditive hallusinasjoner, hadde økt risiko for å gjenoppstå etter seponering av risperidon (68).

I 3 observasjonsstudier (Azermai et al., Bravo-José et al. og Gao et al., 117 deltakere) ble det rapportert hvor mange som gjenopptok antipsykotikabruk ved studiens slutt (69-71). Den sammenlagte kvalitetsvurderingen lå på nivå 3b-4, så tilliten til den estimerte suksessraten er begrenset. Andelen av deltakere som ble helt seponert lå mellom 45-85 %, mens de resterende deltakerne gjenopptok antipsykotikabruken på grunn av gjenoppståtte symptomer, dog ofte (om ikke alltid) i redusert dose.

I to av studiene hadde deltakerne stor variasjonsgrad av APSD og det ble ikke analysert hvilke assosiasjonsfaktorer som kunne være årsak til gjenopptakelse av antipsykotika-bruken (69, 70). I den ene studien hvor 74 % ble helt seponert ble seponeringen gjennomført gradvis og intervensjonen besto av to komponenter: bruk av en nyetablert protokoll for seponering som inkluderer forskrivnings- og seponeringskriterier og inkorporering av en farmasøyt i det tverrfaglige teamet ved sykehjemmet (70).

Kasuistikkene som ble inkludert i studiet er av laveste evidensnivå, og deres utfall er derfor ikke pålitelige (72, 73). Det ble registrert i 2 kasuistikker (Gordon et al.) at ved mild til moderat demens ble antipsykotika seponert med ingen endring eller bedring av APSD, mens i en tredje kasuistikk med moderat demens og tidligere schizofrenidiagnose ble antipsykotika gjenopptatt 3 måneder etter seponering på grunn av gjenoppståtte hallusinasjoner (72). Deres resultater avviker generelt ikke fra resultatene i de overnevnte studiene, og kan derfor brukes til å understøtte tendensen som ble sett i disse studiene. Den siste kasuistikken rapporterte et seponeringssymptom som ikke har blitt registrert tidligere ved antipsykotikaseponering (stressende respiratorisk dyskinesi), kun sett ved oppstart av antipsykotika hos pasienter med demens og hos pasienter med parkinson sykdom (73). Dette er første rapport og den kan være til større nytteverdi i tilfelle dette blir observert på nytt i en lignende setting.

8.1.3. Hvordan seponering påvirket APSD

I Van Leeuwen et al. systematiske oversikten ble det oppsummert at seponering utgjorde liten eller ingen forskjell for total nevropsykiatrisk symptombyrde. 2 prospektive før-etter observasjonsstudier og 3 kasuistikker hvor endring i nevropsykiatrisk symptombyrde ble dokumentert (77 deltakere, GRADE 3b-5) understøtter disse observasjonene (69, 70, 72). I Azermai et al. observasjonsstudien på 40 deltakere bedret APSD seg hos de som klarte å

fullføre seponering (85 % av deltakerne) (69). I undergruppeanalyser fra to RCTer (265 deltakere, GRADE 3a-4) var seponering noe assosiert med reduksjon av agitasjon for deltakere med mindre alvorlig nevropsykiatriske symptomer (NPS) ved oppstart, og forverring av NPS hos deltakere med mer alvorlig NPS ved oppstart (62).

8.1.4. Hvordan seponering ellers påvirket eldre med demens

Andre parametere er kun rapportert i RCTer fra den systematiske oversikten Van Leeuwen et al. (62).

- Uheldige hendelser (fall, ekstrapyramidale symptomer, etc.): 5 RCTer med 318 deltakere observert over 1-8 måneder viste ingen reduksjon, evidensnivå 3a-4.
- Livskvalitet: 2 RCTer med 119 deltakere observert over 3-5 måneder viste ingen bedring i hele gruppen og heller ikke i undergruppeanalyser av NPI-score over og under medianen (14). Evidensnivå 3a-4.
- Kognitiv funksjon: 5 RCTer med 365 deltakere observert over 1-8 måneder viste ingen bedring i kognitiv funksjon, evidensnivå 3a-4.
- Bruk av tvang: 1 RCT med 36 deltakere observert over 1 måned viste ingen reduksjon i bruk av tvang, evidensnivå 5.
- Dødelighet: 2 RCTer med 275 deltakere observert i 4-12 måneder viste ingen reduksjon, evidensnivå 5.

8.2. Publikasjoner om ikke-farmakologiske intervensjoner for å redusere antipsykotika forskrevet for APSD

8.2.1. Karakteristikk av inkluderte publikasjoner

I denne kategorien er det inkludert 6 artikler som inneholdt totalt 27 studier (22410 deltakere). Studiedesignene består av én systematisk oversikt (som inkluderte 6 RCTer, 5 CCTer og 11 før-etter-studier), 2 RCTer, én kohortstudie, én prospektivt før-etter observasjonsstudie og én retrospektiv observasjonsstudie (tabell 4). Studiepopulasjonen besto av eldre med varierende grad av demens med eller uten tidligere psykiatriske diagnoser, som hovedsakelig var beboere ved sykehjem, men var også blitt inkludert i forbindelse med innleggelse eller poliklinisk time ved sykehus. Evidensgraden varierte fra 1a til 4 .

8.2.2. Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika
I den systematiske oversikten ble det omtalt 27 studier med 19 300 deltakere (74), hvorav alle intervensjonene var rettet mot fagfolk. I 11 studier ble studiedesignene klassifisert som de mest robuste. Av disse viste 9 intervensjoner reduksjon av forskrivningsrate av antipsykotika på mellom 12-20 %.

For å kunne vurdere om noen typer intervensjoner hadde bedre effekt enn andre ble studiene delt inn i 4 undergrupper:

- 11 intervensjoner var utdanningsprogrammer med 13 284 deltakere og som besto av kombinasjoner av eksempelvis tildelt materiale, opplæring- og oppfølgingskurs til hele sykehjemspersonalet, forskrivende leger og/eller utvalgt personale, økt antall møter, revisjon og tilbakemelding. Kvalitetsvurderingens bredde var fra 1b-4. Fem robuste studier og tre svake studiedesign var assosiert med reduksjon i antipsykotikabruk, til tross for betydelige forskjeller i arten og gjennomføringen av intervensjoner. De 2 største studiene (9321 deltakere) viste ingen endring i antipsykotikabruk. Én studie med meget simpel intervensjon (198 deltakere) hadde ingen endring, men rapporterte lavt bruk ved oppstart (17 %).
- 2 intervensjoner med 2187 deltakere var klassifisert som «Samarbeid og personalstøtte fra tverrfaglig team», med evidensnivå 1b og 2b. Kontrollgruppa hadde like stor reduksjon i disse studiene, så intervensjonens innvirkning ble opphevet.
- 4 intervensjoner med 563 deltakere besto hovedsakelig av forbedring av medisingjennomgang, med evidensnivå 2a-4. Én sofistikert intervensjon med mange komponenter (334 deltakere) var assosiert med større reduksjon i intervensjonsgruppa (50 % reduksjon versus 20 % reduksjon). 2 studier med simple intervensjonskomponenter (191 deltakere) viste minimale reduksjoner i antipsykotikabruk. Deltakere i siste studie ble forflyttet ved oppstart til sikret demensavdeling, så det er usikkert hva som forårsaket den store reduksjonen i forbruk (fra 95 % til 58 %).
- 5 intervensjoner med 4482 deltakere var multikomponentintervensjoner med kombinasjoner av eksempelvis revisjon og tilbakemelding, utdanningsprogrammer, multidisiplinære team. Evidensnivå 3a-4. Alle var assosiert med reduksjon i

antipsykotikabruk (5 % - 66 % reduksjon), men kun én studie var en kontrollert studie, og det var varierende størrelse på studiepopulasjon (21-2709 deltakere) og kompleksitet på intervensjonene varierte fra 3 til 7 komponenter.

Blant de 2 RCTene (Gedde et al. og Ballard et al., 1275 deltakere) og den ene kohortstudien (Weeks, 1653 deltakere) var det kun kohortstudiens intervensjoner som var assosiert med reduksjon av forskrivningsrate av antipsykotika (75, 76). I kohortstudien ble 3 ulike intervensjoner testet: «Beslutningsveileder for psykotrop legemiddelbruk», «Medisingjennomgang med START/STOPP-kriteriene» og «Samarbeid med tverrfaglig team». I de 2 førstnevnte intervensjonene har man sett en noe større reduksjon av forbruket av antipsykotika (77).

8.2.3. Hvordan intervensjonene påvirker APSD

I den systematiske oversikten ble det ikke registrert om intervensjonene hadde dokumentert intervensjonens påvirkning på APSD. Det eneste som blir nevnt er at én prospektiv før-etter-observasjonsstudie uten observert reduksjon i antipsykotika-forskrivning, rapporterte bedring av APSD (74).

De 2 RCTene og en prospektiv før-etter observasjonsstudie dokumenterte påvirkningen, hvorav to intervensjoner ikke førte til forverring av samlet APSD (Gedde et al. og Brodaty et al., 567 deltakere), mens den tredje førte til bedring (Ballard et al., 847 deltakere) (75, 76, 78). I undergruppeanalyser av enkeltsymptomer viste en RCT bedring i agitasjonsnivå, men ingen endring i humør (Ballard).

8.2.4. Hvordan intervensjonene ellers påvirket eldre med demens

Den systematiske oversikten (Thompson Coon et al., 19 300 deltakere) registrerte ikke om de inkluderte studiene hadde dokumentert andre utfallsmål for påvirkning hos eldre med APSD (som livskvalitet, evne til å gjennomføre hverdagslige aktiviteter, smerte, global funksjonsstatus og mye mer).

Gedde et al. RCTen (GRADE 1b, 428 deltakere) som ikke reduserte forbruket av antipsykotika hadde allikevel bedring av deltakernes evne til å gjennomføre hverdagslige aktiviteter og

observerte reduksjon i forskrivningsrate av totalt antall psykotrope legemidler, samt spesifikt for sedativa og antidepressiva (75). Intervensjonen var kompleks og besto blant annet av forbedring av medisingjennomgang. En annen RCT (Ballard et al., GRADE 1b, 847 deltakere) som heller ikke reduserte forskrivningsraten av antipsykotika, men som observerte bedring i APSD, observerte også bedring i livskvalitet og kvalitet på interaksjoner mellom omsorgspersonell og beboere med demens (76). Intervensjonen besto også av et komplekst utdanningsprogram for sykehjemspersonalet.

8.2.5. Hvordan intervensjonene påvirket kostnadene ved sykehjem

Kun én studie hadde beregnet kostnader og det var Ballard et al. RCTen (76). Intervensjonen ble beregnet å ha redusert kostnader per sykehjem med ca. 24 382 kr i løpet av studiens 9 måneders oppfølgingstid. Denne beregningen var basert på utgifter ved intervensjonen (32 633 kr) og kostnadsbesparelse på helse- og omsorgsarbeid (57 015 kr) og som anses som de viktigste bidragsyterne til kostnader ved omsorg i sykehjem.

8.3. Tabeller

8.3.1. Tabell 3. Oppsummering av karakteristikk av seponering av antipsykotika forskrevet for APSD

Forfatter, år, studie-design	Setting	Intervensjon	Seponeringsstrategi v/oppstart	Oppfølgings-tid	Utfallsmål	Resultater	Grade-nivå
Van Leeuwen, 2018, Systematisk oversikt (Cochrane), 10 RCTer inkludert (62)	Eldre ≥ 65 år med varierende grad av demens og APSD, u/schizofreni, som har brukt AP for APSD i stabil dose innenfor terapeutisk vindu ≥ 3 mnd, v/ hovedsakelig sykehjem	Seponering av antipsykotika (erstattet med placebo), og så observasjon	Brå seponering: 3 RCTer, 320 deltakere. Gradvis seponering: 6 RCTer, 191 deltakere. Brå seponering v/lav- og gradvis v/høydose: 2 RCTer, 146 deltakere.	1-12 mnd <2 mnd: 4 RCTer 2-12 mnd: 6 RCTer		<i>Begrenset evidens foreslår at å seponere langtidsbruk av antipsykotika hos eldre med demens og APSD kan gjøres uten at atferd forverres. Det kan være fordeler spesielt for de med mildere APSD. Det kan være personer med mer alvorlige symptomer som profiterer av å fortsette behandling, men mer forskning på både milde og alvorlige symptomer er nødvendig for å være sikker på dette. Antallet inkluderte studier er fortsatt lav.</i>	1a
	9 RCTer 575 deltakere			1-8 mnd	Suksess av seponering, vurdert som evnen til å fullføre studien uten forverring av NPS eller gjenopptatt AP-bruk	<i>Det var generelt liten eller ingen assosiasjon mellom seponering og evne til å fullføre studien (7 studier, 446 deltakere) To studier inkluderte kun deltakere med psykose, agitasjon eller aggresjon som hadde respondert på antipsykotisk behandling. I disse to studiene var seponering av antipsykotika forbundet med enten høyere risiko for å forlate studien tidlig på grunn av gjenoppståtte symptomer eller kortere tid til symptomer gjenoppstår</i>	3a-4*
	7 RCTer 519 deltakere			1-8 mnd	Nevropsykiatrisk symptombyrde (NPS), helhetlig og for enkelte symptomer	<i>Seponering utgjorde liten eller ingen forskjell for total NPS. I undergruppeanalyser fra to studier var seponering noe assosiert med reduksjon av agitasjon for deltakere med mindre alvorlig NPS ved oppstart, og forverring av NPS hos deltakere med mer alvorlig NPS ved oppstart</i>	3a-4*
	5 RCTer 318 deltakere			1-8 mnd	Uheldige hendelser (eks.: fall og ekstrapyramidale symptomer)	<i>Seponering var ikke assosiert med reduksjon</i>	3a-4*
	2 RCTer 119 deltakere			3 mnd-25 uker	Livskvalitet	<i>Seponering var ikke assosiert med bedring</i>	3a-4*
	5 RCTer 365 deltakere			1-8 mnd	Kognitiv funksjon	<i>Seponering var ikke assosiert med bedring av generell kognitiv funksjon. I en av disse studiene forbedret seponering et mål på verbal flyt</i>	3a-4*
	1 RCT 36 deltakere			1 mnd	Tvangsbruk	<i>Seponering var ikke assosiert med endring</i>	5*
	2 RCTer 275 deltakere			4-12 mnd	Dødelighet	<i>Seponering var ikke assosiert med reduksjon. Det var ikke tilstrekkelige data til å fastslå om seponering av antipsykotika har noen effekt på dødeligheten.</i>	5*
Bravo-Jose, 2019, før-etter-prospektivt observasjonsstudie (70)	Eldre beboere m/demens u/tidligere psykiatrisk historie eller pågående hallusinasjon/vrangforestillinger v/1 sykehjem i Spania	Ny protokoll m/forskrivnings- og seponeringskriterier, samt inkorporering av farmasøyt i tverrfaglig team	Gradvis seponering: 50 % reduksjon hver 2. uke. Ved eskalering av symptomer gjenopptas AP-bruk til minimum effektive dose.	6 mnd	Suksess av seponering (helt seponert) Total nevropsykiatrisk symptombyrde	<i>74 % ble vellykket seponert, mens 6 % gjenopptok antipsykotikabruk pga. gjenoppståtte NPS. 20 % ble redusert til minimum effektive dose. Fullførte studie: 100 % Seponering var ikke assosiert med forverring av APSD (NPI-NH-score 12,91±12,80 VS 13,76±16,68)</i>	3b
Azermai, 2013, før-etter-prospektivt	Innlagte, alvorlig kognitiv svekkede geriatriske pasienter m/lavt fysisk funksjonsnivå, AP-	Proaktiv gjennomgang av indikasjon for	Brå seponering	1 mnd	Suksess av seponering (helt seponert)	<i>85 % ble vellykket seponert (NPI-score ved oppstart: 18), 15 % gjenopptok antipsykotikabruk Fullførte studie: 92,5 %, ikke fullført: Urelatert død: 5%, uønskede hendelser: 2,5%</i>	3b

Forfatter, år, studie-design	Setting	Intervensjon	Seponeringsstrategi v/oppstart	Oppfølgings-tid	Utfallsmål	Resultater	Grade-nivå
observasjonsstudie (69)	bruk ≥ 1 mnd forskrevet for APSD, ikke delirium/terminal, v/3 institusjoner i Belgia 40 deltakere	seponering eller reduksjon, og så observasjon			Total nevropsykiatrisk symptombyrde	<i>APSD ble ikke forverret, selv ved gjenopptatt behandling etter seponeringsforsøk, og ble bedret hos de som klarte å fullføre seponering. Signifikant reduksjon hos helt seponerte (NPI-NH-score 18±13 VS 12±8), ikke-signifikant reduksjon hos de som gjenopptok behandling (NPI-NH-score 31±8 VS 27±12)</i>	
					seponeringssymptomer målt 3 ganger per dag i 5 dager	<i>Milde symptomer hos 72 % (de fleste fikk symptomer dag 2 (53 %) og dag 3 (48 %))</i>	
Gao, 2021, Retrospektiv observasjonsstudie (71)	Innlagte demenspasienter m/ utagerende atferd som ikke kan håndteres trygt i deres respektive institusjoner. Forskrevet AP for APSD og opphold ≥ 60 dager v/1 spesialisert geriatrisk atferdsenhet i Canada 42 deltakere	Standardisert seponeringsplan ved enhet, og så observasjon	Gradvis seponering: 25 % reduksjon hver 5. dag inntil helt seponert. Ved eskalering av utagerende atferd gjenopptas antipsykotikabruk	2 mnd	Suksess av seponering (helt seponert) Vurdere om vellykket seponering er assosiert med ulike prognostiske faktorer: - høydose og lavdose AP-bruk v/oppstart: - medisinske komorbiditeter: - bruk av andre psykofarmaka:	<i>45 % ble helt seponert, 55 % gjenopptok antipsykotikabruk</i> <i>Høydose AP v/oppstart var assosiert med dårligere seponeringsutfall</i> <i>Seponeringssuksess var ikke assosiert med andre komorbiditeter</i> <i>Seponeringssuksess var ikke assosiert med annen psykotrop legemiddelbruk (benzodiazepin, antidepressiva og humørstabiliserende legemidler)</i>	4
Gordon, 2014, 3 Kasuistikker (72)	Canada 3 pasienter	Seponering, og så observasjon			1. Suksess av seponering 2. Endring av APSD og symptomer/ funn v/oppstart		5
	2 kasuistikker: eldre m/demens, v/geriatrisk tilsyn eller oppfølgingsklinikk		Gradvis over 2 mnd.	2-3 mnd		<i>1. Helt seponert</i> <i>2. Ingen endring eller bedring av APSD</i>	
	3. kasuistikk: moderat demens og tidligere schizofreni-diagnose, oppfølging ved geriatrisk medisinsk klinikk		Gradvis over flere uker	5 mnd		<i>1. Gjenopptok behandling 3 mnd etter seponering</i> <i>2. Ingen store endringer av APSD, litt høyere dose AP enn før seponeringsforsøket</i>	
Ehrt, 2005, Kasuistikk (73)	Elde m/demens med Lewy legemer, henvist Alderspsykiatrisk poliklinikk i Norge, 1 pasient	Seponering, og så observasjon	1. forsøk: Gradvis over 1 uke 2. forsøk: Gradvis over 3 mnd	6 mnd	Suksess av seponering , samt rapporterte seponeringssymptomer	<i>1. forsøk: Gjenopptok behandling med AP pga. stressende respiratorisk dyskinesi som forsvant v/gjenoppstart risperidon</i> <i>2. forsøk: Helt seponert. Svakere respiratoriske symptomer underveis, uten medfølgende ubehag, borte ved 6 mnd oppfølging</i>	5

AP; antipsykotika, APSD: atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens, NPS: nevropsykiatriske symptomer, RCT: randomisert kontrollert studie, mnd: måned(er), m/: med, u/: uten, VS: versus, NPI-NH: Neuropsychiatric

Inventory-Nursing Home Version

* Evidensgrad i systematisk oversikt «Van Leeuwen, 2018» er konvertert fra 4-delt gradering til tilsvarende nivåintervaller i GRADE.

8.3.2. Tabell 4. Oppsummering av karakteristikk og utfall av ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere antipsykotika forskrevet for APSD

Forfatter, år, studie-design	Setting	Intervensjon	AP-bruk i studiepop. v/oppstart	Oppfølgingstid	Utfallsmål	Resultater	Grade-nivå
Thompson Coon, 2013 Systematisk oversikt, 6 RCTer, 5 CCTer, 11 prospektive	Beboere med demens ved ulike omsorgs-fasiliteter for eldre Ca. 19 300 deltakere	Intervensjoner rettet mot fagfolk inndelt i overordnede kategorier med fokus på:	17-95 % [I] 9-50 % [K] Beregnet i 15 av 22 studier	3-12 mnd	Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika	<i>Av 11 intervensjoner som er klassifisert som de mest robuste studiedesignene var 9 intervensjoner assosiert med reduksjon av forskrivningsrate av antipsykotika. Reduksjon på mellom 12-20 %. Intervensjoner for å redusere uhensiktsmessig forskrivning kan være effektive på kort sikt, men lengre og mer robuste studier er nødvendig.</i>	1a
før-etter-observasjonssstudier inkludert (74)	11 studier, 13284 deltakere	Utdanningsprogrammer Kombinasjoner av f.eks. tildelt materiale, opplæring- og oppfølgingskurs, møter, revisjon og tilbakemelding		4-12 mnd		<i>5 robuste studier og 3 svake studier var assosiert med reduksjon i antipsykotikabruk, til tross for betydelige forskjeller i gjennomføringen av intervensjonen. 1 RCT (145 deltakere) var ikke assosiert med endring i antipsykotikabruk, men rapporterte reduksjon av agitasjon og tvangsbruk. De 2 største studiene (9321 deltakere) viste ingen endring, men i begge var det liten andel leger som fikk opplæring, og i 1 studie mottok ikke sykehjemspersonalet opplæring. 1 studie med en del metodiske svakheter (198 deltakere) hadde ingen endring, men rapporterte lavt bruk ved oppstart (17 %) og rapporterte bedring i dokumentasjon, reduksjon i behovsmedisinering og APSD.</i>	1b-4
	2 studier, 2187 deltakere	Samarbeid og personalstøtte fra tverrfaglig team		9-12 mnd		<i>Intervensjon, samt kontroll (helt eller delvis), var assosiert med reduksjon i antipsykotikabruk, og opphever derfor intervensjonens innvirkning</i>	1b-2b
	4 studier, 563 deltakere	Bedring av medisingjennomgang		6-12 mnd		<i>Studie med mest sofistikerte intervensjon (334 deltakere) var assosiert med større reduksjon i antipsykotikabruk enn ved kontroll (50 % reduksjon VS 20 %, OR: 0,26). Intervensjon besto av økt medisingjennomgang med månedlig veiledning av trente farmasøyter. 2 svakere studier (191 deltakere) med kun revisjon og tilbakemelding, samt jevnlig påminnelse om medisingjennomgang, viste minimale reduksjoner i antipsykotikabruk. Deltakere i den fjerde studien ble forflyttet ved oppstart til sikret demensavdeling, så det er usikkert hva som forårsaket den store reduksjonen i forbruk (fra 95 % til 58 %)</i>	2a-4
	5 studier, 4482 deltakere	Multikomponentintervensjoner Kombinasjoner av f.eks. revisjon og tilbakemelding, utdanningsprogram, multidisiplinært team		3-6 mnd		<i>Intervensjon assosiert med reduksjon i antipsykotikabruk (5 % - 66 % reduksjon), men kun en kontrollert studie, og varierende størrelse på studiepopulasjon (21-2709 deltakere) og kompleksitet av intervensjon (3-7 komponenter).</i>	3a-4
Gedde, 2021, RCT (75)	Beboere ≥ 65 år m/forventet levealder > 6 mnd u/schizofreni, 8 sykehjem i Norge 428 deltakere	Kommunikasjon og avansert omsorgsplanlegging Systematisk smertebehandling Medisingjennomgang med kollegial veiledning av to forskere Organisering av aktiviteter Sikkerhet (sykehusinnleggelse, dødelighet og kostnader)	17 % [I] 12 % [K]	4 mnd	Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika	<i>Ikke-signifikant reduksjon av forbruk ved intervensjon</i> Fullførte studie: 100 %, (kun de som fullførte ble tatt med i dataanalysen, lik andel frafall pga. dødsfall mellom gruppene) <i>Intervensjonen var ikke assosiert med forverring av samlet nevropsykiatrisk symptombyrde eller endringer i humør</i> <i>Intervensjonen var assosiert med bedring i intervensjonsgruppa og forverring i kontrollgruppa</i> (Endring i PSMS-score [I]: -0,13±4,22. [K]: 0,73±3,45)	1b
					Nevropsykiatrisk symptombyrde, samlet og for humør Aktiviteter i dagligliv Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av totalt antall psykotrope legemidler ved fast og behovsbruk, og for fast bruk av anksiolytika, antidepressiva og sedativa	<i>Intervensjonen var assosiert med forverring av samlet nevropsykiatrisk symptombyrde eller endringer i humør</i> <i>Intervensjonen var assosiert med bedring i intervensjonsgruppa og forverring i kontrollgruppa</i> (Endring i PSMS-score [I]: -0,13±4,22. [K]: 0,73±3,45) <i>Intervensjonen var assosiert med reduksjon av forskrivningsrate av totalt antall psykotrope legemidler, samt for sedativa og antidepressiva (34 % [I] VS 14 % [K] seponerte ≥ 1 samlet bruk av psykofarmaka, 26 % [I] VS 11 % [K] seponerte ≥ 1 fast brukt psykofarmaka, sedativa p=0,011, antidepressiva p=0,41).</i> Intervensjonen var ikke assosiert med endring i forbruk av anksiolytika	

Forfatter, år, studie-design	Setting	Intervensjon	AP-bruk i studiepop. v/oppstart	Oppfølgingstid	Utfallsmål	Resultater	Grade-nivå
Ballard, 2018, RCT (76)	Beboere med demens v/ 69 sykehjem som hadde ≥ 60 % beboere med demens England 847 deltakere	Utdanningsprogram Personalopplæring: - personsentrert omsorg - sosial interaksjon - antipsykotikagjennomgang Utvalgt omsorgspersonell videreopplært i «champion»-modell Forskrivende lege: - Flygeblad - System i sykehjem hvor det minnes på medisingjennomgang	8,9 % [I] 9,2 % [K]	9 mnd	Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika	<i>Intervensjonen var ikke assosiert med reduksjon</i> Fullførte studie: 65 %, marginal forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppa (63,6 % [I] VS 66,8 % [K]) Ikke fullført: dødsfall: 27 %, annen årsak: 8 %	1b
					Nevropsykiatriske symptombyrde, samlet og for agitasjon og humør	Intervensjonen var assosiert med bedring i total nevropsykiatrisk symptombyrde og agitasjonsnivå, men ingen endring i humør. (CMAI Z-score 2,68, NPI-NH Z-score 3,52)	
					Livskvalitet	<i>Intervensjonen var assosiert med forbedring</i> (DEMQL-Proxy Z-score 2,82)	
					Global funksjonsstatus	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	
					Udekkede behov	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	
					Dødelighet	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	
					Kvalitet på interaksjoner mellom omsorgspersonell og beboere med demens	Intervensjonen var assosiert med bedring i positive omsorgsinteraksjoner (19,7 % økning)	
					Smerte	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	
					Kostnader: viktigste bidragsyterne til kostnader ved omsorg i sykehjem sammenlagt med intervensjonskostnader (per sykehjem m/intervensjon)	<i>Intervensjonen var assosiert med reduksjon, og de oppnådde fordelene var derfor forbundet med en kostnadsbesparelse</i> (Intervensjonsutgifter: 32 633 kr, helse- og omsorgsarbeidsbesparelse: 57 015 kr. Total kostnadsbesparelse i løpet av 9 måneders studie: 24 382 kr)	
					Weeks, 2019, Kohortstudie (med propensity score matched kontrollgrupper) (77)	Beboere 70-99 år m/demens v/ 45 sykehjem i Spania 1653 deltakere	
Uheldige hendelser (Fall, tvangsbruk, dødsfall)	<i>Intervensjoner var ikke assosiert med høyere forekomst av dødsfall, pasientfall eller tvangsbruk</i>						
Intervensjonens evne til å redusere forskrivningsrate av anksiolytika (anx) og antidepressiva (and)	<i>Alle intervensjonene var assosiert med reduksjon av forskrivningsrate av både anksiolytika og antidepressiva.</i> (Reduksjon: 1): (anx) 32,1 % [I] VS 8,9 % [K], p<0,001, (and) 21,6 % [I] VS 4,1 % [K], p<0,001 2): (anx) 26,9 % [I] VS 8,7 % [K], p=0,005, (and) 21,1 % [I] VS 3,9 % [K], p<0,001 3): (anx) 45,0 % [I] VS 7,8 % [K], p<0,001, (and) 26,3 % [I] VS 5,8 % [K], p<0,001)						
Brodady, 2018, prospektivt før-etter-Observasjonsstudie (78)	Beboere ≥ 60 år, AP-bruk ≥ 3 mnd, u/primær psykotisk lidelse/terminal sykdom/meget alvorlig APSD v/oppstart, residens ≥ 1 mnd v/ 1 av 23 sykehjem i Australia 139 deltakere	Ny seponeringsprotokoll av antipsykotika, i tillegg til Utdanningsprogram for allmennleger, farmasøyter og hjemmesykepleiere med fokus på ikke-farmakologisk forebygging av APSD	100 %	12 mnd	Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika	<i>Stor reduksjon i løpet av intervensjonen, Redusert med 81,7 % (95 % CI: 72,4-89,0)</i> Fullførte studie: 67 % Ikke fullført: dødsfall: 26 %, gjenoppståtte symptomer: 4 %, flyttet: 2 %, sykehjem trakk seg: 1 %	3a
					Nevropsykiatrisk symptombyrde, samlet og for agitasjon	<i>Intervensjonen var ikke assosiert med forverring av APSD</i>	
					Sosial tilbaketrekning	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	
					Uønskede hendelser (fall, sykehusinnleggelse):	Intervensjonen var ikke assosiert med høyere forekomst	
					Kognitiv svikt	Intervensjonen var ikke assosiert med endring	

Forfatter, år, studie-design	Setting	Intervensjon	AP-bruk i studiepop. v/oppstart	Oppfølgingstid	Utfallsmål	Resultater	Grade-nivå
					Overgang til fast benzodiazepin eller antidepressiva, eller til antipsykotika eller benzodiazepin ved behov	<i>Reduksjon av antipsykotikabruk var ikke assosiert med overgang til fast benzodiazepin eller antidepressivabruk, og heller ikke økt antipsykotikabruk ved behov. Liten økning i benzodiazepin ved behov, men ikke relatert til suksess av seponering (11,0 % pre-oppstart VS 29,8 % siste oppfølging)</i>	
Shah, 2006, England, Retrospektiv observasjonssstudie (79)	Eldre med demens på sykehus og i omsorgsfasiliteter som sto på risperidon eller olanzapin, 43 deltakere	Nasjonal informering til klinikere om bla. at risperidon og olanzapin ikke skulle brukes for å behandle APSD, samt liste over nettsider med ikke-farmakologiske intervensjoner for behandling av APSD	100 %	6 mnd	Intervensjonenes evne til å redusere forskrivningsrate av antipsykotika Effekt av generell behandlingspakke: enkel subjektiv vurderingsskala Prognostiske faktorer assosiert med suksess av seponering	<i>Stor reduksjon i løpet av intervensjonen</i> Andel på antipsykotika redusert med 65 % Det er ikke sett forverring hos de som seponerte. Seponeringssuksess var assosiert med økt alder, lavdose antipsykotikabruk ved oppstart, ren demensdiagnose og atferdsforstyrrelser, persepsjonslidelser og forstyrrelser i tankeinnhold ved demens. Negative prognostiske faktorer var høydose antipsykotikabruk ved oppstart, poliklinisk behandling, schizofrenidiagnose og psykotiske symptomer på grunn av en primær psykotisk lidelse	4

[I]: intervensjonsgruppe, [K]: kontrollgruppe, AP: antipsykotika, CCT: klinisk kontrollert studie, RCT: randomisert kontrollert studie, PSMS: Physical self Maintenance Scale, NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version, CMAI:

Cohen-Mansfield Agitation Inventory, DEMQOL: Dementia Quality of Life Questionnaire, Red: reduksjon

* Evidensgrad i systematisk oversikt «Thompson Coon, 2013» er konvertert fra 3-delt gradering til tilsvarende nivåintervaller i GRADE.

9. Diskusjon

9.1. Nytteverdien av seponering

9.1.1. Bedrer seponering APSD?

De fleste seponeringsstudiene pekte mot liten eller ingen endring av APSD. I undergruppeanalyser fra to RCTer (265 deltakere, GRADE 3a-4) var seponering noe assosiert med reduksjon av agitasjon for deltakere som ikke hadde høy nevropsykiatrisk symptombyrde (62). Likevel ble det også observert forverring hos deltakere med mer alvorlig nevropsykiatrisk symptombyrde ved oppstart. Azermai et al. rapporterer at APSD bedret seg hos de som klarte å fullføre seponering (85 % av deltakerne) (69). Effekten av antipsykotika seponering for APSD er vanskelig å vurdere siden APSD er fluktuerende i sin natur. Samtidig peker disse funnene til retningen at man ikke blir dårligere i APSD etter seponering. For å bekrefte disse funnene er det nødvendig med flere randomiserte kontrollerte studier. Ved dagens oppsummering understreker denne kunnskapen allikevel et viktig poeng: man bør prøvесеponere antipsykotika en viss tid etter oppstart, i hvert fall ved milde til moderate tilfeller av APSD.

9.1.2. Brå versus gradvis seponering

Ved brå seponering av antipsykotika, spesielt i en eldre skrøpelige populasjonen, frykter man rebound-effekt eller seponeringssymptomer (80). I 3 RCTer med 320 deltakere og 1-12 mnd oppfølgingstid seponerte man antipsykotika brått brått uten rapporterte akutte seponeringssymptomer (62).

I Azermai et al. observasjonsstudien med 35 deltakere, har de også seponert brått og fulgte med seponeringssymptomer nøye i 5 dager (69). De rapporterte at milde symptomer oppsto hos så mye som 72 % og at de fleste fikk symptomer på dag 2 og 3. Så selv om mange klarer seg ved brå seponering kan det være nyttig å trappe antipsykotika gradvis for å unngå seponeringssymptomer. De andre studier som har seponert antipsykotika gradvis, har ikke rapportert mistenkte abstinenssymptomer, dog forverring av APSD kunne kanskje ikke alltid skilles fra eventuelle seponeringssymptomer. Brå seponering av medikamenter bør sannsynligvis unngås, spesielt hos deltakere som i utgangspunktet står på høye doser

antipsykotika. Flere studier med fokus på ulike seponeringsstrategier er nødvendig for å gi et bedre evidensgrunnlag for kliniske anbefalinger.

9.1.3. Påvirker lav- og høydose antipsykotika-bruk utfallet ved seponeringsforsøk?

To små retrospektive observasjonsstudier med til sammen 87 deltakere observerte de at deltakere som hadde stått på en høy dose antipsykotika oftere måtte gjenoppta antipsykotikabruk ved seponeringsforsøk på grunn av gjenoppståtte symptomer (71, 79). I Gao et al. studien hadde deltakerne alvorlig utagerende atferd uten psykiatrisk komorbiditet som krevde behandling med antipsykotika (71). De var innlagte ved en spesialisert geriatrisk atferdsenhet i Canada. Det ble observert at de som hadde stått på mer enn 50 mg kvetiapin, 1,75 mg olanzapin eller 0,5 mg risperidon daglig for utagerende atferd hadde større risiko for gjenopptakelse av antipsykotika og anbefalte å ikke overskride disse dosene. Dette er nyttig kunnskap siden både European Federation of Neurological Societies og American Psychiatric Association (APA) har publisert retningslinjer for bruk av antipsykotika hos demenspasienter som mangler konsensus om adekvat dosering som vil føre til vellykket seponering (81, 82). En fremtidig prospektivt kontrollert studie er nødvendig for å validere resultatene av denne studien før kunnskapen kan impliseres i retningslinjer.

9.1.4. Bedrer seponering generelt tilværelsen hos eldre med demens?

Det er lite grunnlag for å vurdere hvordan seponering påvirker den totale behandlingen av APSD. De respektive estimatene fra RCTene tyder mot at seponering alene ikke bedrer livskvalitet, kognitiv funksjon eller andel uheldige hendelser, men oppfølgingstiden i studiene var kun 1-8 måneder, og det kan være at lengre oppfølging ville gitt andre resultater (62). Livskvalitet er også utfordrende å måle, så det krever et stort antall deltakere og gode validerte metoder for å måle det. Det var ikke tilstrekkelige data til å konkludere om seponering av antipsykotika har noen effekt på dødelighet eller bruk av tvang (62). Det gjenstår å gjøre større veldokumenterte seponeringsstudier for å se på totalbildet av suksess av behandling av APSD.

9.2. Nytteverdien av ulike ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å få ned forbruk av antipsykotika for å behandle APSD

9.2.1. Andelen deltakere som står på antipsykotika før intervensjonen start

I 2 komplekse RCTer (Ballard et al. og Gedde et al., 1275 deltakere, evidensnivå 1b) ble det ikke observert reduksjon i forbruk av antipsykotika, mens i en Weeks et al. studien med 1653 deltakere og to observasjonsstudier viste store reduksjoner mellom 23,8 % - 82,7 % (75-79). I tillegg til forskjellige studiedesign kan effekstørrelsen av forbruk av antipsykotika ved starten av intervensjonen ha noe å si sprikende forskjeller i resultatene. I kohort- og observasjonsstudiene var studiepopulasjonen valgt ut fordi de sto på antipsykotika, mens i de 2 RCTene var studiepopulasjonen sykejemsbeboere med demens og hvor andelen som sto på antipsykotika allerede var lav ved oppstart (8,9 % og 17 %) (75-79). Det er vanskeligere å få ned en forskrivningsrate i en studiepopulasjon som allerede har lavt forbruk og det er trolig hovedgrunnen til den observerte forskjellen. En annen teori som er diskutert er at denne lille andelen av deltakere virkelig trengte antipsykotika-bruk for å behandle APSD. Det er vanskelig å sammenligne såpass heterogene studiepopulasjoner og flere kontrollerte intervensjoner kunne bekreftet eller avkreftet disse funnene.

9.2.2. Suksessfaktorer i ulike intervensjoner

En tendens som er blitt observert blant de ulike intervensjonene er at kompleksiteten av intervensjonen og hvor robust studiedesignet er kan ha hatt større påvirkning på resultatene enn den hvilken undergruppe intervensjonen tilhører. I den Thompson Coon et al. systematiske oversikten over 27 studier med 19 300 deltakere er det 11 intervensjoner som er klassifisert som de mest robuste studiedesignene (74). Av disse viste 9 intervensjoner reduksjon av forskrivningsrate av antipsykotika på mellom 12-20 %, uavhengig av hvilken undergruppe intervensjonen tilhørte. I undergruppen «Forbedring av medisingjennomgang» blir viktigheten av kompleksiteten til intervensjonen synlig. Her var det en studie som hadde en sofistikert intervensjon (334 deltakere) som besto av økt medisingjennomgang med månedlig veiledning av trente farmasøyter og som var assosiert med større reduksjon i intervensjonsgruppa (50 % reduksjon versus 20 % reduksjon), mens i 2 studier (191 deltakere) hvor intervensjonen kun besto i revisjon og tilbakemelding, samt jevnlige

påminnere om medisingjennomgang, ble det observert minimale reduksjoner i antipsykotika-bruk (74).

Men vi har og eksempler på komplekse intervensjoner med robuste studiedesign som ikke observerte reduksjon i forskrivelsesrate av antipsykotika for APSD. Her har manglende enkeltkomponenter blitt trukket fram som trolig bakenforliggende årsak og en av de er god opplæring av medisingjennomgang for forskrivende leger, spesielt når andelen som står på antipsykotika allerede er lav. I de 2 største studiene som ble tatt med i den systematiske oversikten med totalt 9321 deltakere, med henholdsvis 17 % og 22 % antipsykotika-bruk i intervensjonsgruppene ved oppstart, observertes ingen endring i antipsykotika-bruk, men i begge var det liten andel leger som fikk opplæring, og i én studie mottok ikke sykehjemspersonalet opplæring (74). De ble også gjennomført i perioden da atypiske antipsykotika ble introdusert og forbruk av antipsykotika generelt gikk opp. Det er umulig å si i hvor stor grad den manglende reduksjonen av forbruk er påvirket av dette sammenlignet med liten opplæring av forskrivende leger.

I en pilotstudie (Fossey et al., 2006, RCT, 249 deltakere, GRADE 1b) som ble gjennomført ved 12 spesialsykehjem for personer med demens i 3 storbyer i England, forut en påfølgende RCT (Ballard et al., 2018, 847 deltakere, GRADE 1b) ble det observert reduksjon i forskrivningsrate av antipsykotika (76, 83). Da den påfølgende RCTen ble gjennomført et tiår senere ved 69 sykehjem hvor minst 60 % av beboere hadde demens, ble det ikke observert reduksjon (76). I etterkant av pilotstudien og den oppfølgende RCTen ble årsakene til forskjellen analysert, og det ble blant annet poengtert at pilotstudien hadde mer proaktiv opplæring av forskrivende leger og antatt at det hadde bidradd til få ned forbruket i pilotstudien. Et annet faktum er at det var 47 % av deltakerne i intervensjonsgruppa i pilotstudien som sto på antipsykotika ved oppstart, mens det var kun 8,9 % som sto på antipsykotika ved oppstart av den oppfølgende RCTen. Begge RCTene hadde trolig en deltakergruppe som var representativ for daværende sykehjemsbeboere med demens i England og gjenspeiler derfor de store endringene i klinisk praksis og reduksjonene i antipsykotisk bruk som har blitt oppnådd for personer med demens det siste tiåret.

Forskning med spesifikt mål om å se hvordan opplæring av forskrivende leger i medisingjennomgang påvirker forskrivningsrate av antipsykotika for APSD er nødvendig for å se om det er reelt at dette vil kunne redusere forbruket av upassende antipsykotika-bruk ytterligere.

9.2.3. Er ikke-farmakologiske intervensjoner for å behandle APSD kostnadsbesparende?

Kun én studie hadde beregnet kostnader. Beregningen var basert på utgifter ved intervensjonen og kostnadsbesparelse på helse- og omsorgsarbeid og som blir oppgitt i studien å være de viktigste bidragsyterne til kostnader ved omsorg i sykehjem(76). Intervensjonen ble beregnet å ha redusert kostnader per sykehjem. Å beregne kostnadsendringer ved bruk av en ikke-farmakologisk intervensjon er komplisert og det krever større og flere studier som forsøker å estimere kostnadsendringer ved ikke-farmakologiske intervensjoner for å behandle APSD for å se om de kan redusere kostnader i helsesektoren.

9.2.4. Utfordringen med å gjøre forskning på seponering av antipsykotika og ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere upassende antipsykotika forskrevet for APSD

Å gjøre blindede randomisert kontrollerte seponeringsforsøk er noe enklere å gjennomføre i praksis enn ved ikke-farmakologiske intervensjoner. Det er ulike grunner til det, blant annet at i seponeringsforsøk kan man blinde både utøver av intervensjonen, mottakeren og forskerne bak studien ved å erstatte antipsykotika med tilsvarende placebo-medikament. En ikke-farmakologisk intervensjon siktet på å redusere antipsykotika-bruk rettet mot fagfolk er ikke mulig å blinde på samme måte. Alle involverte er klar over hvem som mottar intervensjonen og hvem som ikke gjør det og det øker sjansen for forutinntatthet (bias) og placeboeffekt. For å få minst mulig forurensede resultater er det da viktig at utøverne av intervensjonen ikke behandler både intervensjons- og kontrollgruppa, for det vil øke sjansen for lekkasje av behandlingspakken fra intervensjonsgruppa over på kontrollgruppa siden omsorgspersonell som får ekstra opplæring og støtte ikke kan forventes å behandle individuelle beboere annerledes. En måte å minske sjansen for forurensning er sett brukt i flere RCTer, som innebærer å dele sykehjem mellom intervensjon og kontroll i clustere slik at

omsorgspersonell som gir intervensjon ikke skal behandle deltakere i kontrollgruppa også (75, 76, 83).

Å kvantitativt måle andelen som står på antipsykotika er lettere enn å kvalitativt måle livskvalitet og kvaliteten på interaksjoner mellom personal og deltakere i en studie. Selv om studier bruker en godt validert metode, er det utfordrende å evaluere kvalitative parametere hos personer med demens, og alle metoder har noen begrensninger. Estimatenes vil derfor alltid kunne variere i ulik grad fra sannheten.

9.2.5. Intervensjoners faktiske bedring av behandling av APSD.

Studier som har dokumentert endring i forbruk av antipsykotika og APSD-symptombyrde sammen med andre kvantitative og kvalitative parametere (livskvalitet, smerte-scoring, endring i forbruk av andre psykofarmaka) har større sannsynlighet for å belyse om intervensjonen faktisk har bedret behandling av APSD. Ballard et al. og Gedde et al. er eksempler på studier som ikke observerte reduksjon i forbruk av antipsykotika, men som allikevel har potensiell nytteverdi i behandlingen av APSD (75, 76). Intervensjonen i Ballard et al. var et solid utdanningsprogram rettet mot sykehjemspersonalet, som besto i personalopplæring i personsentrert omsorg, bedring av sosial interaksjon mellom personal og beboere med demens, antipsykotika-gjennomgang, samt videreopplæring av utvalgt omsorgspersonell (76). Etter 9 måneders oppfølging ble det observert bedring av APSD-byrden, livskvaliteten og ens evne til å gjennomføre daglige aktiviteter blant sykehjemsbeboerne med demens. Når denne intervensjonen samtidig er observert å være kostnadsbesparende for sykehjem med demensbeboere er det stor grunn til å vurdere å implementere lignende intervensjoner i sykehjems-settninger. Gedde et al. observerte bedring av deltakernes evne til å gjennomføre hverdagslige aktiviteter og at intervensjonen førte til reduksjon i forskrivningsrate av totalt antall psykotrope legemidler, samt spesifikt for sedativa og antidepressiva (75). Intervensjonen var kompleks og besto blant annet av forbedring av forskrivende legers medisingjennomgang med kollegial veiledning av to av forskerne som også var leger, samt flere andre komponenter. Intervensjonskomponentene fra disse to RCTenes er trolig fint materiale for å videreutvikle intervensjoner til senere studier.

9.3. Styrker og svakheter ved litteraturstudiet

En styrke ved dette studiet er dens solide dekning av publikasjoner som omhandlet seponeringsforsøk av antipsykotika forskrevet for APSD, som trolig har resultert i få eller ingen oversette seponeringsstudier publisert de siste 20 årene. Dette kom i litteratursøket, hvor blant annet den systematiske oversikten over seponeringsstudier, samt alle de inkluderte RCTene (med unntak av 1, da studien aldri ble publisert), dukket opp i det sammenslåtte søket fra de 3 databasene som ble gjennomgått. Noe som styrker denne teorien er at det ikke dukket opp flere artikler i søk i grålitteraturdatabaser eller ved gjennomgang av referanselister til de inkluderte studiene.

Derimot hadde litteratursøket svak dekning av publikasjoner som omhandlet ikke-farmakologiske intervensjoner med sikte på å redusere antipsykotikaforbruk. Noe som understøtter dette er at det var betraktelig færre slike publikasjoner i selve litteratursøket og at den respektive systematiske oversikten, samt 26 av dens 27 inkluderte artikler, ikke dukket opp i det sammenslåtte søket fra de 3 databasene som ble gjennomgått. Det er derfor sannsynlig at det finnes en eller flere slike intervensjonsstudier som ikke har blitt inkludert i dette studiet. Årsaken til denne skjevheten er oppbyggingen til litteratursøket som er bygd opp rundt primærutfallet: nytteverdien av seponering av antipsykotika, enten ved rene seponeringsstudier eller ved bruk av en ikke-farmakologisk intervensjon med sikte å redusere antipsykotikaforbruk. Da det ikke var målet med oppgaven å dekke alle ikke-farmakologiske intervensjoner for å behandle APSD, var det vanskelig å lage en oppbygging i søket som fanget opp ikke-farmakologiske intervensjoner som også dokumenterte intervensjonens reduksjonsevne av antipsykotika-forskrivning. Noe som allikevel gir styrke til dekningen av denne undergruppen er at det er gjennomført søk i grålitteraturdatabaser, hvorav én nylig publisert RCT og én omfattende systematisk oversikt ble fanget opp. Totalt sett er de inkluderte artiklene én systematisk oversikt med alle RCTer, CCTer og prospektive før-etter observasjonsstudier publisert i perioden fra de gjennomgåtte databasenes oppstart til 2013, i tillegg til 3 kontrollerte studier og én prospektiv før-etter-observasjonsstudie publisert i etterkant av den systematiske oversikten. Det vil si at de studiene som eventuelt ikke ble fanget opp i dette litteratursøket trolig er av lav kvalitet og ville hatt liten innvirkning på resultatene.

En annen svakhet er at i gjennomgangen av publikasjoner som omhandlet ikke-farmakologiske intervensjoner med sikte å redusere antipsykotikaforskrivning har den respektive systematiske oversikten kun systematisk rapportert påvirkning på forskrivningsrate av antipsykotika. Hvis disse studiene hadde blitt gått igjennom hver for seg ville det kunne gitt et annet helhetsbilde av intervensjonenes påvirkning på velferd hos eldre med APSD, for da kunne man sett om de har dokumentert noen parametere som kan gi mer grunnlag for å vurdere dette området.

En tredje svakhet var at ikke alle studier spesifiserte om sykehjemsbeboerne med demens, eventuelt hadde gjort analyse av de som hadde demens (og dermed APSD), dog dette var nærliggende å tenke. Derfor måtte slike studier ekskluderes, blant annet en stor RCT fra Australia (84).

9.4. Videre forskning på intervensjoner siktet på å redusere upassende forskrivning av antipsykotiske medisiner hos personer med demens og

Etter at Thompson Coon et al. systematiske oversikten over intervensjonsstudier for å redusere forbruk av upassende antipsykotika for APSD var laget i 2013 ble det nevnt i diskusjonen at «Det overordnede bildet er at det ser ut til at gjeldende retningslinjer for å begrense forskrivning av antipsykotiske midler er vanskelige å implementere i den daglige praksisen, mens man sjonglerer med etiske bekymringer, bemanningsnivåer, personalets kompetanse med ikke-farmakologiske alternativer, og ønsker fra nødstedte pårørende og omsorgspersoner. Stor, godt rapportert, randomisert forskning av god kvalitet innen kommunal omsorg med tilhørende prosessevalueringer vil muliggjøre en bedre forståelse av miljøet og dets innvirkning på vellykket implementering av intervensjoner...» (74). Det ble og tatt fram at det ble søkt etter studier om fasiliterende og hindrende faktorer for seponering av upassende antipsykotikabruk for APSD, men at det ikke ble funnet, og derfor ble det anbefalt å forskes på. Dette ble gjort i ettertid, og denne forskningen er blant annet samlet i en systematisk oversikt i 2021 «What Makes Deprescription of Psychotropic Drugs in Nursing Home Residents with Dementia so Challenging? A Qualitative Systematic Review of Barriers and Facilitators» (85). For en videre vurdering av hvordan ikke-farmakologiske intervensjoner skal ha større sannsynlighet for å lykkes er det viktig å se på forskningen innad i dette feltet.

Etter dette litteraturstudiet kan det konkluderes med at det er viktig med større seponeringsstudier av antipsykotika forskrevet for APSD og flere ikke-farmakologiske intervensjonsstudier med sikte å få ned forbruket av antipsykotika forskrevet for APSD, og at disse studiene samtidig fokuserer på helhetsbildet til personer med demens ved å dokumentere hvordan bruk av andre psykofarmaka, livskvalitet, aktiviteter i dagliglivet, antipsykotiske bivirkninger, uheldige hendelser, dødelighet, kompensering med bruk av ikke-farmakologiske intervensjoner og eventuelle andre faktorer som indikerer velferd hos eldre med demens blir påvirket av seponering eller ikke-farmakologiske intervensjoner med sikte å redusere antipsykotika-forskrivning.

10. Konklusjon

Det finnes to typer seponeringsrelaterte studier; rene seponeringsstudier og ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å redusere forbruket av antipsykotika forskrevet for APSD.

Angående seponeringsstudier var det generelt lav kvalitet og små studier og det er vanskelig å konkludere med sikkerhet, men resultater peker i retning av at seponering ikke fører til forverring av APSD. Seponering ser ut til å være gunstig for de med mildere APSD, mens ved mer alvorlige symptomer kan det være fordelaktig å fortsette behandling. Brå seponering ser ut til å være mulig hos eldre med APSD, men kan gi lette seponeringssymptomer, spesielt hos de som i utgangspunktet står på høye doser. Nøye overvåking av pasienter er avgjørende ved seponering av antipsykotika. Bedre designede seponeringsstudier for å bekrefte de foreløpige funnene er ønskelig.

Så langt har publiserte ikke-farmakologiske intervensjonsstudier hatt meget forskjellig metodikk og det er dermed vanskelig å sammenligne effekt av intervensjoner mellom studiene. Allikevel er det høyere antall deltakere og generelt høyere evidensnivå i de ikke-farmakologiske intervensjonsstudiene enn i seponeringsstudiene. De mest komplekse intervensjonene med de mest robuste studiedesignene kan ha hatt størst effekt på å redusere forbruket av antipsykotika hos eldre med demens og å forbedre APSD. Det ser ut

som kompleksiteten på intervensjonen har større innvirkning enn hvilken undergruppe intervensjonen tilhører. Utdanningsprogrammer i kombinasjon med legemiddelgjennomgang ser ut til å gi beste resultater.

Siden APSD er et symptomcluster og er fluktuerende er funnene fra ikke-farmakologiske seponeringsstudier mindre robuste og derfor er det ønskelig med større seponeringsstudier av antipsykotika forskrevet for APSD flere ikke-farmakologiske intervensjonsstudier med sikte å få ned forbruket av antipsykotika forskrevet for APSD. Men samtidig er det viktig å ha fokus på intervensjonens effekt på deltakernes forbruk av andre psykofarmaka, livskvalitet, aktiviteter i dagliglivet, antipsykotiske bivirkninger, uheldige hendelser, dødelighet, kompensering med bruk av ikke-farmakologiske intervensjoner og eventuelle andre faktorer som indikerer suksess av behandling av APSD.

11. Referanser

1. Folkehelseinstituttet - FHI. Demens Webområde for folkehelse rapporten til FHI. 2021, februar 23 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens/>].
2. Selbæk G, Kirkevold Ø, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2007;22(9):843-9.
3. Selbæk G. Atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2005;125:1500-2.
4. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2007;23(2):170-7.
5. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 1990;147(8):1049-51.

6. Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. Archives of neurology. 1994;51(7):676-81.
7. Ruths S, Straand J. Antipsykotiske midler mot uro ved demens–medisinsk behandling eller kjernisk atferdsregulering? Tidsskrift for den norske legeforening. 2005;125:1672-5.
8. Selbaek G, Janus S, Bergh S, Engedal K, Ruths S, Helvik A, et al. Change in psychotropic drug use in Norwegian nursing homes between 2004 and 2011. International Psychogeriatrics. 2018;30(3):385-94.
9. Tveito M, Handal M, Engedal K, Smith RL, Høiseth G, Skurtveit S. Forskrivning av antipsykotika til hjemmeboende eldre 2006–18. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2019.
10. Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia UpToDate2021 [updated 2021, september 7. Available from: https://www.uptodate.com/mime.uit.no/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia?search=dementia%20bpsd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty pe=default&display_rank=1#H611864373.
11. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013(3):CD007726.
12. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, Whitehead C, Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. International psychogeriatrics. 2017;30(3):295-309.
13. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of DementiaA Review of the Evidence. Jama. 2005;293(5):596-608.
14. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. Bmj. 2004;329(7457):75.
15. Helsedirektoratet. Legemidler mot atferdsmessige og psykologiske symptomer ved demens (APSD) Webområde for Helsedirektoratet, 2019 [updated 2019, nov 27. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/demens/legemidler-mot-atferdsmessige-og-psykologiske-symptomer-ved-demens-apsd#personer-med-alzheimers->

[demens-vaskulaer-demens-eller-blandet-alzheimers-demens-vaskulaer-demens-kan-behandles-med-atypiske-antipsykotika-ved-psykotiske-symptomer-og-aggressiv-agitasjon.](#)

16. 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.
17. Sawan MJ, Moga DC, Ma MJ, Ng JC, Johnell K, Gnjidic D. The value of deprescribing in older adults with dementia: a narrative review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(11):1367-82.
18. Ingebretsen R. Eldreomsorg - familieomsorg og offentlige tjenester UiO : univeristetet i Oslo2015 [updated 2020, november 03. Available from: <https://www.norgeshistorie.no/oljealder-og-overflod/1961-Eldreomsorg-familieomsorg-og-offentlige-tjenester.html>.
19. Førland O. Eldreomsorg SNL - Store Norske Leksikon, 2014 [updated 2020, november 12. Available from: <https://snl.no/eldreomsorg>.
20. SINTEF - norsk forskningsinstitutt for Helsetjenesteforskning. Eldreomsorgen i Norge: Helt utilstrekkelig – eller best i verden? ; 2009.
21. Gautun H. En utvikling som må snus. Bemanning og kompetanse i sykehjem og hjemmesykepleien. Høgskolen i Oslo og Akershus; 2020. Report No.: 8278947511.
22. Gautun H, Øien H, Bratt C. Underbemanning er selvforsterkende. Oslo: Høgskolen i Oslo og Akershus; 2016.
23. Sletvold O. Geriatri. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2006;126:92-3.
24. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Rubenstein LZ, Adams J. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993;342(8878):1032-6.
25. Ommundsen N. Bred geriatrisk vurdering (=CGA) - en oversikt over ulike modeller [Powerpoint presentasjon]. Oslo universitetssykehus: Legeforeningen; 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/bd82a362eeb44bd7a16c72dc7da117c2/bred-geriatrisk-vurdering-en-oversikt-over-ulike-modeller.pdf>.
26. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(9):CD006211-CD.
27. Steensen S. Beboerne : en dokumentar om livet på Lille Tøyen sykehjem. Oslo: Spartacus; 2006.

28. Eldresenteret.no. Hva er den gode alderdommen? [Available from: <https://www.eldresenteret.no/gerotranscendens-en-aldringsteori-som-tilbyr-et-alternativt-syn-pa-aldring/>].
29. Wikipedia encyklopedi. Pensjonistpartiet 2021 [Available from: <https://no.wikipedia.org/wiki/Pensjonistpartiet>].
30. Spigset O. 30.1: Polyfarmasi. In: Wyller TB, editor. Geriatri : en medisinsk lærebok. 2. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2015. p. 223-45.
31. Bakken MS, Ruths S, Ranhoff AH, Spigset O, Langørgen A, Granås AG. START OG STOPP versjon 2. Screeningverktøy for forskrivning av legemidler til eldre. 2015.
32. Feng Y, Pollock BG, Coley K, Marder S, Miller D, Kirshner M, et al. Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(5):629-39.
33. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;122(3):223-9.
34. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia : A randomized, double-blind trial. *The journal of clinical psychiatry*. 1999;60(2):107-15.
35. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, et al. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;153(2):238-43.
36. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions : Update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:12-25.
37. Lee HS, Tan CH, Khoo YM, Chee KT, Wong KE, Chong SA, et al. Serum concentrations and clinical effects of risperidone in schizophrenic patients in Singapore—a preliminary report. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(4):460-1.
38. Buajordet I. Legemiddelbivirkninger i ulike pasientpopulasjoner. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2004;124:1784.
39. Engedal K, Brækhus A, Gjerstad L. Effekt av legemidler mot demens. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2004;124:1641-2.
40. WHO - World Health Organization. Chapter V - Mental and behavioural disorders (F00-F99) 2019 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F00-F09>].

41. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *International journal of geriatric psychiatry*. 2001;16(1):39-44.
42. Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, Reichelt K, Myint P, O'Brien J. A 1-year follow-up study of behavioral and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(8):631-6.
43. McIlroy S, Craig D. Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2004;1(2):135-42.
44. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2002;10(2):125-8.
45. Lyketsos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(1):66-71.
46. Næss MS. Hjelper antidepressiver mot depresjon? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2017;137.
47. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*. 2008;5(2):e45.
48. Kirsch I. Antidepressants and the placebo effect. *Zeitschrift für Psychologie*. 2014;222:128-34.
49. Heskestad S, Kalhovde AM, Jakobsen ES, Tytlandsvik M, Horpestad L, Runde IKS. Medikamentfri psykiatrisk behandling—hva mener pasientene? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2019.
50. Whitaker R. *En psykiatrisk epidemi : illusjoner om psykiatriske legemidler*. Oslo: Abstrakt forl.; 2014.
51. Gurwitz JH, Bonner A, Berwick DM. Reducing Excessive Use of Antipsychotic Agents in Nursing Homes. *Jama*. 2017;318(2):118-9.
52. Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. A study of antipsychotic drug use in nursing homes: epidemiologic evidence suggesting misuse. *Am J Public Health*. 1980;70(5):485-91.

53. Shorr RI, Fought RL, Ray WA. Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *Jama*.271(5):358-62.
54. Selbæk G, Engedal K. Atypiske antipsykotika hos eldre pasienter med demens. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;128:1060-1.
55. Ruths S, Sorensen PH, Kirkevold O, Husebo BS, Kruger K, Halvorsen KH, et al. Trends in psychotropic drug prescribing in Norwegian nursing homes from 1997 to 2009: A comparison of six cohorts. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;28(8):868-76.
56. Yan J. FDA Extends Black-Box Warning to All Antipsychotics *Psychiatric news*2008, juli 18 [Available from: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/pn.43.14.0001>].
57. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om demens Webområde for Helsedirektoratet2017 [updated 2022, mai 11. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/demens>].
58. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *Bmj*. 2005;330(7489):445.
59. Solberg DK, Refsum H. Ti bud for behandling med psykofarmaka. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2015;135:16-7.
60. Bakerjian D. CMS national partnership to improve dementia care in nursing homes. *Geriatric nursing (New York)*. 2014;35(1):77-9.
61. Hortwitz GJ, Tariot PN, Mead K, Cox C. Discontinuation of Antipsychotics in Nursing Home Patients With Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*.3(4):290-9.
62. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3) (no pagination).
63. Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(9):937-43.
64. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. When Less is More, but Still Not Enough: Why Focusing on Limiting Antipsychotics in People With Dementia Is the Wrong Policy Imperative. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(9):1074-9.

65. Center for Clinical Standards and Quality/Survey and Certification Group (Centers for Medicare & Medicaid Services UDoHaHS. Update report on the National Partnership to improve dementia care in nursing homes 2016 [Available from: <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/SurveyCertificationGenInfo/Policy-and-Memos-to-States-and-Regions-Items/Survey-and-Cert-Letter-16-28>.
66. Grabowski DC, O'Malley AJ, Afendulis CC, Caudry DJ, Elliot A, Zimmerman S. Culture Change and Nursing Home Quality of Care. *The Gerontologist*. 2014;54(Suppl_1):S35-S45.
67. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2013;6(1):50-4.
68. Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz SK, Sultzer DL, et al. Prediction of Relapse After Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's Disease: The Role of Hallucinations. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(4):362-9.
69. Azermai M, Petrovic M, Engelborghs S, Elseviers MM, Van der Mussele S, Debruyne H, et al. The effects of abrupt antipsychotic discontinuation in cognitively impaired older persons: a pilot study. *Aging & Mental Health*. 2013;17(1):125-32.
70. Bravo-Jose P, Saez-Lleo CI, Peris-Marti JF. Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia. *Farmacia Hospitalaria*. 2019;43(4):140-5.
71. Gao RL, Lim KS, Luthra AS. Discontinuation of antipsychotics treatment for elderly patients within a specialized behavioural unit: a retrospective review. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):212-9.
72. Gordon M. When should antipsychotics for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia be discontinued? *Annals of Long-Term Care*. 2014;22(4):24-9.
73. Ehrt U, Fritze F, Aarsland D. Respiratory Dyskinesia as Discontinuation Effect of Risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(6):609.
74. Thompson Coon J, Abbott R, Rogers M, Whear R, Pearson S, Lang I, et al. Interventions to reduce inappropriate prescribing of antipsychotic medications in people with dementia resident in care homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;15(10):706-18.
75. Gedde MH, Husebo BS, Mannseth J, Kjome RLS, Naik M, Berge LI. Less Is More: The Impact of Deprescribing Psychotropic Drugs on Behavioral and Psychological Symptoms and

Daily Functioning in Nursing Home Patients. Results From the Cluster-Randomized Controlled COSMOS Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021;29(3):304-15.

76. Ballard C, Corbett A, Orrell M, Williams G, Moniz-Cook E, Romeo R, et al. Impact of person-centred care training and person-centred activities on quality of life, agitation, and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: A cluster-randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2018;15(2):e1002500.

77. Weeks WB, Mishra MK, Curto D, Petersen CL, Cano P, Hswen Y, et al. Comparing Three Methods for Reducing Psychotropic Use in Older Demented Spanish Care Home Residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(7):1444-53.

78. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, et al. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(7):592-600.e7.

79. Shah A. Can risperidone and olanzapine in elderly patients with dementia and other mental disorders be discontinued? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;21(2):140-6.

80. Malt UF. Kliniske råd for nedtrapping og seponering av antipsykotiske legemidler. *Norsk psykiatrisk forening - Den Norske Legeforening*; 2020.

81. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017;15(1):81-4.

82. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1159-79.

83. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *Bmj*. 2006;332(7544):756-61.

84. Westbury JL, Gee P, Ling T, Brown DT, Franks KH, Bindoff I, et al. RedUSE: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities. *Medical Journal of Australia*. 2018;208(9):398-403.

85. Moth AE, Holmkjaer P, Holm A, Rozing MP, Overbeck G. What Makes Deprescription of Psychotropic Drugs in Nursing Home Residents with Dementia so Challenging? A Qualitative Systematic Review of Barriers and Facilitators. *Drugs Aging*. 2021;38(8):671-85.

12. Vedlegg 1

12.1. Grade-evalueringer

12.1.1. Inkluderte publikasjoner om ikke-farmakologiske intervensjoner siktet på å få ned forbruk av antipsykotika forskrevet for APSD

Referanse: Thompson Coon J, Abbott R, Rogers M, Whear R, Pearson S, Lang I, et al. <u>Interventions to reduce inappropriate prescribing of antipsychotic medications in people with dementia resident in care homes: a systematic review.</u> J Am Med Dir Assoc 2013;15(10):706-18.		Studiedesign: Systematisk oversikt	
		Grade - kvalitet	1a
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å vurdere effektiviteten av intervensjoner som brukes for å redusere upassende forskrivning av antipsykotika til eldre med demens i eldreomsorg (residential care).</p>	<p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Inkl.: intervensjoner designet for å redusere upassende forskrivning av antipsykotiske medisiner til personer med demens i fellesskapsmiljøer (community residential care settings), rettet mot fagfolk (f.eks. allmennleger, samfunnspsykiatere, farmasøyter) som var ansvarlige for forskrivning av disse medisinene i disse settingene, med rapportering av sammenlignende data av intervensjonens reduksjonseffekt .</p> <p>Datagrunnlaget Det ble foretatt systematiske søk i 12 elektroniske databaser. Referanselister over alle inkluderte studier og videre siteringssøk (forward citation searching) ved hjelp av Web of Science ble også gjennomgått. 22 kvantitative studier (rapportert i 23 artikler) ble inkludert, publisert i perioden 1987-2013, som evaluerte effektiviteten av ulike ikke-farmakologiske intervensjoner for å redusere antipsykotikabruk. Ingen kvalitative studier som oppfyller våre inklusjonskriterier ble identifisert. 6 RCT, 5 CCT, 11 ukontrollerte før-etter studier. Ca. 19 300 personer med demens ble inkludert totalt.</p> <p>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Endring i antipsykotikaforbruk, rapportert i mange forskjellige formater, f.eks. antipsykotika seponert, antall dager med antipsykotisk behandling per pasient per måned, andel beboere som tar antipsykotika og doseendring. Data ble derfor satt i tabeller, gruppert etter studiedesign og utfall, og diskutert narrativt.</p> <p>Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert) Ulike intervensjoner kategorisert som utdanningsprogrammer (n=11), tilgjengelige tjenester* (n=2), medisingjennomgang (n=4) og multikomponentintervensjoner (n= 5).</p>	<p>Hovedfunn Fordelaktige effekter ble sett i 9 av de 11 studiene og i det mest robuste studiedesignet var det reduksjoner i antipsykotiske forskrivningsnivåer på mellom 12 % og 20 %. Dessverre var det få robuste studier, men studier med lavere kvalitet understøttet for det meste de samme funnene. Lite empirisk informasjon ble gitt om bærekraften til intervensjoner.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja • Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet? Ja • Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja • Hvis resultatene fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Ikke relevant • Kan resultatene overføres til praksis? Trolig, men det trengs fortsatt forskning over lengre tid for å vite langtidskonsekvenser på forbruket av antipsykotika • Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Ja • Veier fordelene opp for ulempene og kostnader? • Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • styrke: fulgte retningslinjer for beste praksis for systematiske gjennomganger og første gjennomført på sitt område, sikker på at den omfatter de fleste om ikke alle tilgjengelige data om dette emnet, uniform retning på resultatmål i de fleste studier, inklusjon av andre studier enn RCT med sammenlignbare datamodeller gir et fullstendig bilde av spekteret av intervensjoner som har blitt evaluert og legger mer tyngde på funnene • svakhet: resultatmål presentert i forskjellige formater i RCTer som umuliggjorde metaanalyse, få antall robuste studier funnet generelt og innad i hver intervensjonskategori, samt manglende rapporterte data, umuliggjorde sammenligning av effekt av ulike typer intervensjoner opp mot hverandre • Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Konklusjon			
<p><i>Intervensjoner for å redusere uhensiktsmessig forskrivning av antipsykotiske medisiner til personer med demens bosatt i omsorgsboliger kan være effektive på kort sikt, men lengre mer robuste studier er nødvendig. For at forskrivningsnivåene skal reduseres på lang sikt, må kulturen og arten av omsorgsmiljøer og tilgjengeligheten og gjennomførbarheten av ikke-medikamentelle alternativer tas opp.</i></p>			
Land			
England			
År data innsamling			
Alle databaser ble søkt fra start til november 2013	Statistiske metoder The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group Data Collection sjekklisten som inkluderer en taksonomi av intervensjonskomponenter, som ble fullført for hvert forsøk som en del av denne prosessen.		

Referanse: Gedde, M. H., Husebo, B. S., Mannseth, J., Kjome, R. L. S., Naik, M., Berge, L. I. (2021). <u>Less is more: the impact of deprescribing psychotropic drugs on behavioral and psychological symptoms and daily functioning in nursing home patients. results from the cluster-randomized controlled cosmos trial.</u> American Journal of Geriatric Psychiatry, 29, 304-315. https://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.004			Studiedesign: RCT	
			Grade - kvalitet	1b
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>For å undersøke virkningen av medisingjennomganger ved bruk av kollegial veiledning og systematisk klinisk evaluering på psykotrope forskrivninger, atferdsmessige og psykologiske symptomer ved demens (APSD) og daglige aktiviteter (ADL)</p>	<p>Rekruttering deltakere Sykehjem fra åtte kommuner av ulik størrelse i Sør-Norge ble invitert til å delta.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Inkl.: Pasienter i alderen ≥65 år som har bodd minst 2 uker på sykehjem. Ekskl.: schizofreni og en forventet levealder ≤ på 6 måneder.</p> <p>Datagrunnlaget Av totalt 723 påmeldte pasienter, hvorav 428 deltok i studien; 217 ble randomisert til intervensjonen, hvorav 17 % sto på antipsykotika ved baseline (n=37) og 211 til omsorg som vanlig (kontroll), hvorav 12 % sto på antipsykotika ved baseline (n=25).</p> <p>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primært utfallsmål: gjennomsnittlig endring sammenlignet med baseline i antall forskrevne psykofarmaka, både totalt og regelmessig etter 4 måneder, og for hvert psykofarmaka. Sekundære utfallsmål: gjennomsnittlige endringer i 1) APSD estimert av Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version (NPI-NH) og Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), og 2) ADL evaluert av Physical Self Maintenance Scale (PSMS).</p> <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Intervensjonen bestod av Kommunikasjon, Systematisk smertebehandling, Medisingjennomgang, Organisering av aktiviteter og Sikkerhet. Under legemiddelgjennomgang evaluerte sykehjemslegen behandling med kolleger systematisk ved å bruke resultatene fra validerte kliniske vurderinger.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Ikke rapportert.</p> <p>Statistiske metoder Welch's unequal variance t test, multilevel mixed-effect negative binomial regression</p>	<p>Hovedfunn Sammenlignet med kontroll, ble den gjennomsnittlige endringen i forskrevne psykofarmaka redusert både totalt og vanlig antall, Total antall (regelmessig+v/behov):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interv. (217): 34 % reduksjon, mean=-0,34, SD=1,01, Kontroll (211): 14 % reduksjon, mean -0,31, SD 0,77. Df = 426, p=<0,001 <p>Regelmessig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interv. (217): 26 % reduksjon, mean -0,21, SD 0,78. Kontroll (211): 11 % reduction, mean 0,02, SD 0,61. Df = 426, p=<0,001 <p>Antipsykotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interv. (217): mean -0,02, SD 0,33- Kontroll (211): mean 0,02, SD 0,23 df=426, p=0,087 <p>Gjennomsnittlige endringer NPI-NH (p=0,180) og CSDD-score (p=0,945) var ikke forskjellig mellom gruppene. Gjennomsnittlig endring i PSMS viste bedring i intervensjonsgruppen, og forverring i kontrollgruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - interv. (216): mean -0,13, SD 4,22. Kontroll (204): mean 0,73, SD 3,45. Df = 418, p=0,023 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) <ul style="list-style-type: none"> • Uselekkert gruppe sykehjemspasienter • Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja • Randomiseringsprosedyre? Ja, randomisering av sykehjemsenehetene til intervensjons- og kontrollgruppe. En statistiker randomiserte clusters av deltakerne. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja, single-blinded • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Det blir ikke nevnt, men trolig ja, da det blir gjennomført en annen type tilnærming for å vurdere medikamentforbruk enn vanlig prosedyre. • Hva er resultatene? Presisjon? Seponering av psykotrope legemidler var trygg og dette forbedret ADL • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-styrke: Metode brukervennlig for førstelinjetjeneste, høy generaliserbarhet, stor prøvestørrelse, brukt gode statistiske metoder, brukte validerte skjemaer</p> <p>-svakheter: noen av de samme behandlerne i kontroll og intervensjonsgruppe, completers only analyse, ikke registrert indikasjon og varighet av legemiddelbehandling, ressurskrevende ikke-farmakologiske komponenter og logisitikk i intervensjon, multiple tester øker sjansen for falsk positive, ikke vurdert definerte daglige doser av de ulike klassene av psykotrope legemidler eller andre faktorer som påvirker APSD (smertevurderinger og smertestillende), APSD- og ADL-data vurdert av omsorgspersonene som også gjennomførte intervensjonen</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</p>	
Konklusjon	<p><i>Intervensjonen førte til sikker seponering, da reduksjonen i bruk av psykotrope legemidler ikke påvirket APSD negativt, mens ADL ble bedre.</i></p>			
Land	<p>Norge</p>			
År data innsamling	<p>Pasienter ble rekruttert og inkludert i 2014 til 2015. Pasientene ble fulgt i 4 måneder, med siste vurdering i 2015</p>			

Referanse: Ballard C, Corbett A, Orrell M, Williams G, Moniz-Cook E, Romeo R, et al. <u>Impact of person-centred care training and person-centred activities on quality of life, agitation, and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: A cluster-randomised controlled trial.</u> PLoS Med 15(2):e1002500.			Studiedesign: RCT	
			Grade - kvalitet	1b
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
evaluere effekten av en personsentrert omsorgs og psykososial intervensjon som inkluderer en antipsykotikagjennomgang, på QoL, agitasjon og antipsykotikaforbruk hos personer med demens som bor på sykehjem, og for å bestemme dens kostnader.	Rekruttering deltakere 69 sykehjem i England Inklusjons-/eksklusjonskriterier Datagrunnlaget 847 personer ble randomisert til WHELD eller TAU, hvorav 553 fullførte den 9-måneders randomiserte kontrollerte studien. Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primært utfall: QoL (DEMQOL-Proxy). Sekundære utfall: Agitasjon (Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]), nevropsykiatriske symptomer (Neuropsychiatric Inventory–Nursing Home Version [NPI-NH]), antipsykotisk bruk, global forverring (Clinical Dementia Rating), humør (Cornell Scale for Depression in Dementia), udekkede behov (Camberwell Assessment of Need for the Elderly), dødelighet, kvalitet på interaksjoner mellom omsorgspersonell og beboere med demens (Quality of Interactions Scale [QUIS]), smerte (Abbey Pain Scale) og kostnader. Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Intervensjon: Sykehjem personalopplæring i personsentrert omsorg og sosial interaksjon og opplæring angående antipsykotiske medisiner (antipsykotikagjennomgang), etterfulgt av løpende levering gjennom en omsorgspersonell «champion»-modell. Kontrollgruppe: Behandling som vanlig (TAU)	Hovedfunn Intervensjonen ga en statistisk signifikant forbedring i QoL (DEMQOL-Proxy Z-score 2,82, p=0,0042; gjennomsnittlig Df 2,54, SEM 0,88; 95 % KI 0,81, 4,28; Cohens D-effektstørrelse 0,24). Det var også statistisk signifikante fordeler ved agitasjon (CMAI Z-score 2,68, p=0,0076; gjennomsnittlig forskjell 4,27, SEM 1,59; 95 % CI -7,39, -1,15; Cohens D 0,23) og generelle nevropsykiatriske symptomer (NPI-NH Z-score p<0,001; gjennomsnittlig Df 4,55, SEM 1,28; 95 % KI -7,07, -2,02; Cohens D 0,30). Fordelene var størst hos personer med moderat alvorlig demens. Det var en statistisk signifikant fordel i positive omsorgsinteraksjoner målt ved QUIS (19,7 % økning, SEM 8,94; 95 % KI 2,12, 37,16, p=0,03; Cohens D 0,55). Antipsykotikabruken var på et lavt stabilt nivå i begge behandlingsgruppene, og intervensjonen reduserte ikke bruken. (endring i antipsykotikabruk: interv. -0,1 %, SEM 0,1; TAU -0,2 %, SEM 0,1, p=0,60; antipsykotikabruk ved 9 måneder: interv. versus TAU relativ risiko 1,06, 95 % KI 0,62 til 1,82, p=0,82) Bifunn – andre viktige endepunkter	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) • Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja, gjennomført all baseline evaluering før tildeling av behandling, inklusiv demensevaluering • Randomiseringsprosedyre? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ikke mulig å blinde deltakere og behandlere, men klinikere og forskningsassistenter som fullførte oppfølgingsvurderinger var blindet for behandlingstilfelding. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) Ja • Hva er resultatene? Presisjon? En vellutviklet intervensjon som kan lett implementeres i sykehjemrutiner i praksis som har vist bedret livskvalitet for beboere med demens, lavere agitasjonsnivåer og APSD generelt og som er kostnadseffektiv sammenlignet med vanlig pleie. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, men første personsentrerte omsorgsintervensjon som viser bedring i QoL, samt første ikke-farmakologisk som farmakologisk intervensjon som har dokumentert kostnadsfordeler framfor vanlig pleie • Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • styrke: Stor deltakerstørrelse, velutviklet intervensjonspakke som lett kan implementeres i klinisk rutinepraksis • svakheter: antipsykotikagjennomgang var basert på å utvide prosesser i omsorgshjem for å utløse medisinsk gjennomgang og involverte ikke i denne studien proaktiv primærhelsetjeneste, den iboende utfordringen med å vurdere QoL i denne pasientgruppen, høy non-completers gruppe pga. Skrøpeligheheten i studiepopulasjonen • Har resultatene plausible forklaringer? Ja 	
Konklusjon	<i>Tyder på at intervensjonen gir fordeler i form av livskvalitet, agitasjon og nevropsykiatriske symptomer, om enn med relativt små effektstørrelser, samt kostnadsbesparelser i en modell som lett kan implementeres i sykehjem.</i>			
Land	England			
År data innsamling	Januar 2013 – september 2015			
	Viktige konfunderende faktorer Region og størrelse på sykehjem, alder, kjønn, demens avlørighetsgrad Statistiske metoder Diagraminformasjonen til Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) presenteres for å identifisere et eventuelt ulikt frafall mellom grenene av forsøket. Analysen av de kvantitative resultatene ble utført ved å bruke en kovarians multivåanalyse (ANCOVA). Gjennomsnittlige forskjeller i kostnader og 95 % CI ble oppnådd ved ikke-parametriske oppstartsregresjon (1000 repertisjoner) modellering for å ta hensyn til ikke-normale fordelinger. En blandet multivå modell ble brukt, kontrollert for sted og alder ved inngåelse i studien. Logistisk regresjon ble brukt til å forutsi manglende variabler fra faktorene og kovariatene målt ved baseline, ved å bruke tilnærmingen validert i en tidligere faktoriell studie Oppfølgingstid Resultatmål for studien ble vurdert ved baseline og ved 9 måneder.			

Referanse: Weeks WB, Mishra MK, Curto D, Petersen CL, Cano P, Hswen Y, et al. <u>Comparing Three Methods for Reducing Psychotropic Use in Older Demented Spanish Care Home Residents</u> . Journal of the American Geriatrics Society 2019;67(7):1444-53.			Studiedesign: Kohortestudie
		Grade - kvalitet	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Et kvasi-eksperimentelt design for å utføre en retrospektiv, kontrollert, observasjonsanalyse av sammenhengen mellom endringer i psykotropisk forskrivning og introduksjonen av tre intervensjoner designet for å optimalisere psykotropiske forskrivning blant eldre sykehjemsbeboere med demens.</p>	<p>Rekruttering deltakere Sykehjemsbeboere i 45 sykehjem i Spania Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Inkl.: alderen 70 til 99 år som hadde demens og ble foreskrevet antipsykotisk, angstdempende eller antidepressiv medisin, og som residerte i sykehjem fra des '17 – juli '18. Datagrunnlaget 1653 sykehjemsbeboere, hvorav 606 fikk en intervensjon; resterende 1047 fungerte som propensity score-matched kontroll. Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert) Gjennomført litteratursøk for å finne 3 intervensjoner som berettiget evaluering:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tverrfaglige medisingjennomganger eller tverrfaglige avdelingsrunder («Team rounds») - Anvendelse av "STOPP/START"-kriterier - Bruk av en pasient "beslutningshjelper" for å veilede behandlingsavgjørelser angående psykotrope medisiner <p>Utfall (outcome) Primært utfall ved 2 og 4 uker etter intervensjon: endring fra baseline legemiddelklasse-spesifikk milligram-ekvivalent daglig dose (MEDD) samt sep.rate Sekundære utfall ved 2 uker: uheldige konsekvenser: pasientfall og bruk av tvang. Dødsfall i løpet av studieperioden. - Innenfor hver intervensjon er det analysert data for hver enkel av de 3 legemiddelgruppene i tilfelle ulike assosiasjoner → tot. 9 intervensjons/legemiddelgruppe kohorter</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Ulike behandlingsgrupper, bruk av propensity scores med følgende variabler: alder, kjønn, lengde på bo-opphold ved sykehjem, Charlson score og MEDD for hver legemiddelgruppe av interesse De syke – definert hvordan – klare kriterier for diagnose? ICD-9 og ICD-10 diagnose for demens eller pasientspesifikke mål for kognitiv svikt (generelt oppdatert årlig på hvert sykehjem): «FAST» score (1-7) og «Pfeiffer» score (0-10), hvorav score >= 5 indikerer moderat kognitiv svikt forenlig med demens</p> <p>Statistiske metoder Ujusterte analyser: student's t-test og chi-square test Justerte analyser: mixed-effects lineær regresjonsmodell</p>	<p>Hovedfunn (hentet ut data kun angående antipsykotikaseponering og sekundære utfall, MEDD ekskludert) Pasienter hvor antipsykotika var blitt seponert etter 4 ukers intervensjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Team rounds: intervensjon 23,8 %, kontroll 8,9 %, p=0,002 - Decision Aid: intervensjon 26,3 %, kontroll 6,1 %, p=<0,001 - STOPP/START: intervensjon 27,3 % kontroll 6,1 %, p=<0,001 <p>Intervensjonspasienter var ikke mer sannsynlig enn kontrollen for å ha opplevd et dokumentert fall eller å ha vært utsatt for fysisk tvang i 2-ukersperioden etter intervensjonen sammenlignet med 2-ukers perioden før intervensjonen (data ikke vist). Ingen av de 372 beboerne som oppfylte våre inklusjonskriterier og døde i løpet av studieperioden mottok noen av intervensjonene vi undersøkte</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Var studien prospektiv? Ja, eller nei? • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Usikker hvor lang oppfølgingstid. Trolig 4 uker, noe som er litt kort for å vurdere om måtte starte opp igjen på antipsykotika igjen etterpå. Oppgitt prosent for seponering er ikke oppfulgt etterpå med nye tall etter oppfølgingstid.. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja • Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: stort antall i utvalg • Svakhet: selvdokumentering av fullføring av intervensjon i datasystem, tildelte ikke pasienter tilfeldig til å motta en bestemt intervensjon, samt retrospektiv observasjon • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon	<p><i>Det ble funnet sterke bevis på at intervensjonene var assosiert med redusert psykotropisk bruk uten tilsvarende skader, noe som tyder på at slike intervensjoner bør inkorporeres i spanske sykehjemsmodeller. Offentlig rapportering om bruk av psykotrope medisiner i spanske omsorgshjem kan oppmuntre omsorgshjem til å regelmessig overvåke bruk av psykotrope medisiner og implementere slike instrumenter</i></p>		
Land	Spania		
År data innsamling	Januar – juni 2018		

Referanse: Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, et al. <u>Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study</u> . J Am Med Dir Assoc 2018;19(7):592-600.e7.			Studiedesign: Prospektivt før-etter observasjonsstudie	
			Grade - kvalitet	3a
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>å evaluere den vedvarende reduksjonen av antipsykotika brukt for APSD gjennom en seponeringsintervensjon og utdanning av helsepersonell.</p>	<p>Populasjon Pleiepersonell fra 23 sykehjem rekruterte 139 beboere Inkl: >= 60 år, tatt antipsykotika >= 3 mnd, bodd i sykehjem i >= 1 mnd, Ekskl: uten primær psykotisk lidelse, terminal sykdom, meget alvorlig APSD ved baseline (NPI-NH score >= 50; domene score 12 for >=2 av vrangforestillinger, hallusinasjoner, agitasjon/agresjon, angst eller disinhibisjon, og occupational disrptivness score >= 4 for => 2 av disse domene)</p> <p>Eksposering En antipsykotisk seponeringsprotokoll ble etablert. Utdanning av allmennleger, farmasøyter og hjemmesykepleiere med fokus på ikke-farmakologisk forebygging og behandling av APSD.</p> <p>Utfall – hoved utfall Primært utfall: antipsykotisk forbruk over 12 måneders oppfølging Sekundære utfall: APSD (NPI, Cohen-Mansfield agitasjons inventory og sosial tilbaketrekning) og uønskede hendelser (fall, sykehusinnleggelse og kognitiv svikt).</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, antipsykotika-legemiddel-bruk (fixed) og subjekt og sykehjem (random)</p> <p>Statistiske metoder Holm-Bonferroni eller Bonferroni metode, Fisher exact test (kategorisk), Student t-test (kontinuerende data)</p>	<p>Hovedfunn Antall eldre voksne på antipsykotika redusert med 81,7 % over 12 måneder (95 % CI: 72,4-89,0). Seponering ble ikke ledsaget av medikamentsubstitusjon (beta = -0,9 mg/mo, p=0,31, 97,5 % CI: -3,0 – 1,1, t=-1,03, df=110) eller en signifikant økning i pro-renata av antipsykotika- (beta = -0,3 mg/mo, p=0,33, 97,5 % CI: -1,0-0,4 t=-0,98, df=474) eller benzodiazepin-administrering (beta = 0,47 mg/mo, p=0,528, 95 % CI: -0,99 – 1,92; t=0,63, df=396). Det var ingen endring i APSD (total NPI-score: beta = -1,0 poeng; ie, total NPI score var 1 poeng lavere når ikke står på fast antipsykotika, p=0,58, 97,5 % CI: -0,53 – 3,02, t=-0,56, df=450) eller i uønskede hendelser.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Nei, valgt ut • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nogenlunde, da alvorlig APSD var ekskludert • Var responseraten høy nok?* Frafallsanal.? God frafallsanalyse, men høyt antall av frafall (n=139 v/pre-baseline, n=93 v/ 12 mndrs oppfølging), mest pga. Dødsfall, og noen forflyttet sykehjem • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classific. Bias) Ja • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja • Var registreringen prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Ja • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja • Stoler du på resultatene? Delvis • Kan resultatene overføres til praksis? Trolig i selektert utvalg av eldre voksne som bor i sykehjem • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, men ekstra høy suksessrate av seponering i denne studien. Kan være unaturlig forhøyet pga. høyt frafall (spesielt pga. død hos eldre pas.) <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: flerstrengt strategi • Svakhet: enarmet studie. utilstrekkelig drevet for små effektstørrelser i sekundære utfall, ikke-randomisert rekrutering av sykehjem, selektiv rekrutering av deltakere, ikke blindet personell og bedømmere ift tidligere og nåværende medisineringsadministrasjon <ul style="list-style-type: none"> • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 	
Konklusjon	<p><i>I et selektert utvalg av eldre voksne som bor i sykehjem, er vedvarende reduksjon i vanlig antipsykotikabruk mulig uten en økning av APSD</i></p>			
Land	<p>Australia</p>			
År data innsamling	<p>April 2014 – oktober 2016</p>			

Referanse: Shah A. <u>Can risperidone and olanzapine in elderly patients with dementia and other mental disorders be discontinued?</u> International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21(2):140-6.			Studiedesign: Retrospektivt observasjonsstudie	
			Grade - kvalitet	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Å undersøke implikasjonene av å implementere en CSM-veiledning, etter at UK Committee of Safety of Medicine (CSM) informerte klinikere om at risperidon og olanzapin ikke skulle brukes til å behandle atferdsmessige og psykologiske symptomer på demens (APSD) på grunn av økt risiko for slag for begge legemidler og økt risiko for dødelighet for olanzapin.</p>	<p>Populasjon 43 pasienter som mottok disse to medikamentene, i en psykiatriske tjeneste med catchman area på 10 000 pasienter på tidspunktet for CSM-veiledningen, ble identifisert og gjennomgått.</p> <p>Utfall – hovedutfall - Resultatet av den innledende vurderingen (seponering av disse legemidlene, fortsettelse av disse legemidlene, bytte til et alternativt nevroleptika og/eller bytte til et alternativt ikke-farmakologisk strategi). - Assosiasjonsfaktorer med klinisk utfall hos de ulike gruppene. - Det kliniske resultatet av effekten av den generelle behandlingsspakken ved 6 måneders oppfølging etter at den opprinnelige gjennomgangen ble etablert ved å bruke en enkel vurderingsskala der resultatet er det samme, bedre eller verre. Dette ble bedømt av forfatteren på grunnlag av hans personlige kunnskap om pasientene, gjennomgang av saksnotater og synspunkter fra det samfunnspsykiatriske sykepleieteamet.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder Simple descriptive statistics, Mann–Whitney U Test, Fisher’s Exact Probability Test og Chi-square test</p>	<p>Hovedfunn risperidon og olanzapin ble seponert hos henholdsvis 22 og 12 av pasientene, og hos 19 av disse pasientene ble de erstattet av et annet nevroleptika (15 seponert fullstendig). Fem av de 22 pasientene der risperidon ble seponert gikk tilbake til risperidon før 6 måneders oppfølging; tilsvarende tall for olanzapin var to av 12 pasienter.</p> <p>Seponering av risperidon eller olanzapin etter den første gjennomgangen etter CSM-veiledningen var assosiert med økt alder (Mann–Whitney U Test, $Z = -3,22$, $p = 0,001$), lavere dose av oral risperidon (Mann–Whitney U Test, $Z = -2,2$, $p = 0,028$), demensdiagnose ($\chi^2 = 9,5$, 1df, $p = 0,0021$), og årsaken til forskrivning av disse to legemidlene er atferdsforstyrrelser (Fishers Exact Probability test, $p = 0,044$), persepsjonslidelser (Fishers Exact Probability Test, $p = 0,02$) og forstyrrelser i tankeinnhold (Fishers Exact Probability Test, $p = 0,039$) ved demens. Fortsettelse av disse to legemidlene var assosiert med høyere doser av oral risperidon (Mann–Whitney U Test, $Z = -2,2$, $p = 0,028$), poliklinisk behandling (Fishers eksakte sannsynlighetstest, $p = 0,046$), schizofreni-diagnose ($\chi^2 = 13,01$, 1df, $p = 0,0003$) og psykotiske symptomer på grunn av en primær psykotisk lidelse som årsaken til forskrivning ($\chi^2 = 13$, 1df, $p < 0,0001$).</p> <p>Det kliniske utfallet av effekten av den totale behandlingsspakken ved seks måneders oppfølging ble vurdert som følger: samme, 38 (90 %); bedre, en (2%); og verre, tre (7 %). Det var ingen signifikant sammenheng mellom klinisk utfall av effekt ved seks måneders oppfølging og seponering av risperidon eller olanzapin, fortsatt bruk av nevroleptika (risperidon, olanzapin eller substitusjon med et annet nevroleptika), demografiske egenskaper, diagnose, presis demenstype, årsaker til forskrivning av disse to legemidlene, tjenesterelaterte egenskaper (unntatt oppmøte på dagsykehus) og kardiovaskulære og cerebrovaskulære risikofaktorer (unntatt diabetes). Tilstedeværelse av diabetes var assosiert med dårlig utfall ved 6 måneders oppfølging ($\chi^2 = 9,3$, 2df, $p = 0,01$) og oppmøte på dagsykehuset med godt utfall ($\chi^2 = 13,4$, 2df, $p = 0,001$).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Delvis • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei, ulik grad av demens og APSD • Var responseraten høy nok?* Frafallsanal.? Trettifem (81%) ble fulgt opp i seks måneder. Frafall: 1 død, 7 forflyttet fra nedslagsfelt til den psykiatriske tjenesten • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classfifc. Bias) Nei, ganske simpel vurderingsskala brukt for å vurdere klinisk effekt, og ikke nærmere forklart hva vurderingskriteriene for klinisk utfall baserer seg på. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja • Var registreringen prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Ja • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja • Stoler du på resultatene? Kanskje. • Kan resultatene overføres til praksis? Trolig hos pasienter som har APSD, står på lavdose-antipsykotika og ingen annen psykiatrisk tilleggdiagnose og vurderes som gode kandidater for god effekt av å seponere legemiddelet • Annen litteratur som støtter resultatene? <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: vurdert grundig for konfunderende faktorer • Svakhet: lite pasientutvalg, kun fra en psykiatriske tjeneste i et land, bruk av ikke-validert simpel modell for vurdering av klinisk utfall <ul style="list-style-type: none"> • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 	
Konklusjon <i>Det er mulig å identifisere, gjennomgå og følge opp pasienter på disse to legemidlene og involvere pasient og omsorgsperson i gjennomgangen, og at klinisk utfall av effekt av den samlede behandlingsspakken ikke påvirkes negativt av fortsettelse eller seponering av disse to legemidlene.</i>				
Land				
England				
År data innsamling				
Mars 2004				

12.1.2. Inkluderte publikasjoner om seponering av antipsykotika brukt for å behandle APSD

Referanse: Van Leeuwen, E., Petrovic, M., van Driel, M. L., De Sutter, A. I., Vander Stichele, R., Declercq, T., Christiaens, T. (2018). <i>Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, CD007726. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub3		Studiedesign: Systematisk oversikt og metanalyse
		Grade - kvalitet 1a
Formål	Materiale og metode	Resultater
Evaluere suksess av seponering av antipsykotika ved demens og APSD, lage liste over seponerings-strategier, samt måle effekt på atverd ved seponering og måle sikkerhet.	Inklusjons-/eksklusjonskriterier. CRT som sammenligner en antipsykotika-seponeringsstrategi med fortsettelse hos eldre >= 65 år med demens som har brukt det for APSD i en stabil dose innenfor terapeutisk vindu i minst 3 måneder. Alle subtyper og alvorlighetsgrader av demens, uansett diagnosemetode Ekskl.: Schizofreni Datagrunnlaget Litteratursøk i Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group (ALOIS), the Cochrane Library, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, LILACS, kliniske forsøksregistre og grålitteraturkilder Inkluderte 10 studier med 632 deltakere Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primære utfall: 1. Seponeringssuksess ved kort- (<=4 uker) og langtidsoppfølging (> 4 uker), altså ingen dropout pga. APSD-forverring eller brukstilbakefall. 2. APSD målt med feks NPI. 3. Tilstedeværelse av seponeringssymptomer og -syndrom ila. de første 4 uker. 4. Bivirkninger av antipsykotikabruk Sekundære utfall: 1. Kognitiv funksjon målt med feks SMMSE 2. Quality of life (QoL) for pasienter, behandlere, familie eller kombinasjon av disse målt med feks QoL-AD 3. Tid (i dager) inntil forskrivelse av psykotrope legemidler 4. Bruk av fysisk tilbakeholdenhet 5. Dødelighet 6. Andre sekundære utfall rapportert i de primære papirene, som søvn og global funksjon.	Hovedfunn Bevis av lav kvalitet på at eldre mennesker med demens kan være i stand til å slutte med langvarige antipsykotika uten at atferdsproblemene blir verre. Hos noen personer som hadde psykose, agitasjon eller aggresjon og som hadde blitt betydelig bedre da de først startet antipsykotisk behandling, ble det imidlertid funnet at å stoppe medikamentene kan øke risikoen for at atferdsproblemene blir verre igjen. På den annen side avtok agitasjonen etter å ha stoppet medikamentene hos noen deltakere hvis NPS i begynnelsen av studiene var relativt mild. Ikke nok bevis for å vite om det å slutte med antipsykotika har gunstige effekter på livskvalitet, tenkning og hukommelse, eller evnen til å utføre daglige gjøremål, og heller ikke om risikoen for skadelige hendelser – som fall – reduseres. Usikkert om det å slutte med antipsykotika fører til at folk lever lenger.
Konklusjon		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<i>Begrenset bevis foreslår at å stoppe langtid bruk av antipsykotika hos eldre med demens og APSD kan gjøres uten at atferd forverres. Det kan være fordeler spesielt for de med mildere APSD. Det kan være folk med mer alvorlige symptomer som profitterer av å fortsette behandling, men mer forskning på både milde og alvorlige symptomer er nødvendig for å være sikker på dette. Antallet inkluderte studier er fortsatt lav.</i>		Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet? Ja Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja Hvis resultatene fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Ja <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Ja • Veier fordelene opp for ulempene og kostnader? Hva diskuterer forfatterne som: -styrke -svakheter: Hovedbegrensning var mangelen på konsistens med hensyn til studiedeltakere (som casedefinisjonen som ble brukt og alvorlighetsgraden av demens hos deltakerne), typer og doser av antipsykotika brukt før uttak, eksklusjonskriterier, intervensjoner (dvs. metode for tilbaketrekking), utfall og vurderingstidspunkt blant de enkelte studiene Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Land		
Cochrane Review (Belgia)		
År data innsamling		
Litteratursøk basert på tildiger versjon i Cochrane fra 2013, gjennomført fra feb 2009 – nov 2012. Oppdatert søk tom. jan 2018	Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder Målinger av behandlingseffekt: pooled ved bruk av invers variansmetoden som beskrevet i Cochrane-håndbok for systematiske vurderinger av intervensjoner Manglende data: bla. intention-to-treat (ITT) analyses Statistisk heterogenitet: Cochran Chi ² (Q) test, I ² statistic	

Referanse: Bravo-Jose P, Saez-Lleo CI, Peris-Marti JF. <u>Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia</u> . Farmacia Hospitalaria 2019;43(4):140-5.			Studiedesign: Prospektivt før-etter observasjonsstudie	
			Grade - kvalitet	3b
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>en prospektiv 1-års før-etter-studie utført på et sykehjem for å vurdere effekten av nedtrapping eller tilbaketrekking av antipsykotisk behandling hos institusjonaliserte demenspasienter som oppfyller forskrivningskriteriene inkludert i en nyutviklet protokoll for bruk av antipsykotiske legemidler hos demenspasienter med atferdsforstyrrelser som inkluderer forskrivnings- og seponeringskriterier.</p>	<p>Populasjon Sykehjem med 120 beboere i Valencia, hvorav 35 pasienter møtte kriteriene for seponering. – Inkl.: eldre demenspasienter behandlet med en eller flere antipsykotika som oppfyller forskrivningskriteriene definert i protokollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antipsykotikabehandlingsmodifikasjoner > 1 år siden, stabile pasienter etter 6 måneders behandling, alvorlige bivirkningsreaksjoner fra behandling, bruk av typisk antipsykotikum, bruk av >1 antipsykotikum, avansert funksjonell svekkelse og avansert demens <p>– Ekskl.: demenspasienter behandlet med antipsykotika med vrangforestillinger eller hallusinasjoner ved starten av studien eller som tidligere har hatt en psykiatrisk tilstand.</p> <p>Intervensjon Protokoll som inkluderer forskrivnings- og seponeringskriterier</p> <p>Utfall – hovedutfall Pasienter ble fulgt opp i 6 måneder, og vurderte variasjoner i APSD ved å bruke Cummings Neuropsychiatric Inventory tilpasset sykehjem (NPI-NH)25 og behovet for å gjenoppta behandlingen på grunn av atferdssymptomer som dukker opp igjen.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, type demens, kognitivt nivå</p> <p>Statistiske metoder Effektiviteten av intervensjonen ble analysert ved å bruke Student t-testen for sammenkoblede data ved å bruke NPI-NH-skårene før og etter intervensjon</p>	<p>Hovedfunn Antipsykotisk behandling ble fullstendig seponert hos 28 pasienter (80 %) og ble redusert til minimum effektive dose hos 7 (20 %). Behandlingen ble gjenopptatt hos 2 pasienter på grunn av forverrede symptomer. Resultatene før og 6 måneder etter test viste at det ikke var noen signifikante endringer i nevropsykiatriske symptomer ($12,91 \pm 12,80$ vs $13,76 \pm 16,68$; $P = 0,124$).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei, ulike grader av atferdsforstyrrelser • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Ja • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja • Var registreringen prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Ja • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja • Stoler du på resultatene? Usikkert, liten pasientgruppe • Kan resultatene overføres til praksis? Trolig, men må testes ut på større pasientgrupper og med kontrollgruppe, samt vurdere for ulik alvorlighetsgrad av atferdsforstyrrelser • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: • Svakhet: ingen kontrollgruppe, lite pasientutvalg, gjennomført i enkeltcenter • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 	
Konklusjon				
<i>Etablering av en protokoll som inkluderer forskrivnings- og seponeringskriterier, i kombinasjon med inkorporering av en farmasøyt i det tverrfaglige teamet, kan være effektivt for å forbedre bruken av disse medikamentene hos eldre demenspasienter i langtidspleieinstitusjoner.</i>				
Land				
Spania				
År data innsamling				
Litteratursøk i perioden 1966-2013				

Referanse: Azermi M, Petrovic M, Engelborghs S, Elseviers MM, Van der Mussele S, Debruyne H, et al. <u>The effects of abruptly antipsychotic discontinuation in cognitively impaired older persons: a pilot study.</u> Aging & Mental Health 2013;17(1):125-32.			Studiedesign: Prospektivt før-etter observasjonsstudie	
			Grade - kvalitet	3b
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>en observasjons ukontrollert kohortstudie som tar sikte på å undersøke muligheten for brå antipsykotisk seponering hos innlagte, kognitivt svekkede geriatrike pasienter, og effektene med hensyn til abstinensfenomener, gjenopptreden av nevropsykiatriske symptomer og gjenopptak av antipsykotika over tid.</p>	<p>Populasjon 40 pasienter fra tre institusjoner inkludert, en geriatrik avdeling ved et universitetssykehus og et generelt sykehus og en spesialisert psykiogeriatrisk klinikk. Muligheten for brå seponering av antipsykotiske midler ble undersøkt hos langtidsbrukere, som bør vurderes for seponering i samsvar med beste behandlingspraksis.</p> <p>Inkl.: MMSE <= 25, antipsykotika brukt eksplisitt for APSD og oppstart av legemiddelet før innleggelse på sykehus, evt. brukt i >1 mnd ved innleggelse og behandlende lege og forskere enige om at det var atferdsstabilitet hos pasienten.</p> <p>Alderspsykiater rådført ved høy-dose-pasienter angående risikoen for alvorlige seponeringssymptomer ved brå seponering.</p> <p>Ekskl.: antipsykotika forskrevet for annen nevropsykiatrisk tilstand enn demens, samt delirium og terminale pasienter.</p> <p>Utfall – hovedutfall (outcome) Primært utfall: NPI-score før og én måned etter seponering. Seponeringssymptomer ble overvåket tre ganger om dagen med en sjekkliste i løpet av fem påfølgende dager. En måned etter seponeringsdatoen ble NPI revurdert ved å intervju ansvarlig sykepleier eller behandlende lege.</p> <p>Sekundært utfall: ADL, sjekkliste for seponeringssymptomer (ikke validert), antipsykotikafri 1 måned etter seponering</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Ikke utdypet</p> <p>Statistiske metoder Forskjeller, sammenligning av gjennomsnitt mellom grupper og assosiasjoner ble analysert gjennom krysstabulering, variansanalyse og korrelasjoner. Suksessen eller gjenopptatt bruk over tid (i dager) ble undersøkt ved bruk av Kaplan-Meier overlevelsesanalyse.</p>	<p>Hovedfunn Den totale gjennomsnittlige baseline NPI-score var 21 (SD 12) med overveiende atferdsmessige snarere enn psykologiske forstyrrelser. Etter brå seponering ble milde seponeringssymptomer observert hos 72 % av pasientene, med frekvensen av symptomer som toppet seg på dag 2 (53 %) og dag 3 (48 %). Etter én måned var 31 pasienter (85 %) fortsatt av antipsykotika og ble bedre på de fleste NPI-domener, med en total gjennomsnittlig NPI-score som gikk ned fra 18 (SD 13) til 12 (SD 8, p = 0,003). I gruppen som gjenopptok bruk var det ingen forverring assosiert med brå seponering og påfølgende gjenopptakelse av behandlingen, med en total gjennomsnittlig NPI-score som gikk ned fra 31 (SD 8) ved baseline til 27 (SD 12) ved en måneds oppfølging (p = 0,345).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei, ulik grad av APSD • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classific. Bias) Ja • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ikke utdypet • Var registreringen prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Nei, kun 1 mnd. Burde vært >= 6,8 uker ifølge cochrane review • Stoler du på resultatene? Delvis • Kan resultatene overføres til praksis? Kanskje • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: • Svakhet: uten kontrollgruppe, liten prøvestørrelse, potensiell seleksjonsbias, <ul style="list-style-type: none"> • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 	
Konklusjon <i>Brå seponering av antipsykotiske midler ser ut til å være mulig hos eldre personer med APSD. Systematisk utført seponeringsinnsats i klinisk praksis er nødvendig for å skille mellom pasienter der antipsykotika ikke har noen merverdi og pasienter hvor fordelene oppveier risikoen.</i>				
Land Belgia				
År data innsamling Registrering av deltakere: mars-nov. 2011				

Referanse: Gao RL, Lim KS, Luthra AS. <u>Discontinuation of antipsychotics treatment for elderly patients within a specialized behavioural unit: a retrospective review.</u> Int J Clin Pharm 2021;43(1):212-9.			Studiedesign: Observasjonsstudie	
			Grade - kvalitet	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>A undersøke forholdet mellom dosen av antipsykotisk legemiddel (normalisert til klorpromazinekvivalent daglig dose) og vellykket antipsykotisk seponering hos innlagte pasienter med demens. Studien vil også utforske hypotesen om en maksimal terapeutisk dose av antipsykotika assosiert med vellykket seponering av antipsykotiske midler i denne pasientpopulasjonen.</p>	<p>Populasjon Pasienter ved en spesialisert geriatrisk atferdsenhet for demenspasienter som viser responsiv atferd (responsive behaviours) med høye risikonivåer, som ikke kan håndteres trygt i deres respektive institusjoner. Alle pasienter innlagt i perioden aug-des '19 ble screenet for inkludering i studiet. Ekskl.kriterier: oppholdstid på mindre enn 60 dager, antipsykotika forskrevet for andre psykiatriske komorbiditeter (schizofreni, humørsykdom, alvorlig depresjon og psykotiske symptomer), og pasienter innlagt uten antipsykotikabruk.</p> <p>Utfall – hovedutfall Vellykket seponering etter 60 dager fra siste dose gitt. Ved innleggelse gjennomgikk alle pasienter en standardisert seponeringsplan med nedtrapping med 25 % av den totale daglige dosen hver 5. dag inntil fullstendig seponering, med mindre en eskalering av responsiv atferd skjedde, noe som krevde fortsettelse av antipsykotika.</p> <p>Luthras Behavioral Assessment and Intervention Response (LuBAIRTm) Inventory ble brukt til å registrere de ulike gruppene av responsiv atferd ved baseline. Total score på Medicines Comorbidity Index (MCI) ble brukt for å standardisere pasientens medisinske komorbiditeter. Daglige doser av antipsykotika ved innleggelse ble normalisert til klorpromazinekvivalent, basert på publiserte internasjonale konsensusdoserings-retningslinjer. Farmakoepidemiologiske studier på eldre demenspasienter har identifisert høydose antipsykotika som 62–74 mg klorpromazinekvivalent daglig dose. Denne studien valgte den nedre enden av doseområdet (62 mg) som grense.</p>	<p>Hovedfunn Høydose antipsykotika var assosiert med dårligere seponeringsutfall i både ujusterte (odds ratio, 0,09; 95 % konfidensintervall, 0,02–0,37; $p < 0,01$) og justerte generaliserte estimeringsligningsmodeller (odds ratio 0,65; 95 % konfidensintervall). – 0,72; $p = 0,01$). Det var ingen statistisk signifikante assosiasjoner mellom baseline komorbiditeter (Medicines Comorbidity Index) ($p = 0,68$), humørstabilisator ($p = 0,14$), benzodiazepiner ($p = 0,93$) og antidepressiva ($p = 0,68$) med seponering av antipsykotika. Den logistiske regresjonsmodellen identifiserte 40,7 mg quetiapin, 1,7 mg olanzapin og 0,51 mg risperidon som terskeldose, ved balansert sensitivitet og spesifisitet. Dose-respons-modellen identifiserte også lignende doser på 42 mg quetiapin, 1,76 mg olanzapin og 0,53 mg risperidon.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Alle pasienter innlagt i gitt periode, unntatt de med annen årsak enn atferdsforsyrrrelse som forskrivelsesgrunnlag for antipsykotika. • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Ja, de hadde alle demens med svært krevende atferdsforstyrrelser • Var responderaten høy nok?* Frafallsanal.? Av 65 innlagte ble 23 selektert bort (4 < 60 dagers opphold, 4 ikke forskrevet antipsykotika fra tidligere, 15 pga andre psykiatriske diagnoser) • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classific. Bias) Ja • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja, bortsett fra inndeling etter alvorlighetsgrad av atferdsforstyrrelse • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja • Var registreringen prospektiv? Nei, den var retrospektiv • Var oppfølgingen lang nok? Ja, de hadde ikke oppnådd noe signifikans ved lengre oppfølging. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja • Stoler du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja, på en sterkt ensartet pasientgruppe kan man dra lærdom • Annen litteratur som støtter resultatene? Nei, tidligere studier har angitt høyere anbefalt maks-dose <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Oppstart av antipsykotika på annen klinikk, standardisert antipsykotikaseponering lik for alle, samme helsepersonell ut studiet som rulerte på ansvaret for pasientene • Svakhet: lite utvalg, ikke oppgitt alvorlighetsgrad av atferdsforstyrrelse fra tidligere institusjoner • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 	
Konklusjon <i>Bruk av høydose antipsykotika er assosiert med verre seponeringsresultater hos innlagte demenspasienter. Resultatene antyder å ikke overskride en daglig dose på 50 mg quetiapin, 1,75 mg olanzapin og 0,5 mg risperidon når det brukes for responsiv atferd, samt revurdere fordelene og risikoene for hver pasient regelmessig.</i>				
Land Canada				
År data innsamling August - desember 2019	Viktige konfunderende faktorer Bruk av andre psykotrope legemidler, medisinske komorbiditeter ved baseline, kjønn, alder, type atferdsforstyrrelse ved baseline,			
	Statistiske metoder Baseline-demografi ble sammenlignet med paired t-test og Pearsons Chi-kvadrattest.			

Referanse: Gordon M. When should antipsychotics for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia be discontinued? <i>Annals of Long-Term Care</i> 2014;22(4):24-9.			Studiedesign: Kasuistikker x 3
			Grade - kvalitet 5
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
skisserer 3 prototypiske case-studier som eksemplifiserer hvordan seponering av antipsykotiske behandlinger kan være fordelaktig i noen tilfeller (case 1 og 2), og kan ha behov for å fortsette medisineringsen (case 3)	<p>Case 1 – Pasient 87 år gammel mann med 3 års historia av gradvis kognitiv svikt, hjemmeboende</p> <p>Behandlingssted Oppfølgingsklinikk</p> <p>Symptomer periodisk agitasjonsutbrudd</p> <p>Tidligere medisinsk historie Lavdose Risperidon (atypisk antipsykotikum) startet opp av fastlege</p> <p>Kliniske funn ved US Bøyde seg når han gikk. Det var også mindre spontane ansiktsuttrykk, samt tegn på bilateral tannhjulstivhet, men gangen var fortsatt rimelig til tross for at han dreide seg sakte. Ingen tidligere historie om parkinsonisme.</p> <p>Endringer i medisineringsen Seponering av Risperidon over 2 måneders periode</p> <p>Case 2 – Pasient 91 år gammel mann med demens, bor på sykehjem</p> <p>Behandlingssted Tilsyn geriatriker ved sykehjem</p> <p>Symptomer Sykehusbehandlet urinveisinfeksjon 1 år tidligere hvor han under oppholdet ble høyt forvirret og agitert</p> <p>Tidligere medisinsk historie Satt på haloperidol fast under sykehusoppholdet</p> <p>Kliniske funn ved US tap av kommunikative ferdigheter og mangel på sosialt engasjement etter sykehusinnleggelsen</p> <p>Endringer i medisineringsen Seponering av haloperidol redusert i små trinn ukentlig over en 2 måneders periode</p> <p>Case 3 – Pasient 87 år gammel dame med moderat demens siste 9 år og fra tidligere schizofreni-diagnose</p> <p>Behandlingssted Geriatrisk medisinsk klinikk, oppfølging over 1 år</p> <p>Symptomer Økende APSD</p> <p>Tidligere medisinsk historie Quetiapin 50 mg/kveld og 37,5 mg/morgen</p> <p>Kliniske funn ved US Tidvis døsig i løpet av dagen</p> <p>Endringer i medisineringsen Quetiapin seponert over flere ukers intervall av fastlege</p>	<p>Case 1 – Hovedfunn Behandlingsendringseffekt Ingen gjentakelse av hans atferdsutbrudd og en forbedring i flyten av tale, gange, holdning og ansiktsmobilitet.</p> <p>Case 2 – Hovedfunn Behandlingsendringseffekt forbedring i pasientens affekts- og engasjementsnivåer.</p> <p>Case 3 – Hovedfunn Behandlingsendringseffekt Etter 3 uker ingen merkbare problemer. Deretter noe agitert. Videre nedtrapping gjennomført. Ved oppfølging på den geriatriske klinikken 3 måneder etter seponering rapportere familie at hun var blitt sterkt opphisset og hadde begynt å oppleve hallusinasjoner. Etter 2 måneders opphold ved alderspsykiatrisk med justering av quetiapin- bruk, ble hennes APSD adekvat kontrollert med en litt høyere dose enn før seponeringsforsøket.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er diagnostiske kriterier validerte? Ikke nevnt • Er undersøkelser godt forklart? Nei • Er seponeringsregime forklart godt? <ul style="list-style-type: none"> • Case 1: Ja • Case 2: Ja • Case 3: Delvis • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja • Er beskrivelse av bivirkninger overbevisende? Ja • Er dette en raritet/ny klinisk teknikk/nytt fenomen/tegn (sign)? Nei • Er forfatterens konklusjon forklart med vitenskapelig grunnlag? Ja
Konklusjon			
<i>Med erkjennelsen av de potensielt negative kort- og langsiktige uønskede effektene av antipsykotika, er det ofte verdt å foreta et forsøk med å redusere dosen, med et mål om å seponere helt hvis resultatene er positive. Nøye overvåking av pasientresultater er avgjørende ved seponering av antipsykotika. Hvis pasientens agitasjon eller aggresjon øker under eller etter avvenningsprosessen, kan det hende at behandlingen må gjenopptas.</i>			
Land			
Canada			
År data innsamling			
Ikke oppgitt, artikkel publisert 2014			

Referanse: Ehrt U, Fritze F, Aarsland D. <u>Respiratory Dyskinesia as Discontinuation Effect of Risperidone.</u> J Clin Psychopharmacol 2005;25(6):609.			Studiedesign: Kasuistikkrapport	
			Grade - kvalitet	5
Formål	Bakgrunn	Funn	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>presenterer et tilfelle av respiratorisk dyskinesi (RD) etter seponering av risperidon hos en eldre pasient med lewy body demens (LBD).</p>	<p>Pasient 84 år gammel kvinne med LBD</p> <p>Diagnosescore MMSE 16/39m Cambrigde Cognitive Examiantion score 55/105</p> <p>Symptomer visuelle hallusinasjoner, utsatt for fall, fluktuerende kognitiv funksjon,</p> <p>Medisinering siste 3 mnd 10 mg donepezil, 2 mg risperidon, ranitidin 150 mg</p> <p>Kliniske funn ved US Tannhjulsgiditet i øvre ekstremiteter</p> <p>Endringer i medisinering: Risperidone seponert gradvis over 1 uke, quetiapine introdusert med 25 mg/d for så økt til 50 mg/d</p>	<p>Hovedfunn Positive funn: 3 dager etter risperidon-seponering utviklet ufrivillige bevegelser i respiratorisk muskulatur og stress pga det. Negative funn: Ingen andre dyskinetiske symptomer Diagnostisering: RD Behandlingsendring og effekt: 2 mg Risperidon gjenoppstartet med øyeblikkelig lettelse av symptomer. Risperidon redusert 0,5 mg intervall over 3 mnd periode med mye lettere respiratoriske symptomer. Quetiapin-behandling uendret. Sluttresultat: 6 måneder etter første observasjon av RD er pasient symptomfri</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er diagnostiske kriterier validerte? Ja • Hvordan er bekræftelsen av casen? • Er undersøkelser godt forklart? Delvis • Er ny behandling forklart godt? Ja • Ytterligere kliniske manifestasjoner? • Var responseraten høy nok? * Frafallsanal.? • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja • Er beskrivelse av bivirkninger overbevisende? Ja • Er dette en raritet/ny klinisk teknikk/nytt fenomen/tegn (sign)? Ja, ikke rapportert tidligere. Tidligere funn hos pasienter med demens etter oppstart av antipsykotika, og hos pasienter med parkinson sykdom <p>Er forfatterens konklusjon forklart med vitenskapelig grunnlag? Ja</p>	
Konklusjon	<p><i>Casen understreker den høye sårbarheten for antipsykotikabivirkninger hos pasienter med LBD.</i></p>			
Land	Norway			
År data innsamling	2005			

13.

