



Demens og medicin



National klinisk retningslinje

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen, Islands Brygge 67, DK-2300 København S

TEL: 72 22 74 00

www.sst.dk/

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

ISBN-nr (elektronisk udgave): 978-87-7014-061-4

Indhold

Centrale budskaber	4
1. Læsevejledning	7
2. Indledning	9
3. Personer med meget svær demens i behandling med demenslægemidler	11
4. Personer med demens i langvarig behandling (>3 måneder) med antipsykotika.....	13
5. Personer med demens med søvnforstyrrelser og/eller døgnrytmeforstyrrelser	19
5.1 Melatonin.....	19
5.2 Mirtazapin eller mianserin.....	22
6. Personer med demens uden kendt affektiv sygdom i behandling med antidepressiva (>6 måneder).....	28
7. Personer med demens og behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning	33
8. Personer med demens i behandling med smertestillende lægemidler.....	35
8.1 Paracetamol.....	35
8.2 Opioider	37
9. Behandlingsmålet for blodtryk hos personer med demens >80år.....	40
10. Baggrund.....	42
11. Implementering	43
12. Monitorering	44
13. Opdatering og videre forskning.....	45
14. Beskrivelse af anvendt metode	46
15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer.....	47
16. Fokuserede spørgsmål	49
17. Søgebeskrivelser og evidensvurderinger.....	54
18. Arbejdsgruppen og referencegruppen.....	56
19. Begreber og forkortelser	58
Referencer	59

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Personer med meget svær demens i behandling med demenslægemidler

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje en behandlingspause med henblik på seponering af demenslægemidler under klinisk observation for personer med meget svær demens.

Remark: Ved klinisk forværring, herunder aftagende funktionsniveau, øget plejebehov eller ved øget forekomst af adfærdsforstyrrelser og psykiske symptomer, inden for 2-4 uger efter påbegyndt pausering, bør behandlingen genoptages. Det er essentielt at inddrage pårørende og plejepersonale i denne vurdering. Ved seponering af demenslægemidler anbefales klinisk opfølgning.

4. Personer med demens i langvarig behandling (>3 måneder) med antipsykotika

Stærk anbefaling

Seponér antipsykotisk medicin (som hovedregel ved udtræning) hos personer med demens i langvarig (>3 måneder) behandling.

Remark: Generelt skal langvarig behandling med antipsykotisk medicin seponeres hos personer med demens, men der er tilfælde, hvor fortsat behandling er indiceret. Regelmæssig revurdering af behovet for behandling er i disse situationer essentielt. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for, at behandlingen blev iværksat.

Behandlingen bør som hovedregel udtrappes. Dog kan behandling med lav dosis almindeligvis seponeres brat under forudsætning af grundig information om eventuelle seponeringssymptomer (fx sveden, kvalme, diarré, søvnløshed og motoriske forstyrrelser) [61].

5. Personer med demens med søvnforstyrrelser og/eller døgnrytmeforstyrrelser

5.1 Melatonin

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag.

Remark: Det forudsættes, at non-farmakologiske tiltag (fx regelmæssige sovetidspunkter og gode toiletrutiner) er forsøgt inden opstart af behandling med melatonin. Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes. Der er ikke fundet forskel mellem lægemidler med hurtig og forlænget frigivelse af melatonin.

5.2 Mirtazapin eller mianserin

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde lavdosis mirtazapin eller mianserin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser, hvor behandling med godkendte lægemidler er uhensigtsmæssig. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag.

Remark: Det forudsættes, at non-farmakologiske tiltag (fx regelmæssige sovetidspunkter og gode toiletrutiner) er forsøgt inden opstart af behandlingen. Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes. Der forventes begyndende effekt på søvnen efter 1-2 ugers behandling. Revurdering af behandlingen skal finde sted inden for 2-4 uger. Dette med henblik på om der er indikation for fortsat behandling, eventuelt med dosisjustering.

6. Personer med demens uden kendt affektiv sygdom i behandling med antidepressiva (>6 måneder)

Svag anbefaling

Overvej at seponere antidepressiv behandling hos personer med demens uden kendt affektiv sygdom, der har været i behandling >6 måneder.

Remark: Seponering af antidepressiv medicin bør foregå gradvist på grund af risiko for seponeringssymptomer. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for, at behandlingen blev iværksat.

Opfølgning er væsentlig, når der foretages ændringer i den antidepressive medicin. For de fleste personer med demens vil der ved seponering af antidepressiv medicin ikke ske ændringer i emotionel funktion eller adfærd, men for nogle kan der opstå forværring eller ændring i adfærdsforstyrrelser. Ved forværring af BPSD og eller depressive symptomer bør genoptagelse af behandlingen overvejes, forudsat at symptomerne ikke alene er seponeringssymptomer. For personer med affektiv sygdom og antidepressiv behandling igangsat før demenssygdommen, bør overvejelser om seponering baseres på status af den affektive lidelse. Involvering af pårørende og eventuelt plejepersonale er essentielt og kan bidrage med vigtig information om en eventuel forværring eller ændring i adfærdsforstyrrelser og depressive symptomer. Hos personer med demens, hvor kognitiv svækkelse påvirker kommunikationen, kan der være personer, der ikke verbalt reagerer på en ændring som følge af seponering, hvorfor lægelig opfølgning ved pårørende og plejepersonale er væsentligt.

7. Personer med demens og behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade eller seponere behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning hos personer med demens.

Remark: Til vurdering af antikolinerge lægemidler og potentielle alternativer henvises der til 'Antikolinerge lægemidler og »antikolinerg belastning« – en praktisk tilgang' af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen [27].

8. Personer med demens i behandling med smertestillende lægemidler

8.1 Paracetamol

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje at reducere (fx i form af færre administrationer) eller pausere behandling med paracetamol med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert, om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende paracetamolbehandling.

Remark: Ved klinisk forværring, uden anden årsag, inden for 2-4 dage efter dosisreduktion eller seponering (fx smerteklager eller ændret adfærd/adfærdsforstyrrelser) bør behandlingen genoptages.

Behandling med paracetamol kan være opstartet af en årsag, som ikke er til stede længere. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at afgøre en eventuel årsag til behandlingen.

8.2 Opioider

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje at reducere dosis af opioider med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert, om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende opioidbehandling.

Remark: Ved klinisk forværring, uden anden årsag, inden for dage til uger (fx smerteklager eller ændret adfærd/ adfærdsforstyrrelser) bør behandlingen genoptages.

Smertetilstande kan fluktuerer og forsvinde med tiden, og derfor kan indikationen for behandling med opioider være ophørt. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for at behandlingen blev iværksat.

9. Behandlingsmålet for blodtryk hos personer med demens >80år

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at følge de eksisterende rekommanderede behandlingsmål for personer med demens >80 år.

Remark: Ifølge anbefaling fra Dansk Kardiologisk Selskab er behandlingsmålet for patienter <80 år med lav-moderat kardiovaskulær risiko <135/<85 mmHg. For patienter ≥80 år er behandlingsmålet <145 systolisk. For personer med høj kardiovaskulær risiko er anbefalingen <130/80 mmHg [13].

Det kan på baggrund af evidensgennemgangen ikke afgøres, om behandlingsmålet for blodtryk hos personer >80 år med demens bør være højere.

10. Baggrund

11. Implementering

12. Monitorering

13. Opdatering og videre forskning

14. Beskrivelse af anvendt metode

15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

16. Fokuserede spørgsmål

17. Søgebeskrivelser og evidensvurderinger

18. Arbejdsgruppen og referencegruppen

19. Begreber og forkortelser

1. Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer (NKR) er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

I januar 2017 lancerede Sundheds- og Ældreministeriet den nationale demenshandlingsplan 2025 indeholdende fem fokusområder med 23 initiativer med henblik på at understøtte regioners, kommuners og frivilliges indsats på demensområdet [30]. Som et af de 23 initiativer blev der afsat 3 mio. kroner til udarbejdelse af nye nationale kliniske retningslinjer inden for udvalgte områder i forhold til behandling af personer med demens. Udover nærværende retningslinje blev yderligere to retningslinjer igangsat, henholdsvis "National klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens" [51] samt "National klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment (MCI) og demens" [52]. Som en del af demenshandlingsplanen har Styrelsen for Patientsikkerhed desuden udviklet undervisningsmateriale om demens og antipsykotisk medicin, der er målrettet plejepersonale [53].

Afgrænsning af patientgruppe

Denne retningslinje omhandler personer med demens i behandling med lægemidler eller med behandlingskrævende komorbiditet. Retningslinjen omhandler ikke personer med let kognitiv svækkelse ('mild cognitive impairment'), der er karakteriseret ved, at den basale praktiske funktionsevne ikke er påvirket. For anbefalinger for personer med let kognitiv svækkelse henvises til national klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment og demens [52]. Demens er en fællesbetegnelse for en række sygdomstilstande karakteriseret ved erhvervet og vedvarende svækkelse af mentale funktioner. I de fleste tilfælde foregår udviklingen i sygdommen gradvist, men der er tradition for at opdele sygdommen i tre grader – let, moderat og svær [37]. Undertiden anvendes endvidere betegnelsen 'meget svær demens' om den helt sene fase af sygdommen, hvor patienten er sengeliggende. Således er demens altså ikke én specifik sygdom, idet mange forskellige sygdomme kan medføre demens, hvoraf Alzheimers sygdom er langt den hyppigste. Dette medfører, at gruppen af personer med demens er heterogen, både hvad angår ætiologi og sværhedsgrad.

Forekomst af demenssygdom

Alle aldersgrupper kan rammes af demens, men hyppigheden stiger markant med alderen. Med baggrund i den stigende middellevetid og de kommende store ældregenerationer vil antallet af ældre i Danmark stige i fremtiden, hvilket samtidig betyder, at antallet af personer med demens forventes at stige. Nationalt Videnscenter for Demens angiver, at de forventer, at antallet af personer med demens vil stige fra ca. 87.000 personer i 2017 til ca. 150.000 i 2040 [24].

Målgruppe/brugere

Personer med en demenssygdom behandles af flere faggrupper og viden om demens og demenssygdomme er derfor relevant på tværs af mange specialer og faggrupper i både primær- og sekundærsektoren. Den primære målgruppe for denne retningslinje er sundhedsprofessionelle, som er i kontakt med personer med demens, herunder praktiserende læger, hospitalsansatte læger og sygeplejersker. Den sekundære målgruppe er demenskoordinatorer/-konsulenter, kommunale demenssygeplejersker, hjemmesygeplejersker og ansatte i hjemmeplejen samt relevante interesse- og patientorganisationer

Emneafgrænsning

Retningslinjen indeholder anbefalinger for udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af arbejdsgruppen som områder, hvor det er vigtigt at få afklaret evidensen, og de er ikke et udtryk for hvilke lægemidler, der bør prioriteres til personer med demens. Således er de nationale kliniske retningslinjer ikke udtømmende, men anvisende inden for udvalgte dele af behandlingen. Denne retningslinje indeholder spørgsmål om revurdering af behandling med antipsykotika, demenslægemidler, antidepressiva, smertestillende midler og blærespasmolytika samt om behandling af søvnforstyrrelser og hypertension. Arbejdsgruppen understreger, at behandling med lægemidler med antikolinerg effekt som udgangspunkt er u hensigtsmæssig hos personer med demens grundet risiko for konfusion og forværring i kognition. Blærespasmolytika er udvalgt som et relevant eksempel på lægemidler med antikolinerg virkning.

Til udarbejdelsen af denne retningslinje har Sundhedsdatastyrelsen leveret tal fra 2017 over forbruget af udvalgte lægemidler blandt ældre personer og ældre personer med demens. Forbruget af smertestillende lægemidler (opioider og paracetamol) var højere hos personer med demens, hvorfor arbejdsgruppen valgte at formulere to anbefalinger desangående.

I denne retningslinje indgår medicingennemgang hos personer med demens ikke som et fokuseret spørgsmål, men det skal understreges, at forudsætningen for en vellykket og sikker medicinsk behandling af ældre, og ikke mindst ældre med demens, er regelmæssig gennemgang af den ordinerede medicin. Det anbefales i Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) vejledning om *Den ældre patient* [14], at praktiserende læger jævnligt, og mindst én gang årligt, foretager en medicingennemgang. I vejledningen er angivet generelle, overordnede råd til at gennemføre en medicingennemgang [14]. Hvis der skal være succes med ændringer i medicinen, herunder reduktion eller seponering, er det vigtigt med en god dialog mellem lægen og patienten samt eventuelle pårørende.

Arbejdsgruppen ønsker at understrege, at man generelt bør tilstræbe, at der kun anvendes den mængde medicin, der er nødvendig, ud fra individuel vurdering hos hver enkelt patient. Ældre er særligt sårbare over for bivirkninger og andre lægemiddelrelaterede problemer, og det er derfor essentielt at seponere lægemidler med uacceptable bivirkninger, manglende effekt eller når det ikke længere vurderes, at der er indikation for behandling. Ved en medicingennemgang kan uhensigtsmæssig ordination forhindres og samtidig sikres relevant behandling af patientens komorbiditeter. Der er ikke generel konsensus om, hvad en medicingennemgang skal indeholde, men screeningsværktøjet STOPP/START version 2 på Dansk Geriatrisk Selskabs hjemmeside kan benyttes som redskab til identifikation af risikolægemidler til ældre [15]. Endvidere kan 'Seponeringslisten' udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen og regionernes lægemiddelkonsulenter [20] anvendes, og anbefalingerne fra denne retningslinje kan benyttes som støtteværktøjer i forbindelse med medicingennemgang hos personer med demens.

Denne retningslinje bygger på systematiske litteratursøgninger samt en standardiseret kvalitetsvurdering og sammenfatning af evidensen og kommer med anbefalinger vedrørende udvalgte lægemidler og lægemiddelgrupper [33]. I de fokuserede spørgsmål sammenholdes effekten af den givne indsats med non-farmakologiske tiltag.

Patientperspektivet

Det er vigtigt, at patientens værdier og præferencer løbende inddrages i patientforløbet, også hos personer med demens, i den udstrækning det er muligt. Inddragelse af pårørende og plejepersonale er en unik ressource, der altid bør indtænkes i behandlingsforløbet. Personer med demens er en sårbar gruppe, der har behov for støtte og opfølgning afhængig af sværhedsgraden af deres demens, men de skal som udgangspunkt behandles på samme måde som ældre uden demens. Så vidt det er muligt, bør personen med demens, de pårørende og plejepersonalet inddrages i behandlingsforløbet for at sikre komplians og sammenhæng. I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret ved Ældresagen, som har udpeget medlemmer til den nedsatte referencegruppe. Se medlemmerne af referencegruppen i afsnit 19. Derudover har udkastet til den færdige retningslinje været sendt i bred offentlig høring med mulighed for at afgive høringssvar.

3. Personer med meget svær demens i behandling med demenslægemidler

I Danmark er tre kolinesterasehæmmere (donepezil, rivastigmin (som kapselformulering) og galantamin) samt glutamat-receptorantagonisten memantin godkendt til behandling af Alzheimers sygdom, demens ved Parkinsons og Lewy body demens. [34]. Lægemidlerne virker symptomdæmpende og har ingen sygdomsmodificerende effekt [38]. I den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 gives ikke en anbefaling for varigheden af behandlingen, men det beskrives, at varigheden af behandlingen bl.a. afhænger af, hvornår i sygdomsforløbet behandlingen opstartes samt progressionshastigheden hos den enkelte patient [38]. Bivirkninger ved demenslægemidler optræder hyppigst i starten af behandlingen, og det formodes, at behandlingen allerede er seponeret tidligere i forløbet hos personer med uacceptable bivirkninger. Det er anbefalet at forsøge seponering af kolinesterasehæmmere ved tvivl om behandlingseffekten. En eventuel klinisk effekt forsvinder få uger efter seponering. Det er anbefalet, at vurdering af effekten af lægemidlerne baseres på samtale med patienten, pårørende og eventuelt plejepersonale samt evt. suppleres med en kognitiv test [38].

Traditionelt inddeles demens i tre grader: mild, moderat og svær [41]. Endvidere anvendes undertiden betegnelsen 'meget svær demens' om den helt sene fase af sygdomsudviklingen. Ved 'meget svær demens' forstås sengeliggende personer med demens uden sprog [38]. Ved meget svær demens, og når personer med demens får behov for palliativ pleje og behandling, bør behandlingsmålet være maksimal komfort. Prioritering af mål for pleje og behandling er diskuteret i et Delphi studie fra 2014, hvor det bl.a. understreges, at fokus ved plejen skal afhænge af sværhedsgraden af demens [36].

Arbejdsgruppen ønskede at klarlægge, hvorvidt behandling med demenslægemidler hos personer med meget svær demens bør seponeres, da det kan være usikkert om der er effekt af behandlingen i dette stadie.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje en behandlingspause med henblik på seponering af demenslægemidler under klinisk observation for personer med meget svær demens.

Ved klinisk forværring, herunder aftagende funktionsniveau, øget plejebehov eller ved øget forekomst af adfærdsstyrrelser og psykiske symptomer, inden for 2-4 uger efter påbegyndt pausering, bør behandlingen genoptages. Det er essentielt at inddrage pårørende og plejepersonale i denne vurdering. Ved seponering af demenslægemidler anbefales klinisk opfølgning.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Gavnlig virkning ved seponering af demenslægemidler er, at tabletbyrden mindskes, og eventuel polyfarmaci og bivirkninger reduceres.

Skadevirkninger ved seponering af demenslægemidler kan være klinisk forværring af funktionsniveau, hvorfor opfølgning på seponeringen er essentiel.

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen vurderer, at patientpræferencer kun er gældende for pårørende og plejepersonale, da personen med meget svær demens ikke er i stand til at udtrykke præferencer i forhold til medicinsk behandling. Arbejdsgruppen vurderer, at mange pårørende vil have et ønske om et reduceret medicinforbrug, hvormed tabletbyrden samtidig kan reduceres. Der kan dog også være pårørende eller plejepersonale, som udtrykker bekymring for ændringer i patientens medicinering.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der hos personer med meget svær demens bør være et palliativt fokus, hvorfor der bør være fokus på maksimal komfort, hvilket kan indebære, at tabletbyrden mindskes. Det er vigtigt med

gennemgang af patientens medicin, så unødige behandlinger kan seponeres. Der er ikke fundet studier, der kunne besvare spørgsmålet, hvorfor der er formuleret en god praksis anbefaling.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Personer med en demensdiagnose (Alzheimers sygdom, Lewy body demens eller demens ved Parkinsons sygdom) i behandling med et eller flere demenslægemidler. Populationen er personer med meget svær demens (dvs. sengeliggende uden sprog). Populationen omfatter ikke personer, der oplever uacceptable bivirkninger ved behandlingen som alene af den grund bør føre til seponering

Intervention: Seponering af behandling med demenslægemiddel (kolinesterasehæmmer og/eller memantin)

Sammenligning: Fortsat behandling med demenslægemiddel (kolinesterasehæmmer og/eller memantin)

Sammenfatning

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med demenslægemid del (kolinesteraseh æmmer og	Intervention Seponering af behandling med demenslægemid del kolinesterasehæ mm	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen studier

4. Personer med demens i langvarig behandling (>3 måneder) med antipsykotika

Psykiske symptomer og adfærsændringer forekommer hyppigt i forbindelse med demens og sammenfattes ofte under BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia). BPSD omfatter affektive symptomer herunder depressive symptomer, psykotiske symptomer såsom hallucinationer og vrangforestillinger, adfærdsforstyrrelser i form af bl.a. apati og motorisk og verbal hyperaktivitet, verbal og fysisk aggression samt ændringer i døgnrytmen. For anbefalinger om forebyggelse og behandling af BPSD henvises til national klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens.

Det skønnes, at ni ud af ti personer med demens vil udvikle BPSD i forløbet af deres sygdom [18], og til tider kan disse symptomer dominere sygdomsbilledet. Personer med BPSD kræver mange ressourcer fra de pårørende og plejepersonalet og kan medføre øget plejbyrde og depression hos pårørende [18][61]. Symptomerne er associeret med højere mortalitet og foranlediger ofte flytning til plejehjem [61].

Ved ordination af antipsykotika henvises der til 'Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser' fra Sundhedsstyrelsen, der også omhandler personer med demens [32]. Vejledningen præciserer de krav til omhu og samvittighedsfuldhed, som en læge skal udvise ved behandling med antipsykotiske lægemidler.

Non-farmakologiske tiltag er altid førstevalg ved BPSD. I tilfælde hvor disse tiltag ikke er tilstrækkelige, kan medicinsk behandling være nødvendig hos det fåtal af personer med demens, der er svært forpinte af psykotiske symptomer og til personer med demens, som er svært agiterede eller udadreagerende og derfor til fare for sig selv eller andre, eller forpint deraf [51]. En væsentlig bekymring ved ordination af antipsykotika til personer med demens er den betydeligt øgede risiko for apopleksi, mortalitet og ekstrapyramidale bivirkninger [7]. I Danmark indløste ca. 19% af personer med en demensdiagnose recept på antipsykotisk medicin i 2017 [54].

Arbejdsgruppen ønskede at klarlægge, om man bør seponere antipsykotiske lægemidler efter langvarig (>3 mdr.) behandling hos personer med demens uden anden indikation for antipsykotisk behandling som følge af komorbid psykisk lidelse. Ved seponering af antipsykotika forstås her både udtrapning og brat seponering.

Stærk anbefaling

Seponér antipsykotisk medicin (som hovedregel ved udtrapning) hos personer med demens i langvarig (>3 måneder) behandling.

Generelt skal langvarig behandling med antipsykotisk medicin seponeres hos personer med demens, men der er tilfælde, hvor fortsat behandling er indiceret. Regelmæssig revurdering af behovet for behandling er i disse situationer essentielt. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for, at behandlingen blev iværksat.

Behandlingen bør som hovedregel udtrappes. Dog kan behandling med lav dosis almindeligvis seponeres brat under forudsætning af grundig information om eventuelle seponeringssymptomer (fx sveden, kvalme, diarré, søvnløshed og motoriske forstyrrelser) [61].

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Bivirkninger ved behandling med antipsykotika er hyppige og kan være alvorlige. Langvarig behandling medfører bl.a. øget mortalitet [7][46], og dette bør medføre, at antipsykotika forsøges seponeret. Effekten af antipsykotika ved BPSD hos personer med demens er generelt lille [9].

Det vurderes, at seponering af antipsykotika muligvis ikke har betydende effekt på BPSD og ADL (Activities of Daily Living). Seponering af antipsykotika har en usikker effekt på kognitiv funktion og udtrapningssymptomer. Seponering af antipsykotika reducerer muligvis søvnproblemer. Der kan være få patienter, som efter seponering af antipsykotika, vil have behov for at genoptage behandlingen. Det er dog muligt, at personer med svære BPSD-symptomer (NPI-score >14), som har responderet godt på behandlingen, kan have gavn af fortsat behandling. Det vurderes, at seponering af antipsykotika kan gennemføres hos størstedelen af personer med demens. Enkelte kan få en forværring af BPSD, hvorfor der i forbindelse med udtrapning og seponering er behov for monitorering og opfølgning.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Død' var lav på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'BPSD' var lav på grund af alvorlige inkonsistente resultater og alvorligt upræcist effekttestimat.

Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen vurderer, at patienten og de pårørendes præferencer vil afhænge af, om der er givet information om risikoen for alvorlige bivirkninger ved behandling med antipsykotika. Såfremt der har været svære symptomer før opstart af behandling med antipsykotika, kan der hos patienten og de pårørende være bekymring for, om seponering vil medføre recidiv. Det vurderes, at de fleste patienter ønsker seponering af antipsykotika. Patienten, pårørende og relevant plejepersonale bør informeres om eventuelle seponeringssymptomer (fx sveden, kvalme, diaré, søvnløshed og motoriske forstyrrelser) [57]. Ved seponering er det essentielt, at der observeres for recidiv af de symptomer, som var årsag til, at behandlingen blev opstartet initialt. Det er arbejdsgruppens vurdering, at en forudsætning for seponering af antipsykotika er, at forløbet planlægges i samarbejde med patienten (såfremt det er muligt), de pårørende og relevant plejepersonale. Det er afgørende, at de fagprofessionelle, herunder plejepersonalet, er bekendt med både effekt og bivirkninger ved behandling med antipsykotika hos personer med demens for at kunne foretage relevante observationer.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formuleringen af anbefalingen vægt på, at evidensen ikke tyder på, at seponering af antipsykotisk medicin er skadelig. Studierne viser, at de fleste personer med demens, som har været i langvarig antipsykotisk behandling, kan seponere behandlingen uden forværring i symptomerne.

Det er tidligere vist, at behandling med antipsykotika hos personer med demens øger risikoen for død og andre alvorlige bivirkninger såsom apopleksi muligvis kan medføre alvorlige bivirkninger i form af bl.a. øget dødelighed og apopleksi [7], hvilket støtter anbefalingen og vurderingen af, at det for størstedelen af patienterne er gavnligt at forsøge seponering. De fleste personer vil ønske forsøg med seponering af antipsykotika. Arbejdsgruppen har derfor valgt at give en stærk anbefaling for seponering af antipsykotika, selvom der er lav tiltro til evidensen.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom i langvarig (>3 mdr.) behandling med antipsykotisk medicin. Populationen inkluderer ikke personer, hvor der er indikation for antipsykotika som følge af komorbid psykisk lidelse, fx bipolar lidelse og skizofreni
- Intervention:** Seponering (både brat seponering og udtrækning) af langvarig (>3 mdr.) behandling med antipsykotisk medicin
- Sammenligning:** Fortsat behandling med antipsykotisk medicin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af otte randomiserede studier i ni artikler [56][57][58][60][62][63][64][68][70]. Studierne er identificeret i et systematisk review [61]. Vi foretog en opdateret litteratursøgning, hvor der ikke blev fundet yderligere studier.

Gennemgang af evidensen

Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer fra plejehjem og hjemmeboende. Seks studier i syv artikler inkluderede personer fra plejehjem [56][57][58][60][64][68][70], ét studie inkluderede hjemmeboende personer [62], og ét studie inkluderede begge grupper [63]. Interventionerne bestod i alle studier af seponering af antipsykotika. Før seponering havde personerne anvendt antipsykotika i to til seks måneder, hvor typen og dosis af antipsykotika, der blev seponeret, varierede i studierne. Seponering blev udført brat i tre studier [56][57][68], gradvist i tre studier [63][64][70], og i de resterende to studier blev antipsykotika udtrækket eller seponeret brat afhængig af dosis [60][62].

Kvaliteten af evidensen af de inkluderede studier er samlet lav, da kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Død'

var lav på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'BPSD' var lav på grund af alvorligt inkonsistente resultater og alvorligt upræcist effekttestimat.

I to studier viste subgruppeanalyser, at personer med markante symptomer og NPI (Neuropsychiatric Inventory) score >14 i højere grad oplevede forværring i BPSD-symptomerne ved seponering af antipsykotika [56][57][58]. Fem af otte studier målte ændring i kognition, og ingen af studierne fandt forskel efter seponering [57][62][63][64][70]. Ingen af studierne vurderede specifikt udtræningssymptomer, men arbejdsgruppen har vurderet, at agitation og søvnproblemer kan afspejle disse symptomer. Effekten af seponering af antipsykotisk medicin på agitation er usikker, mens seponering af antipsykotika muligvis reducerer antallet af personer med søvnforstyrrelser. Mortalitet blev rapporteret i fire ud af otte studier, og der fandtes ingen signifikant forskel mellem grupperne [56][57][62][63]. Follow-up data viste dog i ét studie øget mortalitet efter 54 mdr. for gruppen randomiseret til fortsat behandling [57][58]. Seponering af antipsykotika påvirker muligvis ikke ADL, BPSD efter 3 måneder eller udtrædning af studiet pga. forværring i BPSD. Derimod medfører seponering af antipsykotika muligvis forværring af BPSD indenfor de 3 første måneder efter udtræning.

Samlet set er studierne heterogene, både hvad angår population (sværhedsgrad af BPSD), intervention (brat seponering eller udtræning afhængig af dosis), varighed af intervention og outcomes. Endvidere varierede typen af antipsykotika samt dosis før seponering. Studierne har anvendt flere forskellige outcomes og forskellige målemetoder. Der er inkluderet data med en anden tidsramme end den i det fokuserede spørgsmål definerede.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med antipsykotisk medicin	Intervention Seponering af antipsykotisk medicin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Død (Mortality) Længste follow-up efter intervention 9 Kritisk	Relative risiko 1.09 (CI 95% 0.49 – 2.43) Baseret på data fra 395 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 13-26 uger.	51 per 1.000 Forskel:	56 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 26 færre – 73 flere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Effekten af seponering af antipsykotisk medicin på dødelighed er usikker
Udtræningssymptomer (Agitation) (antal personer) Withdrawal symptoms (Agitation) Op til 4 uger efter intervention 6 Vigtig	Relative risiko 4.42 (CI 95% 0.74 – 26.27) Baseret på data fra 146 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4-16 uger.	12 per 1.000 Forskel:	53 per 1.000 41 flere per 1.000 (CI 95% 3 færre – 303 flere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Effekten af seponering af antipsykotisk medicin på agitation er usikker
Udtræningssymptomer (Søvnproblemer (antal personer) (Insomnia/sleep problems) ≤ til 4 uger efter intervention 6 Vigtig	Relative risiko 0.37 (CI 95% 0.08 – 1.69) Baseret på data fra 140 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4-16 uger.	71 per 1.000 Forskel:	26 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 65 færre – 49 flere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Seponering af antipsykotisk medicin reducerer muligvis antallet af personer med søvnproblemer i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med antipsykotisk medicin	Intervention Seponering af antipsykotisk medicin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Drop out pga. forværring i BPSD (Dropout due to worsening in BPSD) Under interventionsperioderne 6 Vigtig	Relative risiko 1.26 (CI 95% 0.61 – 2.6) Baseret på data fra 299 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 3-6 måneder.	78 per 1.000 Forskel:	98 per 1.000 20 flere per 1.000 (CI 95% 30 færre – 125 flere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Seponering af antipsykotisk medicin påvirker muligvis ikke drop out pga. forværring af BPSD
Død (Mortality) Længste follow-up efter intervention 9 Kritisk	Hazard ratio 0.58 (CI 95% 0.36 – 0.92) Baseret på data fra 165 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 54 måneder.			Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Seponering af antipsykotisk medicin medfører muligvis en væsentlig reduceret dødelighed
Genoptag af antipsykotika pga. tilbagefald (Restart on antipsychotic medication due to withdrawal symptoms) Under interventionsperioderne 6 Vigtig	Relative risiko 1.83 (CI 95% 1.18 – 2.83) Baseret på data fra 110 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 6 måneder.				
Kognitiv funktion (Cognitive function) ≤ 4 uger efter intervention 6 Vigtig	Målt med: Mini Mental State (MMSE) Skala: 0 – 30 Lavere bedre Baseret på data fra 84 patienter i 1 studier. ¹² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 26 uger.	-1.8 (gennemsnit) Forskel:	-1 (gennemsnit) MD 0.8 højere (CI 95% 0.88 lavere – 2.48 højere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Effekten af seponering af antipsykotisk medicin på kognition er usikker
ADL (Activities of daily living) Længste follow-up efter intervention 6 Vigtig	Målt med: Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) Skala: 0 – 60 Lavere bedre Baseret på data fra 106 patienter i 1 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 6 måneder.	1.8 (gennemsnit) Forskel:	0.2 (gennemsnit) MD 1.6 lavere (CI 95% 4.68 lavere – 1.48 højere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁵	Seponering af antipsykotisk medicin påvirker muligvis ikke ADL

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med antipsykotisk medicin	Intervention Seponering af antipsykotisk medicin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Udtrapningssymptomer (Agitation) Withdrawal symptoms (Agitation) ≤ til 4 uger efter interventionen</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: NPI (agitation) Skala: 1 – 12 Lavere bedre</p> <p>Baseret på data fra 82 patienter i 1 studier.¹⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: mindst 4 uger.</p>	-1 (gennemsnit)	-1 (gennemsnit)	<p>Lav</p> <p>på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹⁷</p>	<p>Effekten af seponering af antipsykotisk medicin på agitation er usikker</p>
<p>BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) < 3 måneder efter intervention</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: NPI total score (1-144) og NPI sum score (0-36)</p> <p>Baseret på data fra 112 patienter i 2 studier.¹⁸ Opfølgningstid: 1-3 måneder.</p>	Forskel:	SMD 0.25 højere (CI 95% 0.6 lavere – 1.09 højere)	<p>Lav</p> <p>på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁹</p>	<p>Seponering af antipsykotisk medicin medfører muligvis nogen forværring af BPSD</p>
<p>BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) > 3 måneder efter intervention</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: NPI total (1-144) og BEHAVE AD (0-75)</p> <p>Baseret på data fra 142 patienter i 2 studier.²⁰ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 6 måneder.</p>	Forskel:	SMD 0.05 lavere (CI 95% 0.66 lavere – 0.55 højere)	<p>Lav</p> <p>på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat²¹</p>	<p>Seponering af antipsykotisk medicin påvirker muligvis ikke BPSD >3 måneder efter interventionen i betydelig grad</p>
<p>Genoptag af antipsykotika pga. tilbagefald (Restart on antipsychotic medication due to withdrawal symptoms) Under interventionsperiode</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 64 patienter i 1 studier.²² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12 uger.</p>	7 ud af de 64 der fik seponeret deres antipsykotika blev efterfølgende startet op igen		<p>Lav</p> <p>på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat²³</p>	<p>Der er muligvis få patienter som efter seponering af antipsykotisk medicin genoptager behandling pga. tilbagefald</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ballard 2008, Devanand 2012, Ballard 2004, Devanand 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [62], [57], [56], [63],
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervalle. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Devanand 2012, Bridges Parlet 1997. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [60], [63],

4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Devanand 2012, Ruths 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [68], [63],
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: vanReekum 2002, Ballard 2004, Ballard 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [70], [56], [57],
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Primærstudie[58]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [63]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ballard 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [57],
13. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
14. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ballard 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [57],
15. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
16. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ballard 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [56],
17. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
18. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Ballard 2004, Ruths 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [56], [68],
19. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
20. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [57], [70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
22. Primærstudie **Understøttende referencer:** [58],
23. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Personer med demens med søvnforstyrrelser og/eller døgnrytmeforstyrrelser

Psykiske symptomer og adfærsændringer forekommer hyppigt i forbindelse med demens og sammenfattes ofte under BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia). BPSD omfatter forskellige symptomer bl.a. søvnforstyrrelser, herunder reduceret natlig søvn, fragmenteret søvn og træthed i dagtiden. Søvnproblemer er svært plagsomt for mange patienter, og kan også for pårørende/omsorgspersoner være krævende. Mængden af udskilt melatonin falder hos ældre, og det er tidligere foreslået, at faldet i melatonin spiller en rolle ved søvnforstyrrelser [11]. Ved normal aldring er der ændringer i søvnmønsteret i form af mindre dyb REM-søvn med symptomer såsom søvnløshed og tidlig morgenvågnen. Hos personer med demens er disse ændringer mere udtalte, og det anslås, at 45% af personer med demens har døgnrytmeforstyrrelser [11]. Søvnforstyrrelser varierer i sværhedsgrad, men kan være en belastning for personen selv samt for den primære plejeperson og øger risikoen for indflytning på plejehjem [66]. De tilgrundliggende årsager til søvnforstyrrelser er mange, og som for personer uden demens inkluderer de bl.a. smerter, vandladningsforstyrrelser, bivirkninger til lægemidler, angst og depression.

Til søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse findes der lægemidler med godkendt indikation hertil. Disse lægemidler omfatter bl.a. sederende antihistaminer, benzodiazepiner (inkl. benzodiazepin-lignende lægemidler) og melatonin. Melatonin er godkendt til korttidsbehandling af primær søvnløshed kendetegnet ved dårlig søvnkvalitet hos patienter i alderen 55 år eller derover. Der er risiko for alvorlige kognitive bivirkninger og afhængighed ved behandling med benzodiazepiner [38]. Førstegenerations antihistaminer har som regel udtalte antikolinerge effekter herunder risiko for fald og forringelse af kognitiv funktion [34]. Der bør udvises tilbageholdenhed i forhold til at behandle personer med demens med sederende antihistaminer, benzodiazepiner og antipsykotika grundet alvorlige uhensigtsmæssige bivirkninger [40]

5.1 Melatonin

Der foreligger i den danske nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 ingen anbefalinger i forhold til brugen af melatonin hos personer med demens [34]. Arbejdsgruppen havde et ønske om at undersøge, om behandling med melatonin har en plads i behandlingen af søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser hos personer med demens.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag.

Det forudsættes, at non-farmakologiske tiltag (fx regelmæssige sovetidspunkter og gode toiletrutiner) er forsøgt inden opstart af behandling med melatonin. Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes. Der er ikke fundet forskel mellem lægemidler med hurtig og forlænget frigivelse af melatonin.

Praktiske Oplysninger

Såfremt behandling med melatonin opstartes, er det en forudsætning, at non-farmakologiske tiltag har været forsøgt. Dette indbefatter bl.a. at mindske indtag af alkohol og koffein om aftenen, regelmæssige sovetidspunkter, gode toiletrutiner, fysisk aktivitet i dagtiden (minimum 10 minutter) og reduceret søvn i løbet af dagtiden [51].

Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes og håndteres, før behandling med melatonin overvejes.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Effekten på antallet af natlige vågenperioder er meget usikker, men længden af nattesøvnen øges sandsynligvis i nogen grad. Behandling med melatonin er forbundet med få bivirkninger samt lav risiko for interaktioner med andre lægemidler.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Antal natlige vågenperioder' var meget lav på grund af meget alvorligt

upræcist effekttestima og alvorlig risiko for bias. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'Længde af nattesøvn' var moderat på grund af alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det vurderes, at behandling med melatonin kan være præferencefølsomt, da nogle patienter i høj grad vil ønske medicinsk behandling, mens andre vil fravælge dette. Det vurderes betydelende, at risikoen for bivirkninger ved behandling med melatonin er lav.

Andre overvejelser

Melatonin er et mere sikkert valg end fx antipsykotika eller benzodiazepiner ved behandling af søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at behandling med melatonin generelt er sikker, samt at længden af nattesøvnen muligvis forlænges, og at der muligvis forekommer færre BPSD-symptomer ved behandlingen.

Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav, hvorfor der blev formuleret en svag anbefaling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom og samtidig søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse
Intervention: Behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling
Sammenligning: Non-farmakologisk behandling alene

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af syv randomiserede studier [71][72][73][74][75][76][77]. Studierne er identificeret i et systematiske review [66]. Ikke alle studier havde ved baseline rapporteret om tilstedeværelse af søvnbesvær, men arbejdsgruppen har vurderet, at studierne kan være med til at belyse det fokuserede spørgsmål. Der er ikke fundet betydelig forskel mellem estimerne for studier, hvor der ved baseline var søvnbesvær, og studier hvor der ved baseline ikke var rapporteret tilstedeværelse af søvnbesvær. Der blev foretaget en opdateret litteratursøgning, men uden at dette resulterede i inklusion af yderligere studier.

Gennemgang af evidensen

Populationerne i de inkluderede studier bestod af både hjemmeboende, indlagte plejehjemsboere. I fem af studierne inkluderes kun personer med Alzheimers sygdom [71][72][73][76][77], mens der i to studier inkluderes flere typer af demens (herunder vaskulær demens, Alzheimers sygdom og Lewy body demens) [74][75].

I alle studier sammenlignedes melatonin med placebo. Der blev både anvendt lægemidler med hurtig (immediate release) og forlænget frigivelse af melatonin (slow release). I to af studierne var interventionen med melatonin suppleret med lysterapi [72][74]. Vi har valgt at inkludere disse studier, da både interventions- og kontrolgruppen blev eksponeret. Opfølgningstiden varierede i studierne fra to uger til 3,5 år. De inkluderede studier brugte aktigraf til at opgøre natlige vågenperioder og længden af nattesøvnen. En aktigraf måler fysisk aktivitet og evt. lys gennem døgnnet, traditionelt med måleren anbragt som et ur omkring håndledet. Arbejdsgruppen pointerer, at dette kan være behæftet med usikkerhed. Evidensen stammer primært fra studier af personer med Alzheimers sygdom. Det er uvist, om estimerne kan ekstrapoleres til andre typer af demens.

Effekten af melatonin på antal natlige vågenperioder er usikker på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat og alvorlig risiko for bias. Behandling med melatonin øger sandsynligvis længden af nattesøvn. Søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver er rapporteret i to studier, men med forskellige måleskalaer. Bivirkninger er rapporteret i to studier, og der er sandsynligvis ikke et øget antal bivirkninger forbundet med interventionen. Der blev ikke fundet studier, der opgjorde

effekten på det vigtige outcome livskvalitet.

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Antal natlige vågenperioder' var meget lav på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat og alvorlig risiko for bias. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'Længde af nattesøvn' var moderat på grund af alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set meget lav.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Non- farmakologisk behandling alene.	Intervention Behandling med melatonin i tillæg til non- farmakologisk behandl	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Antal natlige vågenperioder (Number of nocturnal awakenings) Længst mulig behandlingstid</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: Actigraphy Lavere bedre Baseret på data fra 58 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2-10 uger.</p>	<p>11.7 (Median)</p> <p>Forskel:</p>	<p>15.31 (Median)</p> <p>MD 3.61 højere (CI 95% 1.54 lavere – 8.76 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias ²</p>	<p>Effekten af behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling på antallet af natlige vågenperioder er meget usikker</p>
<p>Længde af nattesøvn (timer) (Total nocturnal sleep time) Længst mulig behandlingstid</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: Actigraphy Højere bedre Baseret på data fra 397 patienter i 6 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 10 dage-6 måneder.</p>	<p>7.75 (Median)</p> <p>Forskel:</p>	<p>8.11 (Median)</p> <p>MD 0.36 højere (CI 95% 0.16 lavere – 0.89 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴</p>	<p>Behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling øger sandsynligvis længden af nattesønnen i nogen grad</p>
<p>Søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver (Sleep quality rated by caregiver) Længst mulig behandlingstid</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SMD baseret på Sleep Quality Rating and Pittsburgh Sleep Quality Index Baseret på data fra 140 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8-24 uger.</p>	<p>Forskel:</p>	<p>SMD 0.18 lavere (CI 95% 0.78 lavere – 0.42 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶</p>	<p>Behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling påvirker sandsynligvis ikke søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver</p>
<p>BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) Længst mulig behandlingstid</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SMD baseret på NPI og NPI-Q Lavere bedre Baseret på data fra 278 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2-6 måneder.</p>	<p>Forskel:</p>	<p>SMD 0.34 lavere (CI 95% 0.6 lavere – 0.08 lavere)</p>	<p>Moderat Få patienter inkluderet i studierne ⁸</p>	<p>Behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling medfører nogen forbedring af BPSD</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Non- farmakologisk behandling alene.	Intervention Behandling med melatonin i tillæg til non- farmakologisk behandl	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Bivirkninger (antal per person) (Adverse events)</p> <p>Længst mulig behandlingstid</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 127 patienter i 2 studier.⁹ Opfølgningstid: 2-8 uger.</p>	<p>2.4 (Median)</p> <p>Forskel:</p>	<p>3.09 (Median)</p> <p>MD 0.69 højere (CI 95% 0.6 lavere – 1.99 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁰</p>	<p>Behandling med melatonin i tillæg til non- farmakologisk behandling påvirker sandsynligvis ikke antallet af bivirkninger i betydelig grad</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Længst mulig behandlingstid</p> <p>6 Vigtig</p>					<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet</p>

- Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Serfaty 2002, Dowling 2008. Effektestimatet for kontrolgruppen er hentet fra Serfaty 2002. Effektestimatet for interventionsgruppen er beregnet på følgende måde: $11,7+3,61=15,31$. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [75], [72],
- Risiko for bias: alvorligt.** I det ene studie er der betydelige forskelle mellem grupperne ved baseline (Serfaty 2002). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Gehrman 2009, Serfaty 2002, Singer 2003, Dowling 2008, Asayama 2003, Riemersma vanderLek 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. Effektestimatet for kontrolgruppen er hentet fra Riemersma van der Lek 2008 og brugt til at beregne effektestimatet for interventionsgruppen: $7.75+0.36=8.11$. **Understøttende referencer:** [72], [73], [75], [76], [74], [71],
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Wade 2014, Singer 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [76], [77],
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Singer 2003, Riemersma vanderLek 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [74], [76],
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Serfaty 2002, Singer 2003. Effektestimatet for kontrolgruppen er fra Singer 2003 og brugt til at beregne effektestimatet for interventionsgruppen: $2.4+0.69=3.09$. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [76], [75],
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

5.2 Mirtazapin eller mianserin

Mirtazapin og mianserin er antidepressive lægemidler af typen NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants) og er godkendt til behandling af moderat til svær depression. Begge præparater har en sederende effekt [47][48].

Et studie fra 2011 undersøgte effekten af blandt andet mirtazapin og placebo hos personer med demens og depression uden søvnbesvær. I gruppen der fik mirtazapin, oplevede 41% bivirkninger, hvoraf de hyppigste var psykiske (oftest døsighed og sedation) [8].

Tallene fra Sundhedsdatastyrelsen i tabel 1 viser, at forbruget af mianserin i de valgte dosisintervaller er meget begrænset hos personer med og uden demens. Anderledes forholder det sig for mirtazapin, hvor forbruget hos personer med demens er højere end baggrundsbefolkningen.

Tabel 1. Antal personer med receptindløsning i 2017 på mirtazapin eller mianserin pr. 1.000 personer i populationen fordelt på aldersgruppe og tilstedeværelse af demenssygdom

Lægemiddel	Dosis	Alder	Baggrundsbefolkning	Borgere med demens
Mianserin	10-30 mg	65-69 år	0,0	0,4
		70-74 år	0,0	0,2
		75-79 år	0,1	0,1
		80-84 år	0,0	0,0
		85-89 år	0,1	0,0
		90+ år	0,0	0,3
Mirtazapin	7,5-30 mg	65-69 år	1,4	14
		70-74 år	1,7	16
		75-79 år	2,1	13
		80-84 år	2,2	10
		85-89 år	2,3	8,0
		90+ år	2,2	7,5

Det er arbejdsgruppens vurdering, at mirtazapin, og i mindre grad mianserin, anvendes off-label til behandling af søvnforstyrrelser hos personer med demens uden komorbid depression. Arbejdsgruppen ønskede at undersøge, om man bør behandle søvnforstyrrelser og/eller døgnrytmeforstyrrelser hos personer med demens med mirtazapin eller mianserin.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde lavdosis mirtazapin eller mianserin til personer med demens ved betydende søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelser, hvor behandling med godkendte lægemidler er uhensigtsmæssig. Behandlingen skal være i tillæg til non-farmakologiske tiltag.

Det forudsættes, at non-farmakologiske tiltag (fx regelmæssige sovetidspunkter og gode toiletrutiner) er forsøgt inden opstart af behandlingen. Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes. Der forventes begyndende effekt på søvnen efter 1-2 ugers behandling. Revurdering af behandlingen skal finde sted inden for 2-4 uger. Dette med henblik på om der er indikation for fortsat behandling, eventuelt med dosisjustering.

Praktiske Oplysninger

Såfremt behandling med mirtazapin eller mianserin opstartes, er det en forudsætning, at non-farmakologiske tiltag har været forsøgt. Dette indbefatter bl.a. at mindske indtag af alkohol og koffein om aftenen, regelmæssige sovetidspunkter, gode toiletrutiner, fysisk aktivitet i dagtiden (minimum ti minutter) og reduceret søvn i løbet af dagtiden [51].

Eventuelle medvirkende årsager til søvnproblemerne, eksempelvis smerter, vandladningsproblemer eller åndenød, bør udelukkes.

Ved opstart af mirtazapin eller mianserin er det essentielt, at der planlægges revurdering inden for 2-4 uger med henblik på vurdering af effekten samt evt. dosisjustering.

Ved tendens til svimmelhed, balancebesvær eller faldtendens kan det være relevant at foretage ortostatisk blodtryksmåling før og efter behandlingsstart.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Gavnlige virkninger af behandling med mirtazapin eller mianserin er, at effekten hurtigt indtræder (ofte inden for én uge), og at studierne viser en mulig forlængelse af nattesøvnen.

Såfremt søvnproblemerne er betydelige og behandlingskrævende, og non-farmakologiske tiltag og godkendte lægemidler, fx benzodiazepiner eller sederende antihistaminer, har været utilstrækkelige eller ikke er egnede, kan mirtazapin eller mianserin afprøves. Arbejdsgruppen vurderer, at mirtazapin eller mianserin kan være et mere sikkert valg end antipsykotika, hvis andre godkendte lægemidler er vurderet uegnede. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at der kun er effekt på søvnbesvær ved behandling med mianserin og mirtazapin hos udvalgte personer med demens, hvorfor revurdering efter opstart er essentielt.

Forventede skadelige effekter af behandling med mirtazapin eller mianserin er øget sedation i dagtimerne. Enkelte oplever ortostatisk hypotension. Både sedation og ortostatisk hypotension kan øge faldrisikoen. Endelig er der risiko for vægtøgning, men det er arbejdsgruppens opfattelse, at det i denne udvalgte patientpopulation, ikke er af væsentlig negativ betydning.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Antal natlige vågenperioder' var meget lav på grund af meget høj risiko for bias, alvorlig manglende overførbare samt alvorligt upræcist effektestimater. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'Længde af nattesøvn' var meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimater.

Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det vurderes, at behandling med mirtazapin eller mianserin kan være præferencefølsomt. Nogle patienter vil i høj grad ønske medicinsk behandling, da søvnproblemerne kan være svært plagsomme for både patienter, pårørende og plejepersonale.

Andre patienter vil fravælge medicinsk behandling og forsøge at optimere non-farmakologiske tiltag.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Nogle af mirtazapin og mianserins bivirkninger kan være ønskværdige i udvalgte situationer. Ved søvnbesvær kan man udnytte sedation, således at hypnotika kan undværes, og den appetitstimulerende effekt, der ofte medfører vægtøgning, kan være en fordel, idet nedsat appetit og vægttab er hyppigt hos den skrøbelige eller svækkede patient med demens.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at studierne ikke tyder på, at behandling med mirtazapin giver alvorlige bivirkninger, hvorfor behandlingen kan afprøves. Det er vigtigt at være opmærksom på, at brugen af mirtazapin vil være off-label og derfor kun bør anvendes, hvor godkendte lægemidler ikke har vist sig at have den ønskede effekt, ikke tåles eller der er kendte kontraindikationer. Da estimerne er usikre og bygger på et lille studie med risiko for bias er der givet en svag anbefaling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom og samtidig søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse
- Intervention:** Behandling med NaSSA (mirtazapin (7,5-30 mg) eller mianserin (10-30 mg)) i tillæg til non-farmakologisk behandling
- Sammenligning:** Non-farmakologisk behandling alene

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af ét randomiseret studie.

Gennemgang af evidensen

Populationen i det inkluderede studie bestod af personer med Alzheimers sygdom og søvnforstyrrelse [69]. Interventionen bestod i 15 mg mirtazapin dagligt (kl. 21.00) gennem 14 dage. Kontrolgruppen fik placebo og bestod primært (14 ud af 16) af historiske kontroller. Sammenlignet med placebogruppen havde personer, der fik mirtazapin, en stigning i NTST (nocturnal total sleep time) på 55,3 min. (ikke statistisk signifikant) og en statistisk signifikant stigning i 'Daytime sleep duration' på 68,4 min. Der blev ikke fundet evidens på de vigtige outcomes for søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver, BPSD, livskvalitet og antal fald.

Kvaliteten af evidensen vurderes som meget lav, da der kun blev fundet ét studie og dette med risiko for bias.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Non-farmakologisk	Intervention Mirtazapin eller mianserin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger (Adverse events) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	Relative risiko 0.4 (CI 95% 0.06 – 2.87) Baseret på data fra 24 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2 uger.	313 per 1.000 Forskel:	125 per 1.000 188 færre per 1.000 (CI 95% 294 færre – 585 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarehed, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Effekten af mirtazapin eller mianserin på bivirkninger er usikker
Antal fald (Number of falls) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	3				Vi fandt ingen studier, der opgjorde antal fald
Antal natlige vågenperioder (Number of nocturnal awakenings) Længst mulig behandlingstid 9 Kritisk	Målt med: Actigraph Lavere bedre Baseret på data fra 24 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2 uger.	23.7 (gennemsnit) Forskel:	29.7 (gennemsnit) MD 6 højere (CI 95% 2.69 lavere – 14.69 højere)	Meget lav På grund af meget høj risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ⁵	Effekten af mirtazapin eller mianserin på antal natlige vågenperioder er usikker

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Non- farmakologisk	Intervention Mirtazapin eller mianserin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Længde af nattesøvn (Nocturnal total sleep time) Længst mulig behandlingstid 9 Kritisk	Målt med: Actigraph Højere bedre Baseret på data fra 24 patienter i 1 studier. ⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2 uger.	289.8 (gennemsnit) Forskel:	414 (gennemsnit) MD 124.2 højere (CI 95% 49.1 højere – 199.3 højere)	Meget lav På grund af meget alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effekttestimat ⁷	Effekten af mirtazapin eller mianserin på længde af nattesøvn er usikker
Søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver (Sleep quality rated by caregiver) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	8				Vi fandt ingen studier, der opgjorde søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver
BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	9				Vi fandt ingen studier, der opgjorde BPSD
Livskvalitet (Quality of life) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	10				Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet
Sedation i dagtiden (Daytime sedation) Længst mulig behandlingstid 6 Vigtig	Målt med: Actigraph Lavere bedre Baseret på data fra 24 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2 uger.	133.8 (gennemsnit) Forskel:	238.7 (gennemsnit) MD 104.9 højere (CI 95% 21.54 højere – 188.26 højere)	Meget lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbare, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ¹²	Effekten af mirtazapin eller mianserin på sedation i dagtiden er usikker

- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Scoralick 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [69],
- Risiko for bias: meget alvorligt.** Selektivt afrapportering af outcomes reporting. Ikke i overensstemmelse med de

præspecifiserede outcomes registreret på clinicaltrials.gov (NCT01867775). Inklusion af historiske kontroller vurderes som en vigtig kilde til risiko for bias.. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: meget alvorligt.** Kun Alzheimer's sygdom, ingen direkte sammenligninger tilgængelige. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Kun et studie, 24 patienter, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [5] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [69]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Selektiv afrapportering af outcomes reporting. Ikke i overensstemmelse med de præspecifiserede outcomes registreret på clinicaltrials.gov (NCT01867775). Inklusion af historiske kontroller vurderes som en vigtig kilde til risiko for bias.. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Kun Alzheimer's sygdom. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun et studie, 24 patienter. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

6. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Scoralick 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [69],

7. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Selektiv afrapportering af outcomes reporting. Ikke i overensstemmelse med de præspecifiserede outcomes registreret på clinicaltrials.gov (NCT01867775). Inklusion af historiske kontroller vurderes som en vigtig kilde til risiko for bias.. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Kun personer med Alzheimers sygdom. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun et studie, Low number of patients.

Publikationsbias: ingen betydelig.

8. Systematisk oversigtsartikel [5] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

9. Systematisk oversigtsartikel [5] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. Systematisk oversigtsartikel [5] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

11. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Scoralick 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [69],

12. **Risiko for bias: alvorligt.** Selektiv rapportering af outcome, ikke alle præspecifiserede outcomes registret på clinicaltrials.gov (NCT01867775)afrapporteres. Inklusion af historiske kontroller er forbundet med høj risiko for bias.. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Kun personer med Alzheimers sygdom. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun et studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

6. Personer med demens uden kendt affektiv sygdom i behandling med antidepressiva (>6 måneder)

Psykiske symptomer, herunder depressive symptomer, optræder hyppigt ved demenssygdomme. Der er udviklet strukturerede redskaber til identifikation af depression, og inden for demensområdet er Geriatrisk Depressionsskala (GDS) mest anvendt i Danmark. Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) er særligt udviklet til personer med demens og er også valideret i et dansk studie [34]. I den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 er der beskrevet svag evidens for effekten af selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI) og tricykliske antidepressiva (TCA) til behandling af depression hos personer med demens [34]. TCA har antikolinerge effekter og bør som hovedregel ikke benyttes ved demens. I den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 anbefales det ikke at anvende antidepressiva til behandling af BPSD [34]. I den nationale kliniske retningslinje for forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens er der ligeledes en svag anbefaling imod at anvende SSRI-præparater hos personer med demens og forværring af BPSD [51].

Antidepressive lægemidler anvendes i praksis off-label til andre tilstande end depression fx til behandling af BPSD. Som følge heraf kan vurdering i forhold til seponering af antidepressiva hos personer med demens være vanskelig, da der er flere mulige indikationer for, at en behandling er blevet iværksat.

Et dansk registerstudie har kortlagt udviklingen i forbruget af antidepressive lægemidler hos personer med demens. Studiet viste, at i 2000 var 43% af personer med en demensdiagnose på et tidspunkt i løbet af året i antidepressiv behandling. I 2012 var denne andel steget til 54% [26]. Forbruget af antidepressive lægemidler er således udbredt blandt personer med demens, men indikationen for behandling er i et svensk studie fra 2013 omdiskuteret [23]. I studiet blev brugen af antidepressiva hos plejehjemsbeboere undersøgt, og 33% af personer i behandling havde ikke en depressionsdiagnose eller en CSDD-score >8.

Arbejdsgruppen ønskede at klarlægge, om man bør seponere antidepressive lægemidler hos personer med demens uden affektiv sygdom.

Svag anbefaling

Overvej at seponere antidepressiv behandling hos personer med demens uden kendt affektiv sygdom, der har været i behandling >6 måneder.

Seponering af antidepressiv medicin bør foregå gradvist på grund af risiko for seponeringssymptomer. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for, at behandlingen blev iværksat.

Opfølgning er væsentlig, når der foretages ændringer i den antidepressive medicin. For de fleste personer med demens vil der ved seponering af antidepressiv medicin ikke ske ændringer i emotionel funktion eller adfærd, men for nogle kan der opstå forværring eller ændring i adfærdsforstyrrelser. Ved forværring af BPSD og eller depressive symptomer bør genoptagelse af behandlingen overvejes, forudsat at symptomerne ikke alene er seponeringssymptomer. For personer med affektiv sygdom og antidepressiv behandling igangsat før demenssygdommen, bør overvejelser om seponering baseres på status af den affektive lidelse. Involvering af pårørende og eventuelt plejepersonale er essentielt og kan bidrage med vigtig information om en eventuel forværring eller ændring i adfærdsforstyrrelser og depressive symptomer. Hos personer med demens, hvor kognitiv svækkelse påvirker kommunikationen, kan der være personer, der ikke verbalt reagerer på en ændring som følge af seponering, hvorfor lægelig opfølgning ved pårørende og plejepersonale er væsentligt.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Gavnlige effekter af seponering af antidepressiv medicin er, at en del patienter vil opleve færre bivirkninger herunder fx agitation, gastrointestinale gener og risiko for hyponatriæmi ved brug af SSRI. Endvidere vil man ved seponering mindske risikoen for lægemiddelinteraktioner, mindske tabletbyrden samt bidrag til polyfarmaci.

Seponering af antidepressiva medfører formentlig hos nogle forværring af BPSD og depressive symptomer, men det er uvist, om denne stigning er klinisk relevant for sidstnævnte. Seponering af antidepressiva påvirker formentlig ikke kognition og livskvalitet.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Depressive symptomer' var meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'BPSD' var meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set meget lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens erfaring, at de fleste patienter er interesserede i, at få så lidt medicin som muligt. Samtidig er der en gruppe af patienter og pårørende, der af individuelle årsager ikke ønsker, at der sker ændringer i medicinen. Det er her essentielt med dialog om potentielle fordele og ulemper ved seponering af antidepressiv medicin.

Andre overvejelser

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at det overordnet er sikkert at seponere antidepressiv medicin hos personer med demens uden depression. Arbejdsgruppen noterer sig, at enkelte personer med demens vil opleve forværring i adfærdsforstyrrelser eller depressive symptomer, hvorfor lægelig opfølgning i samarbejde med pårørende og plejepersonale er essentielt. Arbejdsgruppen noterer sig, at anbefalingen er baseret på to studier af patienter, der ikke svarer til den prædefinerede population. I studierne har ikke alle patienter været i behandling med antidepressiva >6 måneder før seponering.

Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav, hvorfor der blev formuleret en svag anbefaling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom i behandling med antidepressiv medicin (>6 måneder), der inden demensdiagnosen blev stillet ikke havde affektiv sygdom med indikation for antidepressiv medicin
- Intervention:** Seponering af antidepressiva
- Sammenligning:** Fortsat behandling med antidepressiva

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget består af to randomiserede studier [59][67].

Gennemgang af evidensen

Populationerne i de inkluderede studier består af hhv. 98 personer med moderat Alzheimers sygdom eller vaskulær demens [67] og 128 personer med Alzheimers sygdom eller vaskulær demens og neuropsykiatriske symptomer [59]. I studiet af Nyth et al. [67] er det ikke beskrevet, om deltagerne inden demensdiagnosen blev stillet havde affektiv sygdom. Bergh et al. [59] ekskluderer personer med tidligere depressiv lidelse.

I studiet af Nyth et al. [67] indgik en periode på fire uger, hvor deltagerne blev randomiseret til fortsat behandling eller seponering af citalopram mhp. at vurdere eventuelle seponeringssymptomer. Der blev ikke rapporteret data om seponeringssymptomer i studiet, men der er skrevet følgende; "No symptoms of withdrawal effects or rebound phenomena were seen. The ratings on the different rating scales indicated that there were some deteriorations as well as some improvements in various variables". Studiet rapporterer ikke på andre outcomes relevante for dette fokuserede spørgsmål. Deltagerne i studiet havde ikke nødvendigvis været i behandling >6 måneder inden seponering.

Bergh et al. [59] inkluderede patienter, der havde været i behandling med antidepressiva (escitalopram, citalopram, sertralin eller paroxetin) i minimum tre måneder. Interventionen bestod i udtrækning af behandlingen over én uge og kontrolgruppen fortsatte behandlingen med antidepressiva. Patienterne blev vurderet ved baseline, efter fire, syv, 13 og 25 uger, men kun data for uge 25 var præsenteret. Arbejdsgruppen vurderer, at den korte udtrækningsperiode kan have været medvirkende til et relativt højt frafald i seponeringsgruppen (37%). Der blev fundet en stigning i depressive symptomer i

interventionsgruppen, men det er uvist, om denne stigning er klinisk relevant. Depressive symptomer var målt ved Cornell scale, og ændringen var primært drevet af 'non mood', der ikke er stemningsrelateret jvf. tabel 3 i studiet. Der var ikke statistisk signifikant forskel på de vigtige outcomes livskvalitet, alvorlige bivirkninger og kognitiv funktion.

Kvaliteten af evidensen på det ene kritiske outcome 'Depressive symptomer' var meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og alvorligt upræcist effekttestimat. Kvaliteten af evidensen på det andet kritiske outcome 'BPSD' var meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og alvorligt upræcist effekttestimat.

Kvaliteten af evidensen var derfor samlet set meget lav.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med antidepressiva	Intervention Seponering af antidepressiva	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events) (SAE) I interventionsperio- den 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.38 – 2.77) Baseret på data fra 128 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.	108 per 1.000 Forskel:	111 per 1.000 3 flere per 1.000 (CI 95% 67 færre – 191 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat, ²	Seponering af antidepressiva påvirker muligvis ikke alvorlige bivirkninger
BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) ³ 4-12 uger efter interventionen 9 Kritisk	Målt med: Neuropsychiatric inventory (NPI) total score Lavere bedre Baseret på data fra 81 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.	14.74 (gennemsnit) Forskel:	22.54 (gennemsnit) MD 7.8 højere (CI 95% 2 højere – 13.6 højere)	Meget lav På grund af begrænset evidens, kun et studie, på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ⁵	Seponering af antidepressiva medfører muligvis en væsentlig forværring af BPSD
Livskvalitet (Quality of life). Patients rating ⁶ Minimum 12 uger efter interventionen 6 Vigtig	Målt med: Quality of life- Alzheimer's disease scale, patients' rating Skala: 13 – 52 Højere bedre Baseret på data fra 51 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.	35.87 (gennemsnit) Forskel:	32.8 (gennemsnit) MD 3.07 lavere (CI 95% 0.5 lavere – 6.64 højere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ⁸	Seponering af antidepressiva påvirker muligvis ikke livskvalitet
Kognitiv funktion (Cognitive function) ⁹ 4-12 uger efter interventionen 6 Vigtig	Målt med: Severe impairment battery (SIB) Skala: 0 – 100 Højere bedre Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.	67.97 (gennemsnit) Forskel:	73.35 (gennemsnit) MD 5.38 højere (CI 95% 19.35 lavere – 8.59 højere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ¹¹	Seponering af antidepressiva påvirker muligvis ikke kognitiv funktion

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med antidepressiva	Intervention Seponering af antidepressiva	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Livskvalitet (Quality of life) Omsorgsgivers rating Minimum 12 uger efter interventionen</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Quality of life- Alzheimer's disease scale, caregivers' rating Skala: 13 – 52 Højere bedre Baseret på data fra 80 patienter i 1 studier. ¹² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.</p>	<p>29.11 (gennemsnit)</p> <p>Forskel:</p>	<p>29.89 (gennemsnit)</p> <p>MD 0.78 højere (CI 95% 3.42 lavere – 1.86 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ¹³</p>	<p>Seponering af antidepressiva påvirker muligvis ikke livskvalitet</p>
<p>Depressive symptomer (Depressive symptoms) ¹⁴ 4-12 uger efter interventionen</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: Cornell scale for depression in dementia Skala: 0 – 38 Lavere bedre Baseret på data fra 77 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 25 uger.</p>	<p>4.42 (gennemsnit)</p> <p>Forskel:</p>	<p>6.03 (gennemsnit)</p> <p>MD 1.61 højere (CI 95% 0.39 lavere – 3.61 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorligt upræcist effekttestimat ¹⁶</p>	<p>Seponering af antidepressiva medfører muligvis forværring af depressive symptomer</p>

- Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Bergh 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [59],
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, . **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- BPSD_Neuropsychiatric inventory_total_End of treatment
- Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Bergh 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [59],
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studiene, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Livskvalitet_Quality of life-Alzheimer's disease scale, patients' rating
- Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Bergh 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [59],
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, . **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studiene, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studiene, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Kognitiv funktion_Severe impairment battery (SIB)(0-100)_End of treatment
- Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Bergh 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [59],
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [59]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet).

få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

14. Depressive symptomer_Cornell scale (0-38)_End of treatment

15. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Bergh 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [59],

16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, . **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation (varighed af behandling inden seponering og kun få demens diagnoser inkluderet). **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

7. Personer med demens og behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning

Lægemidler med antikolinerg virkning er bl.a. tricykliske antidepressiva (TCA), urologiske spasmolytika og visse antihistaminer. Anvendelse af disse præparater er uhensigtsmæssig hos personer med demens, da de kan medføre en yderligere nedsættelse af den kognitive funktion. Sundhedsstyrelsen har nyligt udgivet en liste over antikolinerge lægemidler med en vurdering af den antikolinerge effekt. I artiklen er angivet forslag til alternativ behandling med lav eller ingen antikolinerg effekt [27].

Urologiske spasmolytika kan være indicerede ved urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos personer med overaktiv blære. Disse symptomer ses i varierende grad hos mange ældre, og prævalensen af urininkontinens hos personer med demens varierer betydeligt (11-93%) [55]. Urologiske spasmolytika kan være ordineret inden diagnosticering af en demenssygdom, hvormed uhensigtsmæssig viderebehandling kan finde sted.

Som tallene fra Sundhedsdatastyrelsen i tabel 2 viser, er der et højere forbrug af urologiske spasmolytika med antikolinerg effekt blandt de yngre aldersgrupper af personer med demens sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Tabel 2. Antal personer med receptindløsning i 2017 for urologiske spasmolytika med antikolinerg effekt pr. 1.000 personer i populationen fordelt på aldersgruppe og tilstedeværelse af demenssygdom

ATC-gruppe	Alder	Baggrundsbefolkning	Personer med demens
Urologiske spasmolytika med antikolinerg effekt	65-69 år	19	63
	70-74 år	28	61
	75-79 år	37	63
	80-84 år	45	54
	85-89 år	47	41
	90+ år	38	27

Arbejdsgruppen ønskede at klarlægge, om man bør udelade behandling med, eller seponere, urologiske spasmolytika hos personer med demens.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade eller seponere behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning hos personer med demens.

Til vurdering af antikolinerge lægemidler og potentielle alternativer henvises der til 'Antikolinerge lægemidler og »antikolinerg belastning« – en praktisk tilgang' af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen [27].

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Behandling med antikolinerge lægemidler skal grundlæggende ikke anvendes hos personer med demens pga. risiko for delir, forværring af kognitive deficits, svimmelhed og øget faldtendens. Samlet set er effekt-bivirkningsforholdet hos skrøbelige personer med demens ikke favorabelt grundet øget risiko for bivirkninger.

Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at effekten af behandling med urologiske spasmolytika generelt er sparsom, men at behandlingen hos enkelte patienter vil kunne medføre øget livskvalitet.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen vurderer, at behandling med urologiske spasmolytika er præferencefølsomt. Vandladningsgener kan være svært plagsomme for patienterne, og det vurderes, at mange patienter vil ønske at prøve behandlingen. Dette afhænger dog af sværhedsgraden af demens. En del patienter vil ikke opleve effekt af behandlingen, og vil da ønske behandlingen seponeret.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der generelt skal udvises forsigtighed ved ordination af antikolinerge lægemidler til personer med demens, da behandling med disse er særligt uhensigtsmæssige for personer med demens. Anbefalingen er baseret på konsensus, da der ikke er fundet studier, der besvarede dette fokuserede spørgsmål.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom og komorbiditet med indikation for behandling eller i behandling med urologisk spasmolytikum (darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, solifenacin, tolterodin eller tropsiumchlorid)
- Intervention:** Ingen behandling eller seponering af urologisk spasmolytika med antikolinerg effekt
- Sammenligning:** Behandling med urologisk spasmolytika med antikolinerg effekt

Sammenfatning

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Behandling med urologisk spasmolytika med antikolinerg effekt	Intervention Ingen behandling eller seponering af urologisk spasmolytika med	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen studier

8. Personer med demens i behandling med smertestillende lægemidler

Det er tidligere vist, at personer med Alzheimers sygdom generelt har færre smerteklager end ældre uden demens [29], men det er muligt, at personer med demens underrapporterer smerter. Vurdering af smerter hos personer med demens og kommunikationsproblemer er en udfordring, og selvrapportering kan medføre upålidelige resultater. I de tidlige stadier af demens kan selvrapportering oftest anvendes, men senere bør pårørende med kendskab til patienten inddrages i vurderingen af smerte [28][34]. MOBID-2 (Mobilization-Observation-Behavior-Intensity-Dementia-2) er en smerteskala udviklet til vurdering af smerte hos personer med demens og baserer sig på observationer af smerteadfærd ved hverdagsituationer [19]. Denne skala findes også i en dansk udgave kaldet MAI-10 (Mobilitet – Adfærd - Intensitet) [41].

I et norsk studie fra 2011 er det vist, at en trinvis, individuel smertebehandling kan mindske smerte og agitation hos personer med demens. Studiet inkluderede 352 plejehjemsbeboere med demens og adfærdsforstyrrelser. Personer randomiseret til intervention modtog en trinvis smertebehandling: initialt med paracetamol og herefter morfin, buprenorphin og/eller pregabalin i otte uger. Studiet inkluderede en fire ugers follow-up periode, hvor både smerte- og agitation-scores steg efter seponering [42].

Demenssygdomme er kendetegnet ved kognitiv svækkelse og ledsages ofte af psykiske symptomer og adfærdsforstyrrelser. Årsagerne til disse symptomer er multifaktorielle, men hos nogle personer med demens kan smertefulde tilstande manifestere sig som BPSD. Nyopståede BPSD-symptomer skal betragtes som delir, og det er essentielt med en grundig udredning med henblik på identifikation af udløsende eller forværende faktorer. Såfremt behandling med smertestillende lægemidler iværksættes, er det vigtigt at planlægge revurdering af behandlingen. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at der blandt personer med demens forekommer både over- og underbehandling med smertestillende lægemidler.

Tal fra Sundhedsdatastyrelsen for 2017 viser, at forbruget af opioider og paracetamol blandt personer med demens er højere end i en sammenlignelig ældre population uden demens. Det højere forbrug gælder for alle aldersgrupper (fra 64 til +90 år). Det modsatte billede er gældende for NSAID-præparater, hvor forbruget i alle aldersgrupper er højere i gruppen uden demens (Tabel 3). Det skal noteres, at analyserne kun medtager det personhenførbare medicinsalg i primærsektoren. For lægemidler tilgængelige i håndkøb (fx paracetamol og ibuprofen [et NSAID]) skal tolkningen af analyserne derfor gøres med et vist forbehold.

Tabel 3. Antal personer med receptindløsning i 2017 på opioider, NSAID og paracetamol pr. 1.000 personer i populationen fordelt på aldersgruppe og tilstedeværelse af demenssygdom

Alder	Opioid, personer med demens	Opioid, baggrundsbefolkning	Paracetamol, personer med demens	Paracetamol, baggrundsbefolkning	NSAID, personer med demens	NSAID, baggrundsbefolkning
65-69	242	129	486	313	136	180
70-74	264	149	523	355	114	169
75-79	290	183	561	429	101	161
80-84	320	220	599	501	83	137
85-89	376	262	641	561	72	111
90+	424	326	657	628	66	93

8.1 Paracetamol

Paracetamol anvendes ved lette til moderate smerter, og behandling med paracetamol anses generelt for relativt sikker. Som tallene fra Sundhedsdatastyrelsen viser (Tabel 3), er forbruget betydeligt blandt ældre og særligt ældre med demens.

Arbejdsgruppen ønskede at undersøge, om man bør seponere behandling med paracetamol, når det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om patienten har smerter.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje at reducere (fx i form af færre administrationer) eller pausere behandling med paracetamol med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert, om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende paracetamolbehandling.

Ved klinisk forværring, uden anden årsag, inden for 2-4 dage efter dosisreduktion eller seponering (fx smerteklager eller ændret adfærd/ adfærdsforstyrrelser) bør behandlingen genoptages.

Behandling med paracetamol kan være opstartet af en årsag, som ikke er til stede længere. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at afgøre en eventuel årsag til behandlingen.

Praktiske Oplysninger

Såfremt det vurderes, at seponering af patientens smertestillende er relevant, er det vigtigt med opfølgning og revurdering. Ved seponering vil nogle patienter opleve recidiv af smerter. Arbejdsgruppen understreger, at det ikke er en fejl, hvis der efter seponering af den smertestillende medicin er smerter, og behandlingen må genoptages. Vurdering af smerter hos personer med demens er en udfordring, og det er ofte nødvendigt at inddrage pårørende eller plejepersonale med kendskab til patienten. Det forudsættes, at der ved revurdering af smerteproblematikken er en grundig gennemgang af patienten samt tidligere og aktuelle problemstillinger.

Tilstedeværelse af smerter kan medføre adfærdsforstyrrelser, og det er i disse situationer vigtigt at behandle smertetilstanden. Personer med demens kan have svært ved at udtrykke, at de har smerter, hvilket medfører, at der skal være særligt fokus på, om en adfærdsændring kan være smerterelateret. Arbejdsgruppen pointerer, at der findes relevante smertevurderingsskalaer, som sundhedsfagligt personale kan anvende [25].

Praktiske råd til smertevurdering hos personer med demens:

- angiver personen lyde (stønnen, råben, klagen) ved særlige bevægelser
- medfører særlige bevægelser grimasser (panderynken, lukkede øjne, stramme læber)
- forsvarer personen sig (stivner, skubber) ved særlige bevægelser

MOBID-2 er et værktøj til smerteevaluering hos personer med demens og findes i en dansk udgave, MAI-10 [41]. Her vurderes patientens smerteadfærd og smerteintensitet af personale med kendskab til patienten.

Arbejdsgruppen tilskynder rationel administration af paracetamol, så smertebehandlingen følger det individuelle smertemønster. Hvis der kun er smerter om morgenen, kan paracetamol til aftenen og natten seponeres. Endvidere bør der, i det omfang det er muligt, være kontinuitet i forhold til de personer, der vurderer patientens smertetilstand.

Nøgleinformationer**Gavnlige og skadelige virkninger**

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Gavnlige virkninger af seponering, eller reduktion af dosis, af paracetamol er, at tabletbyrden (ofte 6-8 tabletter dagligt) kan reduceres betydeligt. Endvidere vil man ved seponering mindske risikoen for overdoseringer, polyfarmaci og potentielle lægemiddelinteraktioner.

Der er risiko for, at der ved pausering af behandlingen kan opstå smerter. Det er derfor essentielt med observation ved pårørende eller plejepersonale, så behandlingen kan genoptages ved behov.

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Behandling med paracetamol kan være præferencefølsomt, hvorfor det også vurderes at gælde seponering. De mulige

gavnlige effekter ved seponering med mindsket tabletbyrde kan føre til et ønske om seponering.

Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste patienter vil undgå unødvendig medicinering

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der ved usikkerhed om indikation for behandling skal tages stilling til, om fortsat behandling er gavnlig. Det er vigtigt med rationel medicinadministration, der er tilpasset det individuelle smertemønster. Anbefalingen er baseret på konsensus, da der ikke er fundet studier for dette fokuserede spørgsmål.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Personer med en demenssygdom i behandling med paracetamol, hvor det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om patienten har smerter

Intervention: Seponering af paracetamol

Sammenligning: Fortsat behandling med paracetamol

Sammenfatning

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med paracetamol	Intervention Seponering af paracetamol	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen studier

8.2 Opioider

Opioider er en gruppe analgetika, der anvendes til både akutte og kroniske smerter. Det anbefales generelt, at dosis af opioider nedsættes til ældre patienter [43]. Langvarig behandling med opioider er forbundet med væsentlige bivirkninger såsom forringet kognition og risiko for afhængighed. Det anbefales, at der udvises tilbageholdenhed ved ordination af opioider [38]. Et studie fra 2015 viste et højere forbrug af opioider hos ældre hjemmeboende personer med demens sammenlignet med ældre hjemmeboende personer uden demens [21].

Arbejdsgruppen ønskede at undersøge, om der er evidens for at seponere behandling med opioider, når det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om patienten har smerter.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje at reducere dosis af opioider med henblik på seponering under klinisk observation, hvis det er usikkert, om patienten har smerter og/eller effekt af igangværende opioidbehandling.

Ved klinisk forværring, uden anden årsag, inden for dage til uger (fx smerteklager eller ændret adfærd/adfærdsforstyrrelser) bør behandlingen genoptages.

Smertetilstande kan fluktuerer og forsvinde med tiden, og derfor kan indikationen for behandling med opioider være ophørt. Hvis indikationen for behandling er usikker, bør patienten, de pårørende, egen læge og/eller plejepersonalet inddrages for at oplyse om baggrunden for at behandlingen blev iværksat.

Praktiske Oplysninger

Vurdering af smerter hos personer med demens er en udfordring, og det er ofte nødvendigt at inddrage pårørende eller plejepersonale med kendskab til patienten. Det forudsættes, at der ved revurdering af smerteproblematikken er en grundig gennemgang af patienten samt tidligere og aktuelle problemstillinger.

Tilstedeværelse af smerter kan medføre adfærdsforstyrrelser, og det er i disse situationer vigtigt at behandle smertetilstanden. Patienterne kan have svært ved at udtrykke, at de har smerter, hvilket medfører, at der skal være særligt fokus på, om en adfærdsændring kan være relateret til en smerteproblematik. Arbejdsgruppen pointerer, at der findes relevante smertevurderingsskalaer, som sundhedsfagligt personale kan anvende [25].

Såfremt det vurderes, at forsøgsvis udtrapning af patientens smertestillende er relevant, er det vigtigt med opfølgning og revurdering. Personer med demens er en sårbar gruppe, som ikke altid er i stand til at udtrykke smerte pga. nedsat hukommelse og sprog. Ved udtrapning vil nogle patienter opleve recidiv af smerter. Arbejdsgruppen understreger, at det ikke er en fejl, hvis der efter udtrapning af den smertestillende medicin er smerter, og behandlingen må genoptages.

Praktiske råd til smertevurdering hos personer med demens:

- angiver personen lyde (stønnen, råben, klagen) ved særlige bevægelser
- medfører særlige bevægelser grimasser (panderynken, lukkede øjne, stramme læber)
- forsvarer personen sig (stivner, skubber) ved særlige bevægelser

MOBID-2 er et værktøj til smerteevaluering hos personer med demens og findes i en dansk udgave, MAI-10 [41]. Her vurderes patientens smerteadfærd og smerteintensitet af personale med kendskab til patienten.

Arbejdsgruppen tilskynder rationel administration af opioider, så smertebehandlingen følger det individuelle smertemønster. Hvis der kun er smerter om morgenen, kan behandling til aftenen og natten seponeres. Endvidere bør der, i det omfang det er muligt, være kontinuitet i forhold til de personer, der vurderer patientens smertetilstand.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Gavnlig effekt af seponering, eller reduktion i dosis, af opioider er, at en del patienter vil opleve færre bivirkninger herunder kognitiv påvirkning (sedation) og obstipation. Endvidere vil man ved seponering mindske risikoen for potentielt livstruende overdoseringer, lægemiddelinteraktioner og polyfarmaci.

Hos nogle patienter vil seponering af opioider medføre abstinenssymptomer, og ved længere tids behandling med opioider skal behandlingen altid udtrappes. Det kan klinisk være svært at skelne mellem abstinenssymptomer og recidiv af smerter eller adfærdsforstyrrelser, hvorfor tæt observation og evaluering er essentielt. Inddragelse af pårørende og plejepersonale, som kan observere adfærdsændringer, spiller en vigtig rolle.

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Behandling med opioider kan være præferencefølsomt, hvorfor det også vurderes at gælde seponering. De mulige gavnlige effekter ved seponering med færre bivirkninger kan føre til et ønske om seponering. Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste patienter vil undgå unødvendig medicinering

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der ved usikkerhed om indikation af behandling skal tages stilling til fortsat behandling. Opioider er en gruppe lægemidler med risiko for udvikling af afhængighed og en betydende bivirkningsprofil, særligt hos sårbare ældre, hvorfor forsigtighed bør udvises. Generelt er det vigtigt med rationel medicinadministration, der er tilpasset det individuelle smertemønster. Anbefalingen er baseret på konsensus, da der ikke er fundet studier for dette fokuserede spørgsmål.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom i behandling med opioider, hvor det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om patienten har smerter
- Intervention:** Seponering af opioider (brat eller udtrapning)
- Sammenligning:** Fortsat behandling med opioider

Sammenfatning

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fortsat behandling med opioider.	Intervention Seponering af opioider (brat eller udtrapning).	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen studier

9. Behandlingsmålet for blodtryk hos personer med demens >80år

Forekomsten af demens stiger med alderen og komorbiditet, herunder kardiovaskulær sygdom, forekommer hyppigt hos ældre med demens. Der er evidens for, at hypertension medfører en øget risiko for kardiovaskulær sygdom, herunder apopleksi og iskæmisk hjertesygdom [50]. Det er vist, at behandling af hypertension reducerer risikoen for disse komplikationer [44].

Størstedelen af studier med antihypertensive lægemidler har ekskluderet personer med demens, og forholdet mellem effekt og bivirkninger ved brug af antihypertensiva hos personer med demens er derfor ringe belyst. Epidemiologiske studier har vist en sammenhæng mellem forhøjet blodtryk midt i livet og risikoen for udvikling af demens [22], mens andre studier finder, at et lavt blodtryk hos ældre er associeret med øget risiko for demens [17]. Samlet er sammenhængen mellem blodtryk og demens kompleks, og det har tidligere været diskuteret, om behandling af hypertension kan øge risikoen for demens, eller progression af sygdommen, ved at nedsætte evnen til at kontrollere den cerebrale perfusion [10][17]. Hypotetisk set kan aggressiv behandling med antihypertensiva hos personer med demens øge risikoen for forværring af den kognitive funktion [17].

Arbejdsgruppen ønskede på denne baggrund at undersøge, om behandlingsmålet for blodtryk for personer med demens skal være højere end de vanlige rekommanderede behandlingsmål.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at følge de eksisterende rekommanderede behandlingsmål for personer med demens >80 år.

Ifølge anbefaling fra Dansk Kardiologisk Selskab er behandlingsmålet for patienter <80 år med lav-moderat kardiovaskulær risiko <135/<85 mmHg. For patienter ≥80 år er behandlingsmålet <145 systolisk. For personer med høj kardiovaskulær risiko er anbefalingen <130/80 mmHg [13].

Det kan på baggrund af evidensgennemgangen ikke afgøres, om behandlingsmålet for blodtryk hos personer >80 år med demens bør være højere.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Et højere behandlingsmål for blodtryk er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulær sygdom, herunder apopleksi og iskæmisk hjertesygdom, mens der muligvis kan være en langsommere progression af demenssygdommen, da hypotension hos ældre muligvis er associeret med øget risiko for demens. Dette er dog fortsat uafklaret.

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Idet der ikke er fundet evidens for gavnlig effekt af højere behandlingsmål hos ældre personer med demens, formodes det, at også denne patientgruppe vil ønske behandling efter de eksisterende rekommanderede behandlingsmål.

Rationale

Arbejdsgruppen lagde ved formulering af anbefalingen vægt på, at der ikke er fundet studier, der kunne besvare spørgsmålet, og der er derfor ikke anbefalet et højere behandlingsmål.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med en demenssygdom >80 år og hypertension i behandling med antihypertensiva
Intervention: Behandling med antihypertensiva til højere behandlingsmål end i nationale anbefalinger
Sammenligning: Behandling med antihypertensiva til vanlige rekommanderede behandlingsmål i nationale anbefalinger

Sammenfatning

Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Behandling med antihypertensiv a til vanlige rekommanderede beha	Intervention Behandling med antihypertensiv a til højere behandlingsmål end i	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen studier

10. Baggrund

Den nationale kliniske retningslinje om demens og medicin indeholder evidensbaserede anbefalinger baseret på en systematisk litteraturgennemgang, evidensvurdering og graduering af de inkluderede studier. Retningslinjen er udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af sundhedsprofessionelle udpeget af relevante faglige selskaber. Se medlemmerne af arbejdsgruppen i kapitel 19.

Demens er en fællesbetegnelse for en række sygdomstilstande kendetegnet ved erhvervet og vedvarende svækkelse af mentale funktioner. Der findes mere end 200 forskellige demenssygdomme, hvoraf Alzheimers sygdom er langt den hyppigste. Udviklingen i sygdommen foregår i de fleste tilfælde gradvist, men der er tradition for at opdele sværhedsgraden af demens i tre grader; let, moderat og svær [37]. Undertiden anvendes endvidere betegnelsen 'meget svær demens' om den helt sene fase af sygdomsudviklingen, hvor patienten er sengeliggende.

Det skønnes, at omkring 87.000 danskere lider af demens og som følge af væksten i andelen af ældre i befolkningen, forventes tallet at stige [24]. Ved demens er hjernens intellektuelle funktioner svækkede, hvilket medfører en nedsat funktionsevne i hverdagen. De kognitive svigt ledsages ofte af forandringer i adfærd og personlighed samt psykiske symptomer såsom fx angst, depression, søvnforstyrrelser, vrangforestillinger og hallucinationer. Psykiske symptomer og adfærdsforstyrrelser sammenfattes ofte under BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia), og det skønnes, at ni ud af ti udvikler BPSD i deres sygdomsforløb [18]. Forekomsten af disse symptomer udgør en væsentlig faktor for belastning af omsorgsgivere og øger risikoen for indflytning på plejehjem [35]. Nyopstået BPSD bør håndteres som delir dvs. afstedkomme grundig undersøgelses for somatisk sygdom og bivirkninger til medicin. Der henvises til Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for forebyggelse og behandling af adfærdsmæssige og psykiske symptomer hos personer med demens, der giver anbefalinger i forhold til behandling af udvalgte problemstillinger ved BPSD [51].

Da demens oftest forekommer hos ældre personer, er andelen med komorbiditet høj, hvilket ofte medfører behandling med flere lægemidler og øger risikoen for polyfarmaci. Tal fra Sundhedsdatastyrelsen viste i 2017, at blandt personer med demens fik omkring 17% mere end ti lægemidler dagligt. Det tilsvarende tal for en sammenlignelig ældre population var ca. 7%. Samtidig er det vist, at personer med en demensdiagnose over 65 år har færre fysiske kontakter til deres praktiserende læge sammenlignet med personer uden demens [31].

Personer med demens udgør en særligt sårbar patientgruppe, som kan have svært ved at overholde aftaler og i mindre grad henvender sig til sundhedsvæsenet. Endvidere kan de, grundet kommunikative vanskeligheder, have svært ved at angive effekt og bivirkninger ved medicinsk behandling, hvilket stiller krav til opfølgning og observation fra det sundhedsfaglige personale. Behandling af personer med demens er ofte kompliceret, da der kan være problemer med fx compliance og besvær med at indtage medicinen. Inddragelse af pårørende og plejepersonale er essentielt med hensyn til bl.a. observation og videreformidling, når der skal tages stilling til medicinsk behandling – både i forhold til opstart og seponering. Arbejdsgruppen understreger, at farmakologisk behandling af personer med demens ikke kan stå alene, men bør suppleres med non-farmakologiske tiltag, hvor dette er relevant. Ved opstart af en behandling bør der aftales en plan for opfølgning, således at bivirkninger og effekt vurderes med henblik på, at lægemidler med betydelige og uacceptable bivirkninger og/eller manglende effekt seponeres.

11. Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder personer med demens i behandling med lægemidler eller med behandlingskrævende komorbiditeter, og som skal tage stilling til behandling af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med, eller integreres i, de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region. Almen praksis spiller ligeledes en væsentlig rolle i implementeringen af anbefalingerne.

Omsorg for og pleje af personer med demens varetages i vid udstrækning primært i kommunalt regi (hjemmepleje, dagcentre, plejehjem eller tilsvarende institutioner). Implementeringen pålægges derfor i væsentlig grad kommunerne, som må sikre de nødvendige organisatoriske tiltag i de relevante strukturer. Det er afgørende, at der er tilstrækkelige ressourcer og uddannet personale med henblik på målrettet implementering af non-farmakologiske tiltag, der som udgangspunkt skal iværksættes inden farmakologisk behandling. Endvidere er det afgørende med uddannelse af plejepersonale i farmakologi med henblik på en øget forståelse for effekt og bivirkninger af fx antipsykotika hos personer med demens.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve. Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen.

Sundhedsstyrelsen ønsker at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig www.sst.dk. Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke.

12. Monitorering

Datakilder

Træk fra Sundhedsdatastyrelsen for udvalgte lægemiddelgrupper (fx antipsykotika, opioider, paracetamol og urologiske spasmolytika) kan indikere graden af udbredelsen og anvendelsen af den kliniske retningslinje. Det skal dog have in mente, at man herved blot kan monitorere udviklingen i de udvalgte lægemidler og ikke eventuelle skift til andre lægemidler.

Proces- og effektindikatorer

Arbejdsgruppen foreslår monitorering af, hvilke non-farmakologiske tiltag der benyttes forud for farmakologiske indsatser, samt hvor ofte non-farmakologiske tiltag iværksættes forud for medicinsk behandling. Dette kan eksempelvis udføres på plejehjem med systematisk monitorering af søvnhygiejne eller non-farmakologiske tiltag ved BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia).

13. Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres tre år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens tilsiger andet.

Videre forskning

Denne retningslinje har gjort det klart, at den eksisterende videnskabelige litteratur på nogle områder er sparsom herunder:

- Seponering af demenslægemidler hos personer med meget svær demens
- Brugen af mirtazapin og mianserin hos personer med demens og søvnbesvær
- Seponering af smertestillende lægemidler hos personer med demens
- Seponering af antidepressiva hos personer med demens
- Brugen af urologiske spasmolytika hos personer med demens
- Behandling af hypertension hos personer med demens

Generelt er der stor mangel på randomiserede seponeringsstudier, og ofte er personer med demens ekskluderet fra randomiserede kliniske forsøg. Det er gennemgående for de fokuserede spørgsmål, hvor arbejdsgruppen er kommet med en 'god praksis anbefaling', at den videnskabelige litteratur har været sparsom og arbejdsgruppen vurderer, at fremtidig forskning i medicinsk behandling af personer med demens med fordel kan tage udgangspunkt i områderne listet ovenfor.

I tråd med flere af ovenstående områder foreslår arbejdsgruppen, at studier med udgangspunkt i smerteperception og søvnrytme hos personer med demens udføres med henblik på at bedre forståelsen og behandlingen af disse problematikker.

Endvidere anbefaler arbejdsgruppen, at der forskes i målrettet observation af personer med demens i behandling med lægemidler fx antipsykotika ved BPSD. Ved udvikling af mere målrettet observation kan sygeplejersker og andet plejepersonale mere specifikt observere personer med demens, således at behandlingen i sidste ende ligeledes bliver mere målrettet.

14. Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog, som findes på www.sst.dk.

15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

16. Fokuserede spørgsmål

Pico 1. Bør behandling med demenslægemidler seponeres hos personer med meget svær demens?

Population

Personer med en demensdiagnose (Alzheimers sygdom, Lewy body demens eller demens ved Parkinsons sygdom) i behandling med et eller flere demenslægemidler. Populationen er personer med meget svær demens (dvs. sengeliggende uden sprog). Populationen omfatter ikke personer, der oplever uacceptable bivirkninger ved behandlingen som alene af den grund bør føre til seponering.

Intervention

Seponering af behandling med demenslægemiddel (kolinesterasehæmmer og/eller memantin).

Comparison (sammenligning)

Fortsat behandling med demenslægemiddel (kolinesterasehæmmer og/eller memantin).

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	Min. 4 uger efter intervention	Kritisk
ADL (fx Disability Assessment for Dementia (DAD) eller anden relevant test)	Min. 4 uger efter intervention	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger (SAE)	I interventionsperioden*	Vigtigt
Genoptag af behandling	Min. 4 uger efter intervention	Vigtigt

* Perioden hvor seponering sammenlignes med fortsat behandling med demenslægemiddel.

Pico 2. Bør personer med demens i langvarig behandling (>3 måneder) med antipsykotisk medicin ved revurdering fortsætte eller seponere behandlingen?

Population

Personer med en demenssygdom i langvarig (>3 mdr.) behandling med antipsykotisk medicin. Populationen inkluderer ikke patienter, hvor der er indikation for antipsykotika som følge af komorbid psykisk lidelse.

Intervention

Seponering (både brat seponering og udtrækning) af langvarig (>3 mdr.) behandling med antipsykotisk medicin.

Comparison (sammenligning)

Fortsat behandling med antipsykotisk medicin.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død	Længste follow-up efter intervention*	Kritisk
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	<3 mdr. efter intervention*	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	≤4 uger efter intervention*	Vigtigt
ADL (fx Disability Assessment for Dementia (DAD) eller anden relevant test)	Længste follow-up efter intervention*	Vigtigt
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	>3 mdr. efter intervention*	Vigtigt
Udtrækningssymptomer (fx GI-gener, agitation, søvnforstyrrelser)	Op til 4 uger efter intervention*	Vigtigt

Drop out pga. forværring i BPSD	Under interventionsperiode**	Vigtigt
Genoptag af antipsykotika pga. tilbagefald	Under interventionsperiode**	Vigtigt
Død**	Efter 54 mdr.	Vigtigt

* Start af seponering både brat og udtrapning

** Perioden hvor seponering sammenlignes med fortsat behandling med antipsykotisk medicin

*** Outcome 'Død' (efter 54 mdr.) var ikke med oprindeligt, men blev tilføjet efter 5. arbejdsgruppemøde for at belyse effekten af seponering af antipsykotika over længere tid.

Pico 3. Bør personer med demens og søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse behandles med melatonin?

Population

Personer med en demenssygdom og samtidig søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse.

Intervention

Behandling med melatonin i tillæg til non-farmakologisk behandling.

Comparison (sammenligning)

Non-farmakologisk behandling alene.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Antal natlige vågenperioder	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Længde af nattesøvn	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Bivirkninger (antal)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Livskvalitet (QOL)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt

Pico 4. Bør personer med demens og søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse behandles med mirtazapin eller mianserin?

Population

Personer med en demenssygdom og samtidig søvnbesvær og/eller døgnrytmeforstyrrelse.

Intervention

Behandling med NaSSA (mirtazapin (7,5-30 mg) eller mianserin (10-30 mg)) i tillæg til non-farmakologisk behandling.

Comparison (sammenligning)

Non-farmakologisk behandling alene.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Antal natlige vågenperioder	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Længde af nattesøvn	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Søvnkvalitet vurderet af omsorgsgiver	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Bivirkninger (antal)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Livskvalitet (QOL)	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt

Sedation i dagtiden	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Antal fald	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt

Pico 5. Bør personer med demens i behandling med antidepressiva (>6 måneder) ved revurdering fortsætte eller seponere behandlingen?

Population

Personer med en demenssygdom i behandling med antidepressiv medicin (>6 måneder), der inden demensdiagnosen blev stillet ikke havde affektiv sygdom med indikation for antidepressiv medicin.

Intervention

Seponering af antidepressiva.

Comparison (sammenligning)

Fortsat behandling med antidepressiva.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Depressive symptomer (fx CSDD, GDS eller anden relevant test)	4-12 uger efter intervention*	Kritisk
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	4-12 uger efter intervention*	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	4-12 uger efter intervention*	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger (SAE)	I interventionsperioden**	Vigtigt
Livskvalitet (QOL)	Min. 12 uger efter intervention*	Vigtigt

* Start af seponering

** Perioden hvor seponering sammenlignes med fortsat behandling med antidepressiva

Pico 6. Bør behandling med urologiske spasmolytika med antikolinerg virkning undlades hos personer med demens?

Population

Personer med en demenssygdom og komorbiditet med indikation for behandling eller i behandling med urologisk spasmolytikum (darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, solifenacin, tolterodin eller trospiumchlorid).

Intervention

Ingen behandling eller seponering af urologisk spasmolytika med antikolinerg effekt.

Comparison (sammenligning)

Behandling med urologisk spasmolytika med antikolinerg effekt.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Delir	<8 uger efter intervention	Kritisk
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	<8 uger efter intervention	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	>4 uger efter intervention	Kritisk
Antal inkontinens-episoder pr. dag	4-8 uger efter intervention	Vigtigt
Livskvalitet (QOL)	Længste follow-up	Vigtigt

Pico 7. Bør man forsøge seponering af paracetamol ved usikker indikation hos personer med demens?

Population

Personer med en demenssygdom i behandling med paracetamol, hvor det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om

patienten har smerter.

Intervention

Seponering af paracetamol.

Comparison (sammenligning)

Fortsat behandling med paracetamol.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Smerte (fx VAS, MOBID-2)	1-14 dage efter intervention	Kritisk
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	1-14 dage efter intervention	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	2-4 uger efter intervention	Vigtigt
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	2-6 mdr. efter intervention	Vigtigt
Bivirkninger (antal)	Efter interventionen	Vigtigt

Pico 8. Bør man forsøge seponering af opioider ved usikker indikation hos personer med demens?

Population

Personer med en demenssygdom i behandling med opioider, hvor det ved revurdering af smertebehandlingen er usikkert, om patienten har smerter.

Intervention

Seponering af opioider (brat eller udtrapning).

Comparison (sammenligning)

Fortsat behandling med opioider.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død	Længste follow-up efter intervention*	Kritisk
Smerte (fx VAS, MOBID-2)	1-14 dage efter intervention*	Kritisk
BPSD (fx NPI eller anden relevant test)	1-14 dage efter intervention*	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	2-4 uger efter intervention*	Vigtigt
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	2-6 mdr. efter intervention*	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger (SAE)	I interventionsperioden**	Vigtigt
Abstinenssymptomer	1-7 dage efter intervention*	Vigtigt

* Start af seponering både brat og udtrapning

** Perioden hvor seponering sammenlignes med fortsat behandling med opioider

Pico 9. Bør behandlingsmålet for blodtryk være højere hos personer med demens >80år?

Population

Personer med en demenssygdom >80 år og hypertension i behandling med antihypertensiva.

Intervention

Behandling med antihypertensiva til højere behandlingsmål end i nationale anbefalinger.

Comparison (sammenligning)

Behandling med antihypertensiva til vanlige rekommanderede behandlingsmål i nationale anbefalinger.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Kardiovaskulære hændelser (AMI, apopleksi og lignende relevante hændelser)	Længst mulig behandlingstid	Kritisk
Alvorlige bivirkninger (SAE)	I interventionsperioden	Kritisk
Kognitiv funktion (fx MMSE eller anden relevant test)	1-14 dage efter intervention	Vigtigt
Antal fald	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt
Ortostatisk hypotension	Længst mulig behandlingstid	Vigtigt

17. Søgebeskrivelser og evidensvurderinger

SØGEBESKRIVELSE

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

- 1) en søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen) fra 2007 til og med august 2017;
- 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) fra 2008 til februar 2018 ;
- 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til marts 2018.

Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Anne Mette Skov Sørensen.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) samt på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

Engelske: Dementia, Alzheimer's disease

Danske: Demens, dementia, Alzheimers sygdom

Norske: Demens, dementia, Alzheimers sykdom

Svenske: Demens, dementia, Alzheimers sjukdom

Tysk: Demenz, Alzheimers

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål. Se søgeprotokoller for de opfølgende søgninger nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) - eller på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#) for denne guideline:

Generelle søgekriterier

Publikationsår: 2007 - marts 2018

Sprog: Engelsk, tysk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier (PICO 6: også observationelle studier)

Guidelines søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 13.- 17. september 2017 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse (USA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Center for Kliniske Retningslinjer (Danmark), NHMRC (Australien), Canada Medical Association (Canada), AWMF (Tyskland), de skandinaviske biblioteksdata-baser samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl.

De opfølgende søgninger

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 18. januar - 19. februar 2018. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library (via Medline og Embase), PsycINFO og Cinahl. I PICO 2 blev der ikke søgt sekundærlitteratur.

Søgning efter primære studier

Den supplerende søgning efter primære studier blev foretaget 26. januar - 18. april 2018 i databaserne Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl (PICO 7). Der blev søgt efter randomiserede kliniske studier og observationelle studier (PICO 6).

[Søgeprotokoller](#)

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- [Guidelines](#)
 - [Sekundærlitteratur](#)
 - [Primærlitteratur](#)
-

EVIDENSVURDERINGER

AGREE-vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk)

AMSTAR-vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk)

Flowcharts kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk)

18. Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for demens og medicin består af følgende personer:

- Hanne Pedersen, udpeget af Dansk Selskab for Geriatri
- Mikkel Bring Christensen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Peter Johannsen, udpeget af Nationalt Videnscenter for Demens
- Niels Saxtrup, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Line Soot, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Hanne Kallehauge, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Annette Lolk, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dorte Glintborg, udpeget af Dansk Farmaceutisk Selskab

Fagkonsulenten Anne Mette Skov Sørensen har som en del af sekretariatet, jf. nedenfor, været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkastet til retningslinjen til drøftelse i arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk).

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen. Referencegruppen er fælles for de tre NKR udgivet på demensområdet i 2018, henholdsvis NKR for diagnostik af MCI og demens, NKR for demens og medicin og NKR for forebyggelse og behandling af adfærdsforstyrrelser hos personer med demens.

Referencegruppen for den nationale kliniske retningslinje for demens og medicin består af følgende personer:

- Eva Berthou, udpeget af Region Sjælland
- Mette Møllebæk, udpeget af Region Hovedstaden
- Jesper Torp Nielsen, udpeget af Region Nordjylland
- Anders Meinert Pedersen, udpeget af Region Syddanmark
- Hanne Gottrup, udpeget af Region Midtjylland
- Louise Dybdal, udpeget af Kommunernes Landsforening (KL)
- Vibeke Schönwandt, udpeget af kommunerne
- Dorte From, udpeget af Socialstyrelsen
- Charlotte Søderlund, udpeget af Sundheds- og Ældreministeriet
- Rikke Hamfeldt, udpeget af Ældresagen
- Ann Vilhelmsen, Danske Regioner

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Elisabeth Bandak, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Casper Larsen, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Anne Mette Skov Sørensen, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Simon Tarp, formand, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for demens har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

Alzheimerforeningen
Danmarks Farmaceutiske Selskab
Dansk Neurologisk Selskab
Dansk Psykiatrisk Selskab
Dansk Selskab for Almen Medicin
Dansk Selskab for Geriatri
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Dansk Sygepleje Selskab
Danske Patienter

Danske Regioner, herunder regionerne
Danske Ældreråd
Demenskoordinatorer i Danmark
Gerontopsykologisk Selskab – Dansk Psykolog Forening
KL
Nationalt Videncenter for Demens
Socialstyrelsen
Sundheds – og Ældreministeriet
Ældre Sagen

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

Knut Engedal, professor, Oslo Universitetssykehus, Norge

Mikkel Vass, dr.med., seniorforsker ved Forskningsenheden for Almen Praksis, Københavns Universitet

19. Begreber og forkortelser

Forkortelse	Forklaring
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
ADL	Activities of daily living (aktiviteter i dagliglivet eller hverdagsmestring)
AGREE	The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til vurdering af retningslinjer
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til vurdering af systematiske reviews
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Komorbiditet	Forekomst af samtidige sygdomme med forskellig ætiologi
Polyfarmaci	Samtidig brug af flere lægemidler
NPI	Neuropsychiatric Inventory
Aktigraf	Et instrument der måler fysisk aktivitet gennem døgnet, ofte er måleren anbragt som et ur omkring håndledet.
MMSE	Mini-Mental State Examination
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, nu Medicinrådet
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants

Referencer

1. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia [Data only. When citing this record quote "Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3"].
2. Meta-analyse for seponering af antipsykotisk medicin. NKR Demens og medicin 2018 kan tilgås på sst.dk.
3. Meta-analyse for seponering af antipsykotisk medicin. NKR Demens og medicin 2018 kan tilgås på sst.dk.
4. Meta-analyse for melatonin versus placebo. NKR Demens og medicin 2018 kan tilgås på sst.dk.
5. Meta-analyse mirtazapin eller mianserin. NKR Demens og medicin 2018 kan tilgås på sst.dk.
6. Meta-analyse seponering af antidepressiva. NKR Demens og medicin 2018 kan tilgås på sst.dk.
7. Ballard C, Waite J, Birks J : Atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. The Cochrane database of systematic reviews 2006;(1):CD003476 [Pubmed](#)
8. Banerjee S., Hellier J., Dewey M., Romeo R., Ballard C., Baldwin R., et al. : Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2011;378(9789):403-411 [Journal](#)
9. Banerjee S : The use of antipsychotic medication for people with dementia - time for action : A report for the Minister of State for Care Services. Minister of State for Care Services (England) 2009; [Link](#)
10. Beishon LC, Harrison JK, Harwood RH, Robinson TG, Gladman JR, Conroy SP : The evidence for treating hypertension in older people with dementia: a systematic review. Journal of human hypertension 2014;28(5):283-287 [Journal](#)
11. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP, Brusco LI : The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. Cancer causes & control : CCC 2006;17(4):601-609 [Journal](#)
12. Cohen-Mansfield J., Lipson S., Werner P., Billig N., Taylor L., Woosley R. : Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. Archives of Internal Medicine 1999;159(15):1733-1740
13. Dansk Cardiologisk Selskab : 27. Arteriel hypertension. Forfattere: Kent Lodberg Christensen og Michael Hecht Olsen. Revideret i samarbejde med Dansk Hypertensionsselskab. Opdateret: 19. april 2018. Senest hentet: 16.05.2018. [Link](#)
14. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) : Den ældre patient. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) 2012; [Link](#)
15. Dansk Selskab for Geriatri : Screening tool of older persons' prescriptions (STOPP) version 2. Dansk Selskab for Geriatri 2014; [Link](#)
16. Fagudvalget for medicinsk behandling af unipolar depression - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) : Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression. RADS (Dok.nr: 193678) 2015;Dok.nr: 193678 [Link](#)
17. Harrison JK, Van Der Wardt V., Conroy SP, Stott DJ, Denning T., Gordon AL, et al. : New horizons: the management of hypertension in people with dementia. Age and Ageing 2016;45(6):740-746 [Journal](#)
18. Helsedirektoratet : Nasjonal faglig retningslinje om demens. Helsedirektoratet (IS-2658) 2017;IS-2658 [Link](#)
19. Husebo BS, Ostelo R., Strand LI : The MOBID-2 pain scale: reliability and responsiveness to pain in patients with dementia. European journal of pain (London, England) 2014;18(10):1419-1430 [Journal](#)

20. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) : Seponeringslisten 2017 – 18 : forslag til seponering af lægemidler hos voksne. IRF 2018; [Link](#)

21. Jensen-Dahm C., Gasse C., Astrup A., Mortensen PB, Waldemar G. : Frequent use of opioids in patients with dementia and nursing home residents: A study of the entire elderly population of Denmark. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2015;11(6):691-699 [Journal](#)

22. Jongstra S., Harrison JK, Quinn TJ, Richard E. : Antihypertensive withdrawal for the prevention of cognitive decline. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11 CD011971 [Journal](#)

23. Midlov P., Andersson M., Ostgren CJ, Molstad S. : Depression and use of antidepressants in Swedish nursing homes: a 12-month follow-up study. *International psychogeriatrics* 2014;26(4):669-675 [Journal](#)

24. Nationalt Videnscenter for Demens : Ny prognose for antal demensramte i Danmark. Forfatter: Kasper Jørgensen. Publiceret: 18. marts 2014. Senest hentet: 16.05.2018. [Link](#)

25. Nationalt Videnscenter for Demens : Rating af smerter. Opdateret: 03.10.2017. Senest hentet: 26.06.2018. [Link](#)

26. Norgaard A., Jensen-Dahm C., Gasse C., Hansen HV, Waldemar G. : Time trends in antipsychotic drug use in patients with dementia: a nationwide study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2016;49(1):211-220 [Journal](#)

27. Pedersen AJT, Bring Christensen M, Rosholm J-U, Tarp S : Antikolinerge lægemidler og »antikolinerg belastning« – en praktisk tilgang. *Månedsskriftet Rationel Farmakoterapi* 2017;(11): [Link](#)

28. Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, Francke AL, van der Steen JT, Scherder EJ, Husebo BS, et al. : Interventions targeting pain or behaviour in dementia: a systematic review. *Ageing research reviews* 2013;12(4):1042-1055 [Journal](#)

29. Scherder E., Bouma A., Borkent M., Rahman O. : Alzheimer patients report less pain intensity and pain affect than non-demented elderly. *Psychiatry* 1999;62(3):265-272

30. Sundheds- og Ældreministeriet : Et trygt og værdigt liv med demens : National demenshandlingsplan 2025. 2017; [Link](#)

31. Sundheds- og Ældreministeriet : Statusrapport på demensområdet i Danmark. Sundheds- og Ældreministeriet 2016; [Link](#)

32. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser : VEJ nr 9276 af 06/05/2014 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet 2014; [Link](#)

33. Sundhedsstyrelsen : Metodehåndbogen : model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer : version 3. Sundhedsstyrelsen 2018; [Link](#)

34. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. København: Sundhedsstyrelsen 2013;

35. Tible OP, Riese F., Savaskan E., von Gunten A. : Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2017;10(8):297-309 [Journal](#)

36. van der Steen JT, Radbruch L., Hertogh CM, de Boer ME, Hughes JC, Larkin P., et al. : White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: a Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. *Palliative medicine* 2014;28(3):197-209 [Journal](#)

37. World Health Organization (WHO) : ICD-10 Version:2016. Opdateret: 2016. Senest hentet: 26.05.2018. [Link](#)

38. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler : VEJ nr 9166 af 19/03/2018 Gældende. Retsinformation 2018;

39. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) : Off-label, magistrelle og udleveringstilladelser. Rationel farmakoterapi 2015;(8): [Link](#)
40. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for forebyggelse af fald hos ældre. Sundhedsstyrelsen 2018; [Link](#)
41. Husebø B : MAI- 10 : Observation af Mobilitet – Adfærd - Intensitet hos mennesker med svær demens : frit oversat af Ulla Helsted . Plejehjem Holmegaardsparken 2010; [Link](#)
42. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D : Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. BMJ (Clinical research ed.) 2011;343 d4065 [Pubmed Journal](#)
43. Højsted J, Lund M, Jarlbæk L, Krogh Madsen G : Brug af opioider ved kroniske nociceptive, ikke-maligne smerter. Rationel Farmakoterapi 2018;(3): [Link](#)
44. Messerli FH, Williams B, Ritz E : Essential hypertension. Lancet (London, England) 2007;370(9587):591-603 [Pubmed](#)
45. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af organisk delirium. 2016; [Link](#)
46. Corbett A, Ballard C : Antipsychotics and mortality in dementia. The American journal of psychiatry 2012;169(1):7-9 [Pubmed Journal](#)
47. Lægemiddelstyrelsen : Produktresumé: Mirtazapin. Løbende opdateret; Senest hentet: 26.11.2018. [Link](#)
48. Lægemiddelstyrelsen : Produktresumé: Mianserin. Løbende opdateret; Senest hentet: 26.11.2018. [Link](#)
49. Lægemiddelstyrelsen: Produktresumé: Risperidon. Løbende opdateret; Senest hentet: 25.07.2018. [Link](#)
50. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, : Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet (London, England) 2008;371(9623):1513-8 [Pubmed Journal](#)
51. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af adfærdsforstyrrelser hos personer med demens. København: Sundhedsstyrelsen, 2018; [Link](#)
52. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment (MCI) og demens. København: Sundhedsstyrelsen, 2018; [Link](#)
53. Styrelsen for Patientsikkerhed : Demens og antipsykotisk medicin : Undervisningsmateriale til plejepersonale. Version nr. 1.0. 2018; [Link](#)
54. Sundhedsdatastyrelsen : Knap hver femte borger med demens har købt antipsykotika i 2017. Opdateret: 06.09.2018. Senest hentet: 26.11.2018. [Link](#)
55. Averbek MA, Altaweel W, Manu-Marin A, Madersbacher H : Management of LUTS in patients with dementia and associated disorders. Neurourology & Urodynamics 2017;36(2):245-252 [Journal](#)
56. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, et al. : A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. The Journal of clinical psychiatry 2004;65(1):114-119
57. Ballard C., Lana MM, Theodoulou M., Douglas S., McShane R., Jacoby R., et al. : A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). PLoS medicine 2008;5(4):e76 [Journal](#)
58. Ballard C., Hanney ML, Theodoulou M., Douglas S., McShane R., Kossakowski K., et al. : The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. The Lancet.Neurology 2009;8(2):151-157 [Journal](#)

59. Bergh S, Selbaek G, Engedal K : Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344 e1566 [Journal](#)
60. Bridges-Parlet S., Knopman D., Steffes S. : Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 1997;10(3):119-126 [Journal](#)
61. Declercq T., Petrovic M., Azermai M., Vander SR, De SA, van DM, et al. : Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;3 CD007726 [Link](#)
62. 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):937-943 [Journal](#)
63. Devanand DP, Mintzer J., Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D., et al. : Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2012;367(16):1497-1507 [Journal](#)
64. Findlay DJ, Sharma J., McEwen J., Ballinger BR, MaClennan WJ, McHarg AM : Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatment in elderly female inpatients with senile dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 1989;4(2):115-120 [Journal Link](#)
65. Kinnunen KM, Vikhanova A., Livingston G. : The management of sleep disorders in dementia: an update. *Current opinion in psychiatry* 2017;30(6):491-497 [Journal](#)
66. McCleery J., Cohen D.A., Sharpley AL : Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11 009178
67. Nyth AL, Gottfries CG : The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *British Journal of Psychiatry* 1990;157 894-901
68. Ruths S., Straand J., Nygaard HA, Bjorvatn B., Pallesen S. : Effect of antipsychotic withdrawal on behavior and sleep/wake activity in nursing home residents with dementia: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. The Bergen District Nursing Home Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52(10):1737-1743 [Journal](#)
69. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Camargos EF, Nobrega OT : Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 2017;17(2):89-96 [Journal](#)
70. van Reekum R., Clarke D., Conn D., Herrmann N., Eryavec G., Cohen T., et al. : A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *International psychogeriatrics* 2002;14(2):197-210
71. Asayama K., Yamadera H., Ito T., Suzuki H., Kudo Y., Endo S. : Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2003;70(4):334-341
72. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J., et al. : Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(2):239-246 [Journal](#)
73. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T., Corey-Bloom J., Ancoli-Israel S. : Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2009;17(2):166-169 [Journal](#)
74. Riemersma-van DL, Swaab DF, Twisk J., Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ : Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Jama* 2008;299(22):2642-2655 [Journal](#)

75. Serfaty M., Kennell-Webb S., Warner J., Blizard R., Raven P. : Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 2002;17(12):1120-1127 [Journal](#)
76. Singer C., Tractenberg RE, Kaye J., Schafer K., Gamst A., Grundman M., et al. : A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003;26(7):893-901
77. Wade AG, Farmer M., Harari G., Fund N., Laudon M., Nir T., et al. : Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical interventions in aging* 2014;9 947-961 [Journal](#)
78. Søgeprotokol for NKR Demens og medicin : Guidelines - søgeperiode 2007-17. Sundhedsstyrelsen, 2018.
79. Søgeprotokol for NKR Demens og medicin : Sekundærlitteratur - søgeperiode 2008-18. Sundhedsstyrelsen, 2018.
80. Søgeprotokol for NKR Demens og medicin : Primærlitteratur - søgeperiode 2008-18. Sundhedsstyrelsen, 2018.