



# Welke medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen helpen om agressie en agitatie bij demente personen aan te pakken?

### Referentie

Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, et al. Comparative efficacy of interventions for aggressive and agitated behaviors in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:633-42. DOI: 10.7326/M19-0993

### Duiding

Tom Declercq, huisarts, praktijkassistent Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

In eerdere besprekingen van Minerva wezen we op de beperkte werkzaamheid (1-6) en de potentieel ernstige ongewenste effecten (7,8) van antipsychotica als behandeling voor moeilijk hanteerbaar gedrag bij ouderen met dementie. We wezen er in dat verband tevens op dat deze middelen bij demente patiënten zonder nadelen gestopt kunnen worden (9,10). Ook het gebruik van cholinesteraseremmers en memantine bleken geen invloed te hebben op gedragsproblemen bij dementerende patiënten (11-18). Uit de resultaten van een RCT konden we niet besluiten dat een persoonsgebonden zorgaanpak en 'dementia care mapping' een klinisch relevant effect hebben op agitatie en kwaliteit van leven bij geïnstitutionaliseerde patiënten met gedragsstoornissen en dementie (19,20). Een literatuuroverzicht van matige methodologische kwaliteit over de niet-medicamenteuze aanpak van psychische en gedragsproblemen bij dementie in de thuiszorg door een zorgverlenend familielid, bevestigde de noodzaak van interventies met meerdere componenten, gericht op de noden van de zorgverleners (21,22). Door een tekort aan vergelijkende (head-to-head) RCT's kunnen we vandaag geen uitspraken doen over welke medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies ten opzichte van elkaar meer of minder werkzaam zijn bij de aanpak van neuropsychiatrische symptomen bij personen met dementie. Met een netwerk meta-analyse zou dit hiaat opgevuld kunnen worden (23).

Een netwerk meta-analyse includeerde 163 RCT's die bij een totaal van 23 143 patiënten (gemiddeld ouder dan 70 jaar en minstens 50% vrouwen) met dementie (zowel Alzheimer, vasculair als gemengd; zowel mild, matig als ernstig) verschillende medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de behandeling van agressie en agitatie vergeleken met usual care of een andere medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling (24). Een panel van 12 zorgverleners die bij de zorg voor demente personen betrokken waren (verpleegkundigen, zorgkundigen, artsen en een mantelzorger) koos verandering in agressie (zowel verbaal als fysiek) als primaire uitkomstmaat en verandering in agitatie (zowel verbaal als fysiek) als secundaire uitkomstmaat. Dat is een sterk aanbevolen methode om tot klinisch relevante uitkomstmaten voor een systematische review te komen (25). Wel is het jammer dat men dit panel niet heeft ingeschakeld om de drempel voor klinische relevantie van de resultaten te beoordelen. In plaats hiervan gebruikte men een distributie-gebaseerde methode om tussen behandelingen een minimaal klinisch relevant verschil op de **Cohen-Mansfield Inventory** te bepalen (26). Twee onafhankelijke onderzoekers werden ingezet voor het literatuuronderzoek in verschillende elektronische databanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL en PsycINFO tot 28 mei 2019), aangevuld met bijkomende bronnen. 46% van de geïncludeerde studies had een hoog risico van bias door onvolledige studieresultaten. Voor de netwerk meta-analyse hielden de onderzoekers rekening met de similariteit van de verschillende studies op vlak van patiëntkenmerken (leeftijd, geslachtsverdeling, ernst van dementie, neuropsychiatrische symptomen), setting (zoals thuiszorg of zorg in een woon- en zorgcentrum) gerapporteerde uitkomstmaten en risico van bias (geblindeerde uitkomstmeting en volledigheid van de studieresultaten) (27). De onderzoekers stelden coherentie vast tussen directe en indirecte vergelijkingen voor de verschillende uitkomstmaten (27). Wegens belangrijke heterogeniteit tussen de studies gebruikte men een **random effects model**.

Voor de aanpak van fysieke agressie waren outdooractiviteiten effectiever dan antipsychotica (**gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** -1,68 met 95% BI van -3,35 tot -0,09). Dat kwam neer op een gemiddeld verschil van -10,87 op de Cohen-Mansfield Agitation Inventory (28). Een daling van 3,23 berekende men als minimaal klinisch relevant. Voor de gecombineerde uitkomstmaat van agitatie en agressie stelde men vast dat multidisciplinaire zorg

(SMD -0,5 met 95% BI van -0,99 tot -0,01), massage en ‘therapeutic touch’\* (SMD -0,75 met 95% BI van -1,12 tot -0,38) en muziektherapie gecombineerd met massage en ‘therapeutic touch’ (SMD -0,91 met 95% BI van -1,75 tot -0,07) zowel statistisch significant als klinisch relevant meer effect hadden dan usual care. Omgezet naar de Cohen-Mansfield Inventory kwamen deze SMD’s neer op een MD van respectievelijk -7,11, -10,67 en -12,94. Een gemiddeld verschil (MD) van 7,11 werd voor deze gecombineerde uitkomstmaat als klinisch relevant beschouwd. Recreatietherapie was statistisch significant effectiever dan usual care (SMD -0,29 met 95% BI van -0,57 tot -0,01) maar dat resultaat was met een MD van -4,12 klinisch niet relevant. In vergelijking met aanpassingen in de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (IADL)\*\* waren antipsychotica, cannabinoïden, dextrometorfan-quinidine, memantine en atypische antipsychotica klinisch relevant effectiever voor het verminderen van agressie+agitatie (MD was respectievelijk 16,78; -21,47; -21,33; -15,93; -16,21). Maar in een subgroepanalyse van studies die standaard diagnostische criteria voor dementie gebruikten, bleken alleen cannabinoïden en dextrometorfan-quinidine maar niet antipsychotica en memantine klinisch relevant effectiever te zijn dan placebo.

## Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde netwerk meta-analyse geeft aan dat de klinische effectiviteit van niet-medicamenteuze behandelingen doorgaans sterker is dan deze van medicamenteuze behandelingen bij de aanpak van agressie en agitatie bij demente personen.

## Voor de praktijk

Bij de aanpak van moeilijk hanteerbaar gedrag, zoals agressie en agitatie, bij volwassenen met dementie is niet-medicamenteuze zorg de eerste keus (29). Antipsychotica zouden alleen gebruikt mogen worden indien het probleemgedrag een gevaar betekent voor de patiënt of zijn omgeving. De noodzaak om deze behandeling verder te zetten, moet regelmatig geëvalueerd worden (29). De hoger beschreven netwerk meta-analyse onderbouwt deze aanbeveling. Beleidsmakers op verschillende niveaus zouden deze niet-medicamenteuze zorg mogelijk moeten maken en promoten.

\* Men raakt de dementerende patiënt op een bepaalde manier aan zodat deze zich ontspant.

\*\* Gelijk welke activiteit die ten minste één IADL verbetert of aanpast.

## Referenties

1. De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
2. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608. DOI: 10.1001/jama.293.5.596
3. Chevalier P. Antipsychotica en dementie: neemt de cognitieve achteruitgang sneller toe? *Minerva bondig* 28/01/2012.
4. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer’s disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.08121844
5. Chevalier P. Antipsychotica bij dementie. *Minerva* 2009;8(3):39.
6. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168:1090-6. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1090
7. Petrovic M, Declercq T. Antipsychotica of andere psychotrope middelen en het risico op sterfte bij patiënten met dementie. *Minerva bondig* 17/12/2015.
8. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438-45. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018
9. Michiels B. Antipsychotica stoppen bij ouderen met dementie. *Minerva bondig* 15/05/2014.
10. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
11. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
12. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009

13. Michiels B. Donepezil als behandeling van agitatie bij Alzheimerdementie? *Minerva* 2008;7(6):96.
14. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa066583
15. Michiels B. Donepezil voor de ziekte van Alzheimer: een update. *Minerva bondig* 15/03/2019.
16. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
17. La rédaction *Minerva*. Ziekte van Alzheimer: memantine effectief voor agitatie en agressie? *Minerva bondig* 15/04/2014.
18. Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM; 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25:919-27. DOI: 10.1017/S1041610213000239
19. Schoenmakers B. Persoonsgeoriënteerde zorg en 'dementia care mapping': is er winst op het vlak van gedragsproblematiek en levenskwaliteit? *Minerva* 2011;10(3):34-5.
20. Chenoweth L, King MT, Jeon YH, et al. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:317-25. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70045-6
21. De Jonghe M. Niet-medicamenteuze aanpak van psychische problemen en probleemgedrag bij dementie in de thuiszorg. *Minerva* 2014;13(1):6-7.
22. Brodaty H, Arasaratnam B. Meta-Analysis of non pharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529
23. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
24. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, et al. Comparative efficacy of interventions for aggressive and agitated behaviors in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:633-42. DOI: 10.7326/M19-0993
25. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
26. Chevalier P. Het minimaal klinisch relevante verschil. *Minerva* 2015;14(3):37.
27. Chevalier P. Indirecte vergelijkingen (vervolg). *Minerva* 2011;10(6):77.
28. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
29. Dementie. *Formularium Ouderenzorg*. Literatuur geraadpleegd tot: 31/01/2017.