FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2024

Focus

Anticholinergica slecht voor het geheugen?

Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van anticholinerge geneesmiddelen geassocieerd is met verminderde cognitie. Hoe sterk zijn deze aanwijzingen? En kan verminderen of stoppen de cognitie verbeteren of behouden? Drie Cochrane reviews onderzochten deze vragen.

Kernboodschappen

- Er zijn aanwijzingen dat een langdurige anticholinerge behandeling bij cognitief gezonde ouderen het risico van cognitieve achteruitgang of dementie meer dan verdubbelt ; de graad van zekerheid van het bewijs is laag. Over het effect van een langdurige anticholinerge behandeling bij oudere personen met bestaande verminderde cognitie zijn geen conclusies te trekken.
- Het is niet bewezen dat verminderen of stoppen (*deprescribing*) van anticholinerge medicatie de cognitie bij oudere personen kan verbeteren of behouden.
- Ondanks de talrijke onzekerheden raden de geconsulteerde bronnen aan om het gebruik van anticholinerge medicatie bij oudere personen te beperken, om transparant te communiceren over de voor- en nadelen bij de start van anticholinerge medicatie, en om regelmatig medicatienazicht uit te voeren, zeker wanneer er bezorgdheid is over de cognitieve functies. Niet-noodzakelijke anticholinerge geneesmiddelen kunnen op proef worden gestaakt, bij voorkeur traag om onttrekkingsverschijnselen te vermijden.

Anticholinerge ongewenste effecten, en de link tussen het cholinerge systeem en cognitieve achteruitgang

Anticholinerge geneesmiddelen inhiberen de werking van de neurotransmitter acetylcholine. Ze doen dit door te binden aan de cholinerge receptoren, ook muscarinereceptoren genoemd. Dit kan leiden tot een aantal gewenste effecten (zie Tabel 1 voor geneesmiddelen die gebruikt worden omwille van hun anticholinerg effect), maar ook tot ongewenste anticholinerge effecten, en dit ter hoogte van verschillende orgaansystemen.

Deze effecten zijn dosis-afhankelijk en meestal reversibel bij stoppen van de behandeling.

Dit artikel gaat dieper in op de ongewenste effecten op het geheugen en de cognitie bij een langdurige behandeling met anticholinergica.

Een verband tussen het cholinerge systeem en ziekte van Alzheimer is reeds lang vastgesteld.

- Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is er een gedaalde hoeveelheid acetylcholine in de hersenen, wat beschouwd wordt als een gevolg van de ziekte.
- Bij sommige patiënten met de ziekte van Alzheimer worden cholinesterase-inhibitoren gebruikt: donepezil, galantamine, rivastigmine. Deze geneesmiddelen inhiberen de afbraak van acetylcholine en verhogen zo de hoeveelheid acetylcholine in de hersenen. Hun gunstig effect op de cognitie is bescheiden en tijdelijk, en het is niet te voorspellen welke patiënten een voordeel zullen ondervinden (zie Repertorium 10.11.1.).

Waarom de focus op oudere personen?

- Oudere personen zijn **gevoeliger** voor anticholinerge effecten dan jongere personen.
- Meerdere vaak gebruikte geneesmiddelen bij oudere personen hebben anticholinerge eigenschappen.
- Polyfarmacie, multimorbiditeit en kwetsbaarheid (frailty) zijn vooral een probleem bij oudere personen.
- Ook is de achtergrondincidentie van milde cognitieve stoornissen en dementie groter bij oudere personen.

Sterke anticholinerge geneesmiddelen

- In Tabel 1 tonen we een selectie van **geneesmiddelen(groepen) met sterk anticholinerg effect die de bloed-hersenbarrière passeren en zo centrale anticholinerge effecten kunnen veroorzaken**. Sommige geneesmiddelen worden specifiek gebruikt omwille van hun anticholinerge eigenschappen, andere worden niet gebruikt omwille van deze eigenschappen maar hebben wel anticholinerge ongewenste effecten.
- **Hoe maakten we deze selectie?** We selecteerden de *high potency* geneesmiddelen in het artikel van Duran et al (2013)[1] en toetsten verder af aan Martindale[2], de GheOP[3]S-tool (versie 2; tabel A)[3] en de *Anticholinergic Cognitive Burden*(ACB)-schaal[4]. De ACB-schaal is een risicoschaal waarin anticholinergica worden opgelijst. Er wordt een score toegekend aan het geneesmiddel: 1 (mild anticholinerg), 2 (matig anticholinerg) of 3 (sterk anticholinerg). In de praktijk worden dergelijke risicoschalen weinig gebruikt, maar ze worden wel toegepast in de klinische studies over het risico van anticholinergica op het geheugen. Ze laten toe om de zogenaamde "**anticholinerge belasting**" te meten, dit is de cumulatieve blootstelling aan anticholinergica bij een bepaalde patiënt.
- **Nota bene**:
  - **Butylhyoscine (butylscopolamine)** is een anticholinergicum met perifere anticholinerge effecten, maar heel zelden centrale effecten omdat het de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert (SKP, Kompas, Martindale).
  - De **anticholinergica via inhalatie** geven weinig systemische ongewenste effecten en de typische centrale ongewenste effecten van anticholinergica worden voor deze middelen niet vermeld (SKP, Kompas, Martindale).

Tabel 1: geneesmiddelen met sterk anticholinerg effect die centrale effecten kunnen veroorzaken

Geneesmiddelen waarvan hun effect berust op hun anticholinerge eigenschappen	• Anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen: darifenacine, fesoterodine, oxybutinine (vooral per os), solifenacine, tolterodine
	• Anticholinergica bij de ziekte van Parkinson: biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl
Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, maar niet gebruikt omwille van deze eigenschappen	• Antidepressiva: tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, nortriptyline) en het SSRI paroxetine
	• Antipsychotica: vooral de fenothiazines levomepromazine en prothipendyl; de atypische antipsychoptica clozapine, olanzapine, quetiapine
	• H_1-antihistaminica: chloorfenamine, difenhydramine, dimenhydrinaat, doxylamine, hydroxyzine, meclozine

De evidentie over het effect van anticholinerge medicatie op cognitie: drie Cochrane-reviews

1. Beïnvloeden anticholinergica de cognitie bij cognitief gezonde ouderen?

- **Conclusie van de Cochrane review (2021)[5]**: bij cognitief gezonde ouderen met een hoge anticholinerge belasting gedurende een lange periode is **het risico van cognitieve achteruitgang of dementie mogelijk meer dan verdubbeld** ten opzichte van cognitief gezonde ouderen zonder anticholinerge belasting: OR van 2,63 (95%-BI van 1,09 tot 6,29).
- **Hoe hoger de "anticholinerge belasting" was, hoe hoger het risico**.
- De **graad van zekerheid van het bewijs** is "**laag**", en het is dus onduidelijk of het verband causaal is. Zie verder voor de belangrijkste beperkingen van de studies.

2. Beïnvloeden anticholinergica de cognitie bij oudere personen met reeds milde cognitieve stoornissen of dementie?

- **Conclusie van de Cochrane review (2022)[7]**: er zijn op dit ogenblik geen conclusies te trekken over een eventuele associatie tussen "anticholinerge belasting" en verdere cognitieve achteruitgang bij oudere personen met reeds verminderde cognitie. Op tien studies vonden vier studies een verhoogd risico van cognitieve achteruitgang op lange termijn bij personen met hoge anticholinerge belasting ten opzichte van personen zonder of met slechts minimale anticholinerge belasting. Slechts één van de 5 studies bij personen met matige tot ernstige dementie vond een verband tussen anticholinerge belasting en verminderde cognitie op lange termijn. Een hypothese is dat wanneer er reeds een significante aantasting van het cholinerge systeem aanwezig is – zoals bij personen met gevorderde dementie - de nefaste impact van anticholinerge geneesmiddelen op de cognitie niet te meten is. Deze hypothese vereist verder onderzoek.

- Wel is er in deze populatie een mogelijk verband tussen een hoge "anticholinerge belasting" en verhoogde mortaliteit (toename met mogelijk 15%).
- De **graad van zekerheid van het bewijs** is **"laag" of "zeer laag"**. Zie verder voor de belangrijkste beperkingen van de studies.

3. Kan deprescribing van anticholinergica de cognitie behouden of verbeteren bij oudere personen?

- **Conclusie van de Cochrane review (2023)**[8]: de evidentie laat niet toe om een antwoord te geven op de vraag of verminderen of stoppen (*deprescribing*) van anticholinerge medicatie de cognitie bij ouderen kan verbeteren of stabiliseren.
- De **graad van zekerheid van de evidentie** was **"zeer laag"**. Er waren slechts 3 studies. Het aantal patiënten in elke studie was klein, de populatie in de studies gemengd (met én zonder cognitieve stoornissen), de studieresultaten uiteenlopend, en in 1 studie werden zowel sedatieve als anticholinerge geneesmiddelen verminderd/gestopt.

Wat zijn de belangrijkste beperkingen in de studies naar anticholinerge belasting en cognitie?

- De graad van zekerheid van de evidentie werd in de Cochrane-reviews gescoord als "laag" of "zeer laag". Het gaat om observationele studies, met de mogelijkheid van bias en niet-gecontroleerde *confounding factors*. Hun bewijskracht is veel lager dan die van RCT's. Twee belangrijke pijnpunten: de mogelijkheid van **publicatiebias** en van ***confounding by indication***.
- Ook weet men niet of er specifieke anticholinerge geneesmiddelen zijn die een hoger risico geven dan andere.

Zijn er onttrekkingsverschijnselen te verwachten bij plots stoppen van anticholinergica?

- Bij plots stoppen van anticholinergica kunnen symptomen optreden die worden omschreven als het*anticholinergic discontinuation syndrome* (syn. cholinergic rebound): nausea, braken, diarree, tranenvloed, duizeligheid, angst, zweten, urinaire drang, slapeloosheid, tachycardie, orthostatische hypotensie. Het zijn typische "cholinerge" effecten.
- Deze onttrekkingsverschijnselen kunnen variëren in ernst, kunnen optreden binnen de dagen na stoppen en kunnen 6 tot 8 weken aanhouden.
- Meerdere bronnen raden aan om anticholinergica traag af te bouwen, maar het is onmogelijk om onderbouwde adviezen te geven voor de verschillende anticholinergica.[9-14] Een referentie[10] geeft als algemeen advies om de dosis met 25 tot 50% te verminderen elke 1 tot 4 weken. Als algemene regel geldt: hoe langduriger de behandeling, hou langer de aanbevolen afbouwperiode. Voor de antidepressiva met anticholinerge eigenschappen kunnen we verwijzen naar het artikel over afbouw van antidepressiva in de Folia van januari 2024.

Wat zeggen de NHG- en NICE-richtlijnen "Dementie" over gebruik van anticholinergica?

- **De auteurs van de NICE-aanbeveling *Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers* (NG97; 20 juni 2018)** bevelen aan om:
  - de anticholinerge belasting tot een minimum te beperken, en indien mogelijk naar alternatieven te zoeken in volgende gevallen:
    - wanneer wordt beoordeeld of een persoon met vermoede dementie moet worden doorverwezen voor diagnosestelling,
    - tijdens medicatienazicht bij mensen met dementie.
- **De auteurs van de NHG-standaard *Dementie* (M21, april 2020)** bevelen aan om:
  - bij de anamnese te informeren of de cognitieve klachten zijn begonnen na het starten of wijzigen van geneesmiddelen met anticholinerge effecten;
  - bij symptomen van cognitieve achteruitgang de anticholinerge medicatie op proef te staken of over te schakelen op een alternatief.

Conclusie en adviezen voor de praktijk

De algemeen aanvaarde negatieve invloed van anticholinergica op het geheugen is niet zo goed gedocumenteerd en het is niet bewezen dat afbouwen en stoppen (*deprescribing*) gunstig is voor de cognitie. Een mogelijke associatie tussen langdurige hoge anticholinerge belasting en verminderde cognitie en dementie kan echter niet genegeerd worden en ondanks de talrijke onzekerheden kunnen volgende adviezen worden gegeven.[5-14]

- De *safety-first*-approach (zo weinig mogelijk anticholinerge medicatie) is waarschijnlijk de beste optie.
- Gedeelde besluitvorming (*shared decision making*), met transparante en duidelijke communicatie van de voordelen en de

potentiële nadelen bij de start van de anticholinerge medicatie is belangrijk.
- Regelmatig medicatienazicht bij ouderen die anticholinerge geneesmiddelen nemen, zeker wanneer er bezorgdheid is over de cognitieve functies, en regelmatige herevaluatie van hun risico-batenverhouding zijn aangewezen.
- Niet-noodzakelijke anticholinerge geneesmiddelen kunnen op proef worden gestaakt, bij voorkeur traag om onttrekkingsverschijnselen te vermijden.

Specifieke bronnen

1 Duran CE and Vander Stichele RH, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1485–96 (DOI 10.1007/s00228-013-1499-3)

2 Brayfield A, Cadart C (eds), Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 15/10/2024

3 GheOP^{3}S-tool, versie 2 > Tabel A

4 Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf (ACB): https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf en https://www.acbcalc.com/

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.