

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Antikolinerge lægemidler og »antikolinerg belastning« – en praktisk tilgang

Af Andreas J.T. Pedersen<sup>1</sup>, Mikkel Bring Christensen<sup>2,3</sup>, Jens-Ulrik Rosholm<sup>4</sup> og Simon Tarp<sup>3</sup>

Antikolinerge bivirkninger er især problematiske for ældre, særligt personer med demens og andre skrøbelige patientgrupper. I observationelle studier har man fundet, at brug af antikolinerge lægemidler i grupper af ældre patienter er forbundet med u hensigtsmæssige kognitive og funktionelle ændringer samt øget risiko for indlæggelse [1]. Brugen af antikolinerge lægemidler er desuden associeret med øget mortalitet blandt ældre, om end evidensen for en sådan sammenhæng ikke er entydig [2].

Med denne artikel ønsker vi at præsentere IRF's liste over vigtige lægemidler med antikolinerge egenskaber samt angive behandlingsalternativer med lavere potentiale for antikolinerge bivirkninger (Tabel 1). Denne tabel vil være at finde under IRF's medicingennemgangsværktøjer på irf.dk. Onlineudgaven kan blive ju-

steret løbende i takt med, at der kommer ny viden eller nye relevante lægemidler.

### Antikolinerg virkning og bivirkninger samt »antikolinerg belastning«

Flere lægemidler påvirker den kolinerge neurotransmission, som er involveret i regulering af kognitive funktioner og en række organsystemer. Nogle af disse lægemidler virker ved specifikt at blokere acetylkolinreceptorer, fx antimuskarine midler mod overaktiv blære, men mange medikamenter har en utilsigtet antikolinerg effekt, der ikke direkte indgår i den primære terapeutiske virkningsmekanisme [3].

Der skelnes imellem centrale og perifere antikolinerge bivirkninger [4]:

- Centrale antikolinerge bivirkninger omfatter:
  - svimmelhed
  - faldtendens
  - hukommelsesbesvær
  - konfusion
  - delirsymptomer.
- Perifere antikolinerge bivirkninger omfatter:
  - Gastrointestinale, fx mundtørhed, kvalme, opkastning, obstipation

- Urologiske, primært urinretention
- Kardiovaskulære, fx palpitationer, evt. arytmie
- ortostatisk hypotension
- oftalmologiske, fx uskarpt syn, forstørrede pupiller.

### Case 1.

En 86-årig kvinde ankommer til fælles akutmodtagelse efter fald. Hun fortæller, at hun i løbet af de sidste uger er blevet tiltagende svimmel og har været tæt på at falde flere gange. Faldet nu var, da hun rejste sig for at gå på toilet.

Objektiv undersøgelse er normal inklusive neurologisk undersøgelse.

Ved opslag på Fælles Medicinkort kommer det frem, at patienten for to uger siden påbegyndte tolterodin pga. urgeinkontinens.

Årsagen til svimmelheden og faldtendensen (ortostatisme) vurderes at være bivirkninger til tolterodin.

1) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

3) Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen

4) Geriatrisk/Ældre medicinsk Afdeling G, Odense Universitetshospital

**Boks 1.** Vurdering af antikolinerg belastning.

En række metoder er udviklet til at estimere en patients samlede såkaldte antikolinerge belastning på baggrund af medicin: »anticholinergic drug burden«.

En af de mest anvendte er Anticholinergic Risk Scale (ARS)-listen, som initialt blev publiceret i 2008 med udgangspunkt i en undersøgelse af de 500 hyppigst ordinerede lægemidler i en amerikansk geriatrisk population [9]. ARS-listen rangerer lægemidler på en skala på 1-3 mht. antikolinerg effekt/bivirkning (1: moderat effekt, 2: stærk effekt, 3: meget stærk effekt). Dette er baseret på en vurdering af det enkelte lægemiddels virkning på muskarinerne receptorer in vitro samt lægemidlets association med antikolinerge bivirkninger ved litteraturgennemgang [9]. Patientens samlede antikolinerge belastning beregnes ved at addere hvert lægemiddels ARS-score.

Denne summeringsmetode anvendes også ved brug af andre skalaer til vurdering af antikolinerg eksponering, fx ACB-listen [10] og the Anticholinergic Drug Scale [8], som også rangerer antikolinerge lægemidler på en skala på 1-3 mht. antikolinerg effekt.

Der har været forsøg på at skabe en vis ensartning af listerne, og en opdatering af ARS-listen blev i 2013 modificeret til også at omfatte lægemidler, der på ACB-listen var klassificerede med moderat til svær antikolinerg effekt, og som ikke allerede figurerede på ARS-listen [5]. Højere ARS-score var i både en prospektiv og retrospektiv kohorte af ældre patienter associeret med antikolinerge bivirkninger [9].

**Boks 2.** IRF's liste over antikolinerge lægemidler er baseret på disse punkter.

- mARS-listen [5] med antikolinerge lægemidler med mARS-score på 1, 2 eller 3.
- ACB-listen [6], idet antikolinerge lægemidler med ACB-score på 2 eller 3 er tilføjet Tabel 1 under hhv. kategori 2 eller 3.
- ADS-listen [8], idet lægemidler med ADS-score på 2 eller 3 er tilføjet Tabel 1 under hhv. kategori 2 eller 3.  
Hvor der er divergens mellem mARS- og ADS-listens kategorisering (2 eller 3), er lægemidlet tilføjet i kategori 3 ud fra et forsigtighedsprincip.
- Enkelte lægemidler fra de tre lister [5, 6, 8], som ud fra forfattergruppens skøn ikke har et antikolinergt bivirkningspotentiale, er sorteret fra.
- Enkelte lægemidler baseret på forfattergruppens skøn, hvor fx produktresuméet beskriver antikolinergt bivirkningspotentiale, er tilføjet.
- Lægemidler, som ikke er markedsført i Danmark, er sorteret fra.
- Lægemidler udvalgt af forfatterne ud fra en pragmatisk tilgang som alternativer til antikolinerge lægemidler (anført under »Alternativer«).

I Tabel 1 beskrives en række antikolinerge medikamenter, og der gives forslag til evt. alternative præparatvalg. Listen er primært baseret på modified Anticholinergic Risk Scale (mARS)-li-

sten [5] og indeholder antikolinerge lægemidler med mARS-score på 1, 2 eller 3 og på lægemidler fra Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)-listen [6] med ACB-score på 2 eller 3.

**Case 2.**

En 83-årig mand med mangeårig svær depression, som har været velbehandlet på samme dosis nortriptylin, er fulgt ved plasmamonitorering, der dog er løbet lidt ud i sandet i de sidste år. I øvrigt ikke ændringer i medicinen. Nu tiltagende svimmelhed og tørhed i munden. Fornyet plasmakoncentrationsmåling viser forhøjet koncentration af nortriptylin, således at svimmelheden og mundtørheden kan tilskrives antikolinerge bivirkninger. Bivirkningerne og den stigende plasmakoncentration tilskrives aldersbetinget aftagende lever- og nyrefunktion med deraf følgende nedsat metabolisering og ekskretion af nortriptylin og aktive metabolitter.

Både mARS- og ACB-listen rangerer antikolinerge lægemidler på en skala på 1-3 mht. antikolinergt potentiale, hvor 3 indikerer størst potentiale [5, 6]. Se endvidere Boks 1 og Boks 2 for grundlaget for Tabel 1 og vægtingen af præparaterne. Tabel 1 er ikke udtømmende, og der er betydelig variation imellem diverse publicerede lister til vurdering af antikolinerg belastning, både hvad angår inkluderede lægemidler samt specifikke lægemidlers kategorisering mht. antikolinerg effekt [7] (se endvidere Boks 3).

**Klinisk anvendelse af IRF's liste over antikolinerge lægemidler**

Listen i Tabel 1 inddeler lægemidlerne i kategorier, hvor kategori 3 er udtryk for meget stærk antikolinerg effekt, kategori 2 er udtryk for stærk antikolinerg effekt, mens der for præparater i kategori 1 er en lille til moderat antikolinerg effekt af lægemidlet. På baggrund heraf vil den samlede belastning således kunne udregnes. En samlet antikolinerg belastning på mindst tre point betragtes som potentielt klinisk relevant [5]. Eksempelvis

**Tabel 1.** IRF's liste over antikolinerge lægemidler.

	<b>Kategori 3: meget stærk effekt</b>	<b>Kategori 2: stærk effekt</b>	<b>Kategori 1: lille-moderat effekt</b>	<b>Alternativer</b>
Antidepressiva	Amitriptylin Clomipramin <sup>b</sup> Doxepin <sup>b</sup> Imipramin Nortriptylin <sup>b</sup>	Dosulepin	Mirtazapin Paroxetin Reboxetin	Duloxetin og venlafaxin har lav eller ingen systemisk antikolinerg effekt
Antihistaminer	Cinnarizin <sup>c</sup> Clemastin Cyclizin <sup>c</sup> Diphenhydramin <sup>a</sup> Hydroxyzin Meclozin <sup>a</sup> Promethazin	Desloratadin <sup>c</sup> Loratadin	Ranitidin	Fexofenadin eller cetirizin kan være et alternativ ved behov for nonsederende antihistamin. En PPI fx omeprazol kan være et alternativ til ranitidin
Antiparkinsonmidler	Biperiden <sup>c</sup> Orphenadrin Procyclidin	-	Entacapon Pramipexol Selegilin	Carbidopa/levodopa har lav eller ingen systemisk antikolinerg effekt
Antipsykotika	Clozapin <sup>b</sup> Perphenazin	Loxapin <sup>a</sup> Olanzapin Periciazin Pimozid <sup>a</sup> Prochlorperazin	Haloperidol Risperidon Quetiapin	Blandt atypiske antipsykotika er aripiprazol og ziprasidon de mindst antikolinerge
Gastrointestinale spasmolytika	Hyoscinbutyl <sup>c</sup> Hyoscyamin Propanthelin <sup>a</sup>	-	-	Mebeverin kan være et alternativ
Korttidsvirkende antikolinergika	-	Ipratropium <sup>c</sup>	-	Korttidsvirkende $\beta$ -agonister fx salbutamol kan være et alternativ
Langtidsvirkende antikolinergika	-	Aclidinium <sup>c</sup> Glycopyrronium <sup>c</sup> Tiotropium Umeclidinium <sup>c</sup>	-	Langtidsvirkende $\beta$ -agonister fx formoterol kan være et alternativ
Urologiske spasmolytika	Darifenacin <sup>b</sup> Oxybutynin Tolterodin <sup>b</sup>	Fesoterodin Solifenacin Tolterodin  Trospium	-	Mirabegron kan være et alternativ ved overaktiv blæresyndrom. En $\alpha$ 1-receptorblokker fx doxazosin kan være et alternativ ved prostatahyperplasi
Øvrige	Atropin Hyoscin <sup>c</sup> Tizanidin	Baclofen Carbamazepin <sup>a</sup> Loperamid  Oxcarbazepin <sup>a</sup>	Metoclopramid	Ondansetron kan være et alternativ til metoclopramid. Psylliumfrøskaller kan være et alternativ til loperamid

ACB = Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS = Anticholinergic Drug Scale; mARS = modified Anticholinergic Risk Scale, PPI = protonpump hæmmer.

<sup>a)</sup> Lægemidler fra ACB-listen [6] med ACB-score på 2 eller 3.

<sup>b)</sup> Lægemidler, hvor der er divergens mellem mARS- og ADS-listens kategorisering (2 eller 3) [5, 8].

<sup>c)</sup> Yderligere udvalgte lægemidler, der baseret på forfattergruppens skøn har antikolinergt bivirkningspotentiale.

**Boks 3.** Bemærkninger til udformningen af listen.

Udvalgte præparaters indbyrdes placering på mARS-listen [5] kan forekomme »klinisk besynderlig«, fx at quetiapin (score 1) skulle være forbundet med mindre antikolinerg effekt end loratadin (score 2). En række øvrige begrænsninger ved denne og lignende lister kan også fremhæves. Eksempelvis kan in vitro-måling af et lægemiddels antikolinerge effekt ikke nødvendigvis overføres til klinisk virkning [11], og metoden til beregning af samlet antikolinerg belastning tager ikke højde for dosis og forudsætter en simpel lineær additiv effektmekanisme, hvad der ikke er evidens for.

**Boks 4.** Seponering af lægemidler med antikolinerg effekt.

Der findes ingen bredt accepterede, endsige evidensbaserede retningslinjer for seponering af antikolinerg medicin. Forfattergruppens bud på en praktisk fremgangsmåde er, at man som udgangspunkt altid forsøger at udtrappe en behandling med betydende antikolinerge bivirkninger. Dette skal selvfølgelig ske under hensyntagen til indikationen og patientønsker samt faktorer som behandlingstid (længere behandling -> forsigtigere udtrapping), og hvor tæt man er på minimal dosis for lægemidlet (relativt høj dosis af lægemidlet -> forsigtigere udtrapping). Særlig forsigtighed bør udvises ved primært CNS-aktive lægemidler, som er optrappet under behandlingen (fx antipsykotika, antidepressiva og antiepileptika). Seponering hos patienter som ikke oplever antikolinerge bivirkninger følger almindelig klinisk praksis, hvilket betyder, at en del af lægemidlerne kan seponeres abrupt.

beregnes en samlet antikolinerg belastning på tre point ved samtidig behandling med mirtazapin (kategori 1) og fesoterodin (kategori 2).

Tabel 1 bør betragtes som et redskab til primært at optimere geriatrisk farmakoterapi. Med tabellen som

hjælp til klinisk beslutningsstøtte kan en ordinerende læge fx gøre sig følgende overvejelser:

- Vurder samlet antikolinerg belastning, når ny medicin med antikolinerg effekt skal ordineres.

- Findes et alternativt præparat med mindre antikolinerg effekt?
- Vær tilbageholdende med at ordinere kategori 3-lægemidler til skrøbelige patienter.
- Overvej at halvere dosis af kategori 2- og kategori 3-lægemidler til skrøbelige patienter.
- Hvis medicin med antikolinerg effekt ordineres, monitorer patienten for antikolinerge bivirkninger.
- Ved symptomer, som kunne være centrale eller perifere antikolinerge bivirkninger, overvej om høj antikolinerg belastning kan være årsag hertil.
- Hvis generende bivirkninger ses, så overvej en eller flere af følgende:
  - seponer lægemidlet – hvis patienten kan undvære det (se Boks 4)
  - reduktion af dosis
  - skift til alternative behandlingsmuligheder, jf. Tabel 1
  - aftal opfølgning – hvad skal patienten reagere på? – hvornår næste kontrol?

**Korrespondance**

Simon Tarp, sita@sst.dk

**Litteraturreferencer og habilitet**

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Præparatanmeldelse af ny tripelbehandling af KOL i et device

Trimbow® (beclometason/formoterol/glycopyrronium) er den første faste tripelbehandling i et device med ICS/LABA/LAMA markedsført i Danmark. Det er IRF's samlede vurdering, at Trimbow® kan have en plads i behandlingen af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i

GOLD-gruppe D i de tilfælde, hvor behandling med en kombination af LABA og LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller patienten har haft flere eksacerbationer. Trimbow® kan være en mulighed, hvis patienten har vanskeligt ved at benytte flere devices, og der er behov for tripelbehandling.

Ved behandling med Trimbow® er det dog ikke muligt at seponere ICS uden samtidig også at skifte device, da der ikke findes en LAMA eller LABA/LAMA som standardspray.

Se hele anmeldelsen på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Referencer

1. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015;15:31.
2. Collamati A, Martone AM, Poscia A et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:25-35.
3. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The association between anticholinergic medication burden and health related outcomes in the "oldest old": a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2015;32:835-48.
4. Peters NL. Snipping the thread of life. Antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Arch Intern Med* 1989;149:2414-20.
5. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA et al. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing* 2014;43:515-21.
6. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale 2012 Update. [www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB\\_scale\\_-\\_legal\\_size.pdf](http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale_-_legal_size.pdf).
7. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* 2013;13:17-24.
8. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
9. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
10. Boustani M, Campbell N, Munger S et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-20.
11. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain – how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:151-9.