



Bruk av legemidler med antikolinerg virkning hos eldre

KLINISK OVERSIKT

LILLIAN REITER

E-post: lillian.reiter@gmail.com

RELIS Sør-Øst

Hun har hatt ideen til artikkel, foretatt litteratursøk og utarbeidet manuset. Lillian Reiter er journalist og cand.pharm., ph.d., og jobber som farmasøyt. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HANNE STENBERG-NILSEN

RELIS Sør-Øst

Hun har bidratt med forslag til innhold, vurdert og kommentert manuset. Hanne Stenberg-Nilsen er cand.pharm., jobber som farmasøyt og har lang erfaring med vurdering av legemiddelbivirkninger. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HENNING GUSTAV ØKLAND

RELIS Sør-Øst

Han har bidratt med forslag til innhold, vurdert og kommentert manuset. Henning Gustav Økland er, cand.med., lege og spesialist i indremedisin og geriatri. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Mange legemidler som forskrives til eldre pasienter har utilsiktet antikolinerg effekt utover den primære tilsiktede virkningen. Denne effekten kan føre til uheldige bivirkninger, som svimmelhet og hukommelsestap – spesielt hos eldre. Før forskrivning av nye legemidler, er det derfor viktig å vurdere samlet antikolinerg belastning ved hjelp av spesifikke screeningverktøy, som *AGS Beers Criteria*[®] og START- og STOPP-listene. Ved høy antikolinerg belastning bør legemidler byttes ut eller seponeres.

Legemidler med antikolinerge egenskaper forskrives regelmessig til eldre og ofte skrøpelige pasienter. Epidemiologiske studier viser at cirka 50 % av den eldre befolkningen bruker minst ett slikt legemiddel (1). Antikolinerge egenskaper assosieres med betydelige bivirkninger som falltendens, delirium og redusert kognitiv funksjon.

Målet med denne artikkelen er å informere om legemidler med antikolinerg virkning, gi en oversikt over farmakologiske endringer i aldringsprosessen og beskrive verktøy som kan brukes i en klinisk hverdag for å redusere forskrivning av slike legemidler.

Acetylkolin og antikolinergika

Acetylkolin er en viktig neurotransmitter i det parasympatiske nervesystemet. Acetylkolin forekommer i alle autonome ganglier og virker ved å binde seg til enten muskarinerge eller

nikotinerge reseptorer. Antikolinergika virker ved å hemme effekten av acetylcholin på muskarinerge reseptorer i sentralnervesystemet og på nikotinreseptorer i det perifere nervesystemet. Antikolinerge legemidler benyttes til behandling av Parkinsons sykdom, inkontinens, kvalme, astma og noen øyesykdommer (2).

Antikolinerg aktivitet

Over 600 legemidler har utilsiktet antikolinerg aktivitet (2). Legemiddelgrupper med antikolinerg aktivitet er primært antihistaminer, antipsykotika, trisykliske antidepressiver og midler mot Parkinsons sykdom. Hos eldre pasienter er antikolinerg aktivitet assosiert med redusert kognitiv funksjon, psykose og delirium. Disse sentralnervøse antikolinerge effektene skyldes i stor grad antagonisme av muskarinerge reseptorer i hjernen. Eldre personer er mer utsatt enn yngre for å utvikle en akutt endring i mental funksjon som følge av legemidler, og legemidler er utløsende årsak til ca. en tredel av tilfellene av delirium hos eldre (2, 3).

Antikolinerg belastning

Begrepet *antikolinerg belastning* beskriver den kumulative effekten hos en person som bruker ett eller flere legemidler med antikolinerg aktivitet. Ofte blir legemidler forskrevet til eldre på grunn av en forventet virkning, uten at det blir foretatt en vurdering av en mulig antikolinerg belastning (1). Høy antikolinerg belastning er assosiert med økt risiko for mortalitet og morbiditet, forlenget sykehusinnleggelse samt funksjonell og kognitiv svikt hos eldre (2).

Det finnes en rekke faktorer som bidrar til den antikolinerge belastningen hos eldre. Blant disse er aldersrelaterte endringer i omsetning og effekt av legemidler, patofysiologiske endringer, komorbiditet og polyfarmasi (1, 2, 4, 5).

Aldersrelaterte endringer

Både måten legemidler omsettes på (farmakokinetikk) og effekten av legemidlet (farmakodynamikk) påvirkes av aldersrelaterte endringer. Imidlertid finnes det store individuelle forskjeller, slik at man ikke kan forutsi betydning og forekomst (3).

Aldersrelaterte endringer påvirker absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon av legemidler. Sekresjon av magesyre reduseres, motiliteten og blodgjennomstrømningen i mage-tarm-kanalen og trypsinsekresjonen fra pankreas avtar. Videre reduseres antall absorberende celler med påfølgende lavere absorpsjonsrate, endret distribusjonsrate og senere oppstart av legemiddeleffekt. Hos eldre avtar også plasmakonsentrasjonen av albumin, noe som fører til økt fri konsentrasjon av legemidler. Det er den fri konsentrasjonen som reflekterer den farmakologiske aktiviteten av et legemiddel (5). Også permeabiliteten til blod-hjernebarrieren øker, og store, fettløslige molekyler slipper gjennom. De to sistnevnte aldersrelaterte endringene kan ved en gitt dose legemiddel føre til høyere virkestoffkonsentrasjon i kroppen hos eldre pasienter enn hos yngre (2, 3).

Fettløslige legemidler får et større distribusjonsvolum hos normalvektige eldre. Dette skyldes en proporsjonell økt andel fettmengde (på grunn av avtagende muskelmasse) og samtidig redusert intracellulær vannmengde. Konsekvensen kan være forsinket utskillelse og dermed forlenget virketid (3).

Avtagende glomerulusfiltrasjon og/eller underliggende sykdommer kan påvirke nyrefunksjonen. Derfor bør man være spesielt varsom ved bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde som skilles ut via nyrene. Ved nedsatt nyrefunksjon øker halveringstiden og risikoen for bivirkninger (3, 4).

Farmakodynamiske effekter omfatter terapeutisk effekt, bivirkninger og toksiske effekter. Disse avhenger hovedsakelig av virkestoffkonsentrasjonen ved reseptoren, reseptorrespons, utløst respons inne i cellen og homeostatiske mekanismer. Antall, sensitivitet og tetthet av

reseptorer endrer seg ved økende alder. Det fører til at man trenger mindre av et virkestoff som blokkerer en reseptor for å oppnå blokkade og klinisk effekt (3). Reseptortettheten er imidlertid dynamisk. Den vil reduseres ved langvarig bruk av agonister. Selv om reseptortettheten avtar generelt hos eldre, kan langvarig bruk av antagonist øke reseptortettheten betydelig. Klinisk kan sistnevnte effekt føre til rebound-effekter, dvs. at plagene kan komme tilbake i forverret form ved seponering (3-5).

På grunn av de ovennevnte endringene i farmakokinetikken er det mer sannsynlig at virkestoffkonsentrasjonen ved reseptorene – spesielt av fettløslige legemidler – er høyere hos eldre enn hos yngre. (2, 3, 5).

Antikolinerge bivirkninger

Frekvensen av antikolinerge bivirkninger er angitt til å være opptil syv ganger høyere hos eldre sammenlignet med yngre (2). Det skilles mellom sentrale og perifere antikolinerge bivirkninger (2, 6) (ramme 1).

Ramme 1 Sentrale og perifere bivirkninger

Sentrale antikolinerge bivirkninger:

- svimmelhet
- falltendens
- hukommelsestap
- nedsatt kognitiv funksjon
- delirium

Perifere antikolinerge bivirkninger:

- mage/tarm: kvalme, oppkast, obstipasjon
- hud/slimhud: munntørrhet, redusert svette
- urinveier: urinretensjon
- hjerte: palpitasjoner, arytmi
- kar: ortostatisk hypotensjon
- øye: uskarpt syn, forstørrede pupiller

Sentrale antikolinerge effekter oppstår når legemidler med antikolinerg aktivitet passerer blod-hjernebarrieren og konkurrerer om samme bindingssted som acetylkolin på muskarine reseptorer i sentralnervesystemet. Flere studier har dessuten påvist en reduksjon i nivået av enzymet kolin-acetyltransferase i hippocampus og temporallappen, og en degenerasjon av kolinerge nerveceller i basalgangliene (1, 2). Disse endringene fører kumulativt til uønskede sentrale antikolinerge bivirkninger. Noen pasienter vil også være mer utsatt for antikolinerge effekter på grunn av sykdom som gir større permeabilitet over blod-hjernebarrieren eller nedsatt kolinerg transmisjon, slik som ved for eksempel Alzheimers sykdom og sentrale vaskulære sykdommer (1, 2, 4, 5).

Perifere antikolinerge effekter oppstår når acetylkolin-mediert muskelsammentrekning av glatt muskulatur og kjertelsekresjon hemmes. Munntørrhet er den vanligste perifere bivirkningen av antikolinerge legemidler med påfølgende problemer ved matinntak, økt risiko for kakeksi, tannråte og infeksjoner (2, 4, 6).

Det er den samlede antikolinerge belastningen av legemidler som sammen med endogene

stoffer gir opphav til antikolinerg effekt. I denne sammenhengen er det også viktig å nevne at naturlegemidler og kosttilskudd kan ha antikolinerg effekt. Imidlertid finnes det generelt begrenset dokumentasjon på effekt, bivirkningsprofil og interaksjonspotensiale for naturlegemidler og kosttilskudd. I en nylig publisert artikkel som gir råd om bruk av plantebaserte produkter, anbefales det å gjøre en individuell risikovurdering hos eldre. Har pasienten flere lidelser samtidig og bruker mange legemidler, bør bruken av slike produkter frarådes (7).

Screeningverktøy for identifisering av antikolinerg aktivitet

Før nye legemidler forskrives bør det undersøkes hvilke legemidler med antikolinerg aktivitet pasienten allerede bruker. For å finne ut om legemidler har antikolinerg aktivitet og hvor høy den kumulative belastningen er, kan man bruke ulike lister og screeningverktøy.

Det er utviklet spesifikke screeningverktøy med kriterier som skal hjelpe til å begrense forskrivning av legemidler med høy risiko, som antikolinerge legemidler, til eldre pasienter. De to mest brukte verktøyene er *AGS Beers Criteria*® og START- og STOPP-listene. *AGS Beers Criteria*® ble utviklet av et ekspertpanel i 1991 og sist oppdatert i 2019 (8). En ulempe er at listen er tilpasset klinisk behandling i USA (4). START- og STOPP-listene er et europeisk screeningverktøy som på den ene siden skal vurdere pågående behandling (STOPP) men også sørge for at eldre > 65 år får legemidler med potensiell nytte (START) (9). Versjon 2 av START- og STOPP-listene er oversatt til norsk og tilpasset legemidlene på det norske markedet (10).

Kvantifisering av antikolinerg belastning

For å kunne estimere en pasients totale antikolinerge belastning eksisterer det forskjellige verktøy. Serum antikolinerg aktivitet kvantifiserer belastningen ved hjelp av *in vitro*-måling av atropinekvivalenter i pasientens serum. Andre verktøy rangerer og summerer antikolinerg belastning av legemidler ved hjelp av ekspertbaserte skalaer. Metodene til beregning av antikolinerg belastning og hva som inkluderes (kognitive og/eller perifere bivirkninger) er ulike (2, 4, 11). Inndelingen i *Anticholinergic Risk Scale (ARS)* baseres for eksempel på en vurdering av det enkelte legemidlets virkning på muskarinerge reseptorer *in vitro* samt legemidlets assosiasjon med antikolinerge bivirkninger ved litteraturgjennomgang. Pasientens samlede antikolinerge belastning beregnes ved å summere hvert legemidlets ARS-skår (0 eller 1 (ingen/lav belastning) til 3 (høy belastning)). Ved bruk av *Anticholinergic burden scale* og *Anticholinergic Drug Scale* summeres også hvert enkelt legemidlets skår for å beregne pasientens totale belastning (2, 4, 6, 11).

Imidlertid vurderes legemidlene til dels forskjellig, slik at verktøyene ikke er direkte sammenlignbare. Dessuten tar de fleste metodene ikke høyde for dosering, og forutsetter en simpel lineær effektmekanisme, som mest sannsynlig ikke kan overføres direkte til kliniske forhold (4, 6). Til tross for ulempene er verktøyene velegnede til å estimere kumulativ belastning med antikolinerge legemidler (2, 6).

For å kvantifisere antikolinerg belastning i en klinisk hverdag, har Nishtala og medarbeidere utviklet et «Pocket Reference Card» til klinisk bruk, dvs. en liste med legemidler med antikolinerg aktivitet (lav, moderat og sterk antikolinerg aktivitet) (2, 12). Det danske legemiddelverket (Lægemiddelstyrelsen) har også laget en oversikt over antikolinerge legemidler ved hjelp av en modifisert *Anticholinergic Risk Scale* og *Anticholinergic burden scale* og tilpasset den til det danske markedet (6). I tabell 1 har vi tilpasset informasjonen fra de nevnte kildene til det norske legemiddelmarkedet. Vurdering av antikolinerg belastning er imidlertid bare en del av legemiddelgjennomgangen hos eldre. Andre legemidler, som for eksempel benzodiazepiner, kan ha de samme uheldige bivirkningene (svimmelhet, falltendens og kognitiv svikt), uten at det skyldes antikolinerg effekt.

Tabell 1

Antikolinerg aktivitet av legemidler registrert i Norge (2, 4, 6, 12, 13)

	Betydelig effekt	Lav til moderat effekt	Alternative legemidler (liten/ingen antikolinerg effekt)
Antidepressiver			
	Selektive serotonin-reopptakshemmere / selektive serotonin- og noradrenalin-reopptakshemmere	Citalopram Fluoksetin Fluvoksamin Paroksetin Reboksetin Escitalopram Sertralin	
	Trisykliske antidepressiver	Amitriptylin Klomipramin Doksepin Nortriptylin	
	Andre antidepressiver		Duloksetin Venlafaksin Mirtazapin
Antipsykotika			
	Førstegenerasjon	Levomepromazin	Haloperidol Perfenazin ¹
	Andre generasjon	Klozapin	Olanzapin ¹ Kvetiapin ¹ Risperidon Amisulprid ² Lurasidon ² Sertindol ² Paliperidon ² Kariprazin ²
Antihistaminer			
	Førstegenerasjon	Alimemazin Deksklorfeniramin Prometazin Hydroksyzin	
	Andre generasjon		Cetirizin Feksofenadin Desloratadin Loratadin Bilastin ²
	Antiemetika	Syklizin Meklozin Skopolamin	Domperidon Metoklopramid
	Antiparkinsonmidler	Biperiden	Karbidopa Levodopa
	Urologika	Oksybutynin Darifenacin Tolterodin ¹ Fesoterodin Solifenacin	Tamsulosin ²
	Øvrige		Mirabegron kan være et alternativ ved overaktiv blære-syndrom Doksazosin kan være et alternativ ved benign prostatahyperplasi
			Karbamazepin Okskarbazepin Loperamid Baklofen

¹Variabel antikolinerg aktivitet rapportert, i noen kilder betydelig²Antikolinerg aktivitet ikke kjent

Seponeringsstrategier

Dersom pasienter opplever antikolinerge bivirkninger bør det vurderes om legemidlet kan seponeres, om dosen kan reduseres eller om det kan byttes til et alternativ med mindre antikolinerg aktivitet.

Liten effekt eller uakseptable bivirkninger tilsier seponering. Det finnes ingen evidensbaserte retningslinjer for seponering av antikolinerge legemidler. Generelt er det viktig å trappe ned raskest mulig ved alvorlige bivirkninger. De fleste legemidler kan seponeres direkte, men noen kan gi alvorlige eller plagsomme seponeringsreaksjoner ved brå avslutning. Av den grunn bør de – hvis mulig – nedtrappes før endelig avslutning. Dette gjelder spesielt antiepileptika, antipsykotika og antidepressiva. Faktorer som behandlingsvarighet kan også ha betydning (jo lengre behandlingsvarighet, jo langsommere nedtrapping) og hvor tett man er på minste effektive dose (2, 4–6).

Oppsummering

Legemidler med antikolinerg aktivitet kan ha uttalt uheldige effekter hos eldre pasienter. START- og STOPP-listene, *AGS Beers Criteria*® eller vår oversikt over legemidler med antikolinerg aktivitet på det norske markedet bør sjekkes før forskrivning. Bruker pasienten allerede mange legemidler bør det gjøres en gjennomgang av legemiddellistene for å kvantifisere den samlede antikolinerge belastningen. Man kan forsøke å bytte ut legemidler med høy antikolinerg aktivitet eller seponere legemidler som ikke er nødvendige. Er disse tiltakene ikke mulige, bør dosen reduseres til minste dose som gir adekvat effekt.

LITTERATUR:

1. 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. [PubMed][CrossRef]
2. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 753–68. [PubMed][CrossRef]
3. Romskaug R, Bakken MS. Eldre og legemidler (G10). *Legemiddelhandboka*. https://www.legemiddelhandboka.no/G10/Eldre_og_legemidler Lest 14.5.2020.
4. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults> Lest 30.7.2020.
5. Spigset O. Farmakokinetikk og doseringsprinsipper (G2). *Legemiddelhandboka*. https://www.legemiddelhandboka.no/G2/Farmakokinetikk_og_doseringsprinsipper Lest 10.8.2020.
6. Pedersen AJT, Christensen MB, Rosholm JU et al. Antikolinerge lægemidler og antikolinerg belastning – en praktisk tilgang. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/rationel-farmakoterapi-11-2017/antikolinerge-lagemidler-og-antikolinerg-belastning-en-praktisk-tilgang> Lest 16.7.2020.
7. Nergård CS, Hoff Roland PD. Hvordan gi råd om bruk av plantebaserte produkter? *Nor Farmaceut Tidsskr* 2019; 8: 31–3.
8. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–94. [PubMed][CrossRef]
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213–8. [PubMed][CrossRef]
10. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). START-2 og STOPP-2. <https://www.legemiddelhandboka.no/G24.1/Tabeller> Lest 16.5.2020.
11. Sumukadas D, McMurdo MET, 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. [PubMed][CrossRef]

12. 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.

[PubMed][CrossRef]

13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Kestine.

<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=5a45faa9-a0b3-4c28-9cd8-939f964cc126&searchqueryKestine&fHan;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=o> Lest 16.5.2020.

Publisert: 7. april 2021. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0775

Mottatt 28.9.2020, første revisjon innsendt 15.12.2020, godkjent 16.2.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no