

Verursachen Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung Demenz?

Über 100 Arzneimittel aus verschiedenen Indikationsbereichen haben mehr oder weniger starke anticholinerge Wirkungen, darunter einige Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva, Anti-Parkinson-Mittel, Antihistaminika, Antiemetika oder Spasmolytika. Anticholinerg wirksame Arzneimittel (AC) können besonders bei älteren Menschen Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Obstipation, Verwirrheitszustände und Gedächtnisstörungen verursachen (vgl. Beers-Liste; 1) und stehen im Verdacht, bei Langzeitanwendung das Entstehen einer Demenz zu begünstigen.

Eine Gruppe von Allgemeinmedizinern und Psychiatern aus Nottingham/UK ging diesem Verdacht in einer Fall-Kontroll-Studie mit einer großen britischen Population nach (2). Hierzu wurde in einer medizinischen Datenbank (QResearch database, mit Patientendaten aus über 1.500 Arztpraxen in ganz England) die Medikation von Demenzkranken in den Jahren vor der Diagnosestellung rückverfolgt und mit alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen verglichen. Gesucht wurde nach einer Assoziation zwischen kumulativer Exposition mit AC und dem Neuauftreten einer Demenz.

Methodik: Berücksichtigt wurden Patienten ≥ 55 Jahre ohne Demenz, die zwischen 2004 und 2016 in den teilnehmenden Praxen registriert waren. Patienten, die in diesen 12 Jahren an einer Demenz erkrankten, wurden anhand eines neu auftauchenden Krankheits-Codes direkt identifiziert oder indirekt, wenn ihnen erstmalig ein Anti-Demenz-Medikament verschrieben wurde (z.B. Donepezil oder Memantin). Patienten mit spezifischen Demenzen (u.a. M. Huntington, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob oder HIV-assoziiert) wurden ausgeschlossen. Jedem Patienten mit Demenz wurden fünf Kontrollen gleichen Alters und Geschlechts zugeordnet. Da es keine allgemein akzeptierte Klassifikation des anticholinergen Potenzials von Arzneimitteln gibt, wurden verschiedene Klassifikationen herangezogen (u.a. Klassifikation nach Gray, der American Geriatrics Society und den Beers-Kriterien, vgl. 4). Letztlich wurden 56 Medikamente aus 11 Indikationsbereichen als stark anticholinerg wirksam eingestuft. Zur Bemessung der kumulativen AC-

Gesamtexposition wurde für jeden Patienten eine standardisierte kumulative Gesamttagesdosis (TSDD: total standardized daily doses) ermittelt. Dieser Wert ergab sich aus der Zahl der verschriebenen Tabletten, deren Dosis und der minimal effektiven Tagesdosis, die für die Anwendung bei älteren Erwachsenen in den Fachinformationen empfohlen wird. Die Gesamtexposition wurde in 5 Expositionskategorien unterteilt: 1. keine Verordnung (Non-use); 2. kumulative Verordnung über maximal 3 Monate (1-90 TSDD); 3. über maximal 1 Jahr (91-365 TSDD); 4. über maximal 3 Jahre (366-1.095 TSDD) und 5. über > 3 Jahre (> 1.095 TSDD). Wenn also beispielsweise ein Patient wegen hyperaktiver Blase über 3 Jahre täglich die niedrigste empfohlene Dosis Trospiumchlorid einnimmt (30 mg), dann käme er auf 1.095 TSDD. Nimmt er über 1 Jahr die doppelte Dosis (2 x 30 mg/d), dann käme er auf 730 TSDD. Potenzielle Störgrößen (Confounder), die als eigenständige Risikofaktoren für Demenz gelten, wurden bei den Analysen berücksichtigt, darunter Body-Mass-Index, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozialer Status, bestimmte Komorbiditäten (u.a. Vorhofflimmern, Bluthochdruck, Diabetes, Schlaganfall, Depression) und die Verwendung bestimmter Medikamente (u.a. Sedativa und Anxiolytika). Das Risiko einer AC-Exposition für die Entstehung einer Demenz wurde als adjustierte Odds Ratio (adjOR) angegeben.

Ergebnisse: Die Basispopulation umfasste > 3,6 Mio. Personen im Alter von 55-100 Jahren. Bei 128.517 Personen wurde in der Beobachtungszeit eine Demenz diagnostiziert. Nach Anwendung aller Ausschlusskriterien wurden 58.769 „Fälle“ identifiziert und diesen 225.574 Kontrollen zugeordnet. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug $82,4 \pm 7$ Jahre; 63,1% waren Frauen. Bei 60,1% wurde eine Alzheimer-Demenz, bei 36,3% eine vaskuläre und bei 3,6% eine andere Art von Demenz diagnostiziert.

In den Jahren vor der Diagnosestellung wurde bei 56,6% der „Fälle“ und bei 51,0% der Kontrollen mindestens einmal ein AC verschrieben, am häufigsten Antidepressiva (27,1% bzw. 23,3%), Antivertiginosa bzw. Antiemetika (23,8% bzw. 21,7%) und Blasen-Spasmolytika (11,7% bzw. 8,3%).

Die adjOR für Demenz stieg im Vergleich zum „Non-use“ mit der kumulativen AC-Exposition linear an: von 1,06 (bei 1-90 TSDD), über 1,17 (91-365 TSDD), 1,36 (366-

1095 TSDD) auf 1,49 (> 1095 TSDD). Bei bestimmten AC scheint das Demenz-Risiko höher zu sein als bei anderen: Die adjOR in der höchsten Expositions-kategorie betrug 1,29 (95%-Konfidenzintervall = CI: 1,24-1,34) für Antidepressiva, 1,39 (CI: 1,22-1,57) für Antikonvulsiva, 1,52 (CI: 1,16-2,00) für Anti-Parkinson-Medikamente, 1,65 (CI: 1,56-1,75) für Blasen-Spasmolytika und 1,70 (CI: 1,53-1,90) für Antipsychotika. Unter diesen Wirkstoffen befinden sich mehrere, die älteren Menschen häufig verordnet werden (s. Tab. 1). Für Antihistaminika, Muskelrelaxanzien, gastrointestinale Spasmolytika, Antiarrhythmika und antimuskarinische Bronchodilatoren war kein Risikoanstieg erkennbar. Bei Patienten, die vor dem 80. Lebensjahr eine Demenz entwickelten, war die Assoziation mit der AC-Exposition stärker als bei noch älteren Patienten (adjOR: 1,81 vs. 1,35 in der höchsten Expositions-kategorie). Die Assoziation war auch stärker für die Entstehung einer vaskulären als für eine Alzheimer-Demenz (adjOR: 1,68 vs. 1,37).

Die Autoren schlussfolgern, dass ein Zusammenhang zwischen AC-Gebrauch und Entstehen einer Demenz sehr wahrscheinlich ist und dass 10% der Demenzerkrankungen auf die Einnahme von AC zurückzuführen sein könnten. Dieser Anteil wäre beträchtlich und im Bereich von Schätzungen für den Einfluss anderer modifizierbarer Risikofaktoren, wie Bluthochdruck im mittleren Lebensalter (5%), Diabetes mellitus (3%), langjähriges Rauchen (14%) oder körperliche Inaktivität (6,5%). Sie empfehlen, AC bei mittelalten und älteren Menschen möglichst zu vermeiden oder nur zeitlich begrenzt zu verschreiben oder auf alternative Medikamente ohne anticholinerge Wirkung zu wechseln.

Die drei Kommentatoren der Studie (3) erinnern daran, dass eine Assoziation zwischen AC und Demenz wiederholt nachgewiesen wurde (4), dass dies jedoch keine Kausalität bedeutet. Sie fordern zum Nachweis der Kausalität eine Absetz-Studie. Diese würde nicht nur die Kausalität belegen, sondern auch die Wirksamkeit des Instruments „Deprescribing“ prüfen (vgl. 5). Solch eine Absetz-Intervention sollte jedoch 3 Schlüsselemente berücksichtigen:

1. Vorrangig sollten Patienten eingeschlossen werden, die besonders von einem Deprescribing profitieren, also z.B. < 80 Jahre mit normaler kognitiver Funktion.

Wenn bereits kognitive Beeinträchtigungen vorliegen, ist der zu erwartende Effekt geringer bzw. käme das Absetzen möglicherweise zu spät.

2. Es sollten die hinsichtlich einer Demenzzustellung besonders kritischen Medikamente ab- bzw. umgesetzt werden. Genannt werden muskarinerge Spasmolytika und Antidepressiva sowie Anti-Parkinson-Mittel mit starker anticholinergem Wirkung.
3. Von besonderer Bedeutung sei die Art und Weise der Absetz-Intervention. Derartige Interventionen seien oft komplex, zeit- und personalintensiv und oft genug ineffektiv bzw. nicht nachhaltig (vgl. 6). Hier müssten neue Wege besprochen werden. Erkenntnisse aus der Ökonomie (Verhaltensänderungen bei Verbrauchern) oder Nudge-Techniken (kleine Anreize) werden genannt. Es sollten nicht nur das Fachpersonal, sondern auch die Patienten angesprochen werden. Schließlich seien auch die Behörden gefragt. Sie könnten die Verordnung solcher Arzneimittel mit Auflagen versehen oder verlangen, dass vor einem Langzeitgebrauch kritischer AC gewarnt wird.

Fazit: Eine britische Fall-Kontroll-Studie zeigt erneut, dass der längerfristige Gebrauch von bestimmten Arzneimitteln mit anticholinergem Wirkung mit der Entstehung einer Demenz assoziiert ist. Einige Antidepressiva, Antikonvulsiva, Anti-Parkinson-Medikamente, Blasen-Spasmolytika und Antipsychotika mit hohem anticholinergem Potenzial gehen mit einem um 29-70% höheren Risiko für das Entstehen einer Demenz einher, wenn sie > 3 Jahre und in der geringsten wirksamen Dosis eingenommen werden. Zum Beweis der Kausalität und der Wirksamkeit des Instruments „Deprescribing“ wird eine große kontrollierte Absetz-Studie gefordert.

Literatur

1. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel: J. Am. Geriatr. Soc 2019, Jan. 29.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15767>. Vgl. AMB 2019, **53**, 31.
2. Coupland, C.A.C., et al.: JAMA Intern. Med. 2019, Jun 24. Epub ahead of print.
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2736353>
3. Campbell, N.L., et al.: JAMA Intern. Med. 2019, Jun 24. Epub ahead of print.
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2736349>
4. Richardson, K., et al.: BMJ 2018, **361**, k1315.
5. AMB 2018, **52**, 94. AMB 2019, **53**, 31.
6. AMB 2018, **52**, 23. AMB 2018, **52**, 88DB01. AMB 2014, **48**, 80DB01.

Tabelle 1
Medikamente mit starker anticholinergischer Wirkung und Assoziation mit der Entstehung einer Demenz bei Langzeitgebrauch (nach 1)

Antidepressiva: Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Imipramin, <i>Lofepramin</i> , Nortriptylin, Paroxetin, Trimipramin
Antikonvulsiva: Carbamazepin, Oxcarbazepin
Anti-Parkinson-Mittel: Benztropin, <i>Procyclidin</i> , Trihexyphenidyl
Antipsychotika: Chlorpromazin, Clozapin, Levomepromazin, Olanzapin, <i>Periciazin</i> , Perphenazin, Pimozid, Quetiapin, Thioridazin, <i>Trifluoperazin</i>
Antimuskarinerge Blasen-Spasmolytika: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipium

Kursiv: in D und Ö nicht erhältliche Wirkstoffe