

Vergelijking van meetmethoden voor anticholinerge belasting door geneesmiddelen en de relatie met delier bij ouderen die een heupoperatie ondergaan

M.H. Butterhoff-Terlingen ^{a*}, R. Stuffken ^{ab}, A.C.G. Egberts ^{bc}, E.R. Heerdink ^b, R.J. van Marum ^d en K.J. Kalisvaart ^e

^a Afdeling Klinische Farmacie, Tergooiziekenhuizen, Blaricum/Hilversum.

^b Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.

^c Apotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Afdeling Klinische Geriatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^e Afdeling Klinische Geriatrie, Kennemer Gasthuis, Haarlem.

* Correspondentie: mterlingen@tergooziekenhuizen.nl.

Kernpunten

- Een verstoorde cholinerge neurotransmissie door gebruik van anticholinerge medicatie zou een delier kunnen veroorzaken.
- Zes methoden om anticholinerge belasting te kwantificeren laten grote verschillen zien in toekenning van anticholinerge eigenschappen aan geneesmiddelen.
- Anticholinerge belasting is in de onderzochte patiëntengroep voor geen van de onderzochte meetmethoden een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van delier.

Delirium is een multifactorieel neuropsychiatrisch syndroom dat wordt gekarakteriseerd door een acute start en een fluctuerend beloop. Veranderingen in bewustzijnsniveau, geheugen, oriëntatie, taal en waarneming zijn symptomen van delirium. Delirium is geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit, een langere ziekenhuisopname en een hoog percentage institutionalisering na ontslag uit het ziekenhuis [1]. Het treedt vaak op bij oudere gehospitaliseerde patiënten, in het bijzonder als postoperatieve complicatie. De incidentie van delirium bij klinische patiënten varieert van 5% tot 52% [2].

De pathofysiologie van delirium is nog niet opgehelderd. Een van de hypothesen over de pathofysiologie is een verstoorde cholinerge neurotransmissie [3]. Cholinerge neurotransmissie via acetylcholine zorgt voor de regulatie van slaap, geheugen en aandacht. Deze zijn verstoord bij patiënten met een delirium. Ouderen hebben een verminderde secretie van acetylcholine en gebruiken daarnaast vaker geneesmiddelen die ook een anticholinerge werking hebben. Het gebruik van anticholinerge geneesmiddelen (anticholinerge belasting) zou een uitlokkende risicofactor kunnen zijn voor het ontwikkelen van een delirium.

Het meten van de anticholinerge belasting door medicatie is niet gestandaardiseerd. Diverse onderzoekers [4-8] hebben meetmethoden ontwikkeld om deze belasting te kwantificeren. Het doel van dit onderzoek is de verschillende meetmethoden met elkaar te

Abstract

Measurement of anticholinergic drug burden with various instruments and association with occurrence of delirium in elderly orthopaedic surgical patients

Objectives

To compare different instruments for the assessment of anticholinergic (ACH) drug burden and to assess the association of the aggregate ACH drug burden with the occurrence of delirium in a cohort of elderly orthopaedic surgical patients.

Design and methods

397 patients admitted for acute or elective hip surgery were included in this nested case-control study. Medication use at admission was assessed and each drug was assigned an anticholinergic score using six different instruments. For each patient the aggregate anticholinergic burden from medication was quantified by summing the scores of the drugs used. The association between the anticholinergic burden and the occurrence of delirium was assessed using logistic regression analysis.

Results

The final population consisted of 397 patients and delirium occurred in 68 patients (17%). The 397 patients used 185 different drugs at admission date. Each of the six instruments compiles a different number of drugs classified with any anticholinergic properties. The number of patients with any anticholinergic burden varied per instrument in the range from 9% to 80%. There was no instrument which showed a significant association between patients with any anticholinergic burden and the occurrence of delirium [adjusted odds ratio between 1.30 (95% confidence interval 0.54-3.15) and 0.65 (95% confidence interval 0.36-1.16)].

Conclusion

Comparing the different assessment instruments for anticholinergic scores, we found no correlation between any of the instruments. No single instrument can be used as an independent risk factor to predict or to prevent delirium caused by the use of anticholinergic drugs.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(10):178-182

vergelijken en vast te stellen of een verband bestaat tussen de anticholinerge belasting volgens de diverse meetmethoden en het optreden van delirium.

Methoden

Opzet, setting en populatie

In het onderzoek zijn de patiënt- en medicatiegegevens gebruikt van

Tabel 1**Methoden om anticholinerge belasting te meten**

Meetmethode	Anticholinerge score	Opmerkingen
Carnahan	0: geen bekende anticholinerge effecten 1: mogelijke anticholinerge effecten 2: matige anticholinerge effecten 3: sterke anticholinerge effecten	mogelijke anticholinerge effecten toegekend op basis van receptoraffiniteitstudies
Tune	0: 0 ng/ml atropine-equivalenten 1: 0-0,2 ng/ml atropine-equivalenten 2: ≥0,2 ng/ml atropine-equivalenten	anticholinerge activiteit op basis van receptorbindingsaffiniteit in rattenhersenen, uitgedrukt in atropine-equivalenten, bij een geneesmiddelconcentratie van 10 ⁻⁸ mol/l
G-Standaard	0: geen bekende anticholinerge effecten 1: wel anticholinerge effecten	
Summers	0: geen bekende anticholinerge effecten 1: geen uitlokker delier, wel synergistisch met anticholinerge medicatie 2: uitlokker delier, geen anticholinerge effecten 3: uitlokker delier, wel anticholinerge effecten	
Deskundigenpanel	0: geen bekende anticholinerge effecten 1: lichte anticholinerge effecten 2: sterke anticholinerge effecten	deskundigen: 2 klinisch geriater, 3 ziekenhuisapothekers, 1 ziekenhuisapotheker i.o.
SPC-tekst	0: geen anticholinerge bijwerking 1: 1 anticholinerge bijwerking 2: 2 anticholinerge bijwerkingen 3: 3 anticholinerge bijwerkingen	beoordeeld op basis van 3 anticholinerge bijwerkingen: droge mond, visusstoornissen en urineretentie, zoals vermeld in de SPC-tekst

SPC: *summary of product characteristics*
Indien een methode een geneesmiddel niet geassocieerd heeft, krijgt het een score 0 toegekend.

een gerandomiseerd placebocontroleerd onderzoek naar de effecten van haloperidol op het optreden van delier bij patiënten die een heupoperatie moesten ondergaan in het Medisch Centrum Alkmaar [9].

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten ouder dan 70 jaar, die tussen augustus 2000 en augustus 2002 waren opgenomen voor een heupoperatie op de afdelingen chirurgie of orthopedie van het Medisch Centrum Alkmaar. Patiënten werden geïncludeerd wanneer zij een matig tot hoog delierrisico hadden volgens de methode van Inouye [10]. Dit delierrisico is bepaald door bij opname een APACHE-II-score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) en een MMSE-score (Mini Mental State Examination) te bepalen, een visustest af te nemen en de ratio ureum:creatinine te berekenen. Afhankelijk van het aantal gescoorde punten per test is een delierrisico toegekend. Bij 0 risicopunten was sprake van een laag delierrisico, 1-2 punten gaf een matig delierrisico en 3-4 punten gaf een hoog risico. Exclusiecriteria waren een delier bij opname,

alcoholmisbruik en gebruik van cholinesteraseremmers of levodopa [9]. Het primaire eindpunt was het postoperatief optreden van een delier gedurende de ziekenhuisopname. De diagnose delier is gesteld met behulp van de Confusion Assessment Method [9, 11].

Anticholinerge belasting

Om de totale anticholinerge belasting per patiënt te kunnen berekenen, is aan elk van de in de onderzoekspopulatie gebruikte geneesmiddelen een anticholinerge score toegekend, met behulp van zes verschillende meetmethoden. Drie hiervan zijn afkomstig uit de literatuur [5-8], een betrof de G-Standaard, en twee zijn zelf ontwikkeld (tabel 1). De eerste eigen methode was een consensusmethode. Een panel van deskundigen, bestaande uit twee klinisch geriater, drie ziekenhuisapothekers en een ziekenhuisapotheker in opleiding, kende aan elk geneesmiddel op basis van consensus een anticholinerge score toe. Geneesmiddelen zonder anticholinerge

Tabel 2Patiëntkarakteristieken delier versus niet-delier (gemiddelde \pm SD)

	Delier (n = 68)	Geen delier (n = 329)	p
Leeftijd	82,4 (\pm 6,5)	78,5 (\pm 5,9)	0,04
Geslacht (% vrouw)	47 (69%)	271 (82%)	0,01
MMSE \square	21,1 (\pm 4,4)	25,3 (\pm 4,0)	0,09
Visusstoornissen ∇	0,34 (\pm 0,14)	0,41 (\pm 0,16)	0,09
APACHE II \diamond	15,1 (\pm 3,7)	13,0 (\pm 2,9)	<0,01
Ratio creatinine:ureum \triangle	11,9 (\pm 3,9)	11,7 (\pm 3,5)	0,06
Aantal geneesmiddelen	3,7 (\pm 3,2)	3,3 (\pm 2,6)	0,10
Risicoscore volgens Inouye	2,18 (\pm 0,91)	1,50 (\pm 0,76)	0,05

\square score Mini Mental State Examination \leq 24: 1 risicopunt volgens Inouye
 ∇ visusstoornissen <0,30: 1 risicopunt volgens Inouye
 \diamond score Acute Physiology And Chronic Health Evaluation \geq 16: 1 risicopunt volgens Inouye
 \triangle ratio creatinine:ureum \leq 13,76: 1 risicopunt volgens Inouye

effecten kregen een score 0 toegekend, een score 1 duidde op lichte en een score 2 op sterke anticholinerge effecten.

De anticholinerge score bij de tweede eigen methode is toegekend op basis van drie anticholinerge bijwerkingen (droge mond, visusstoornissen en urineretentie) zoals vermeld in de *summary of product characteristics* (SPC). Elk geneesmiddel kreeg een anticholinerge score van 0 tot 3, waarbij per gemelde bijwerking 1 punt werd toegekend.

De totale anticholinerge belasting is gedefinieerd als de optelsom van de anticholinerge scores van de bij opname door de patiënt gebruikte geneesmiddelen. Voor iedere patiënt is met behulp van de zes verschillende meetmethoden de totale anticholinerge belasting berekend. Om de meetmethoden met elkaar te vergelijken is per meetmethode het percentage patiënten met enige anticholinerge belasting vastgesteld.

Vervolgens is met logistische regressie berekend of een verband bestaat tussen enige anticholinerge belasting en het optreden van een delier. Hierbij is gecorrigeerd voor de vier bekende risicofactoren volgens Inouye [10] (APACHE-II-score, MMSE-score, visusstoornissen, ratio creatinine:ureum).

In een vervolganalyse is het verband berekend tussen het optreden van een delier en het gebruik van een geneesmiddel in de hoogste anticholinerge categorie. Ook hier is gecorrigeerd voor de vier risicofactoren volgens Inouye. Statistische berekeningen zijn uitgevoerd met SPSS 16.0 voor Windows.

Resultaten

Van de 430 patiënten die in het oorspronkelijke onderzoek waren geïncludeerd, is bij 397 patiënten de gebruikte medicatie bij opname geregistreerd. Deze patiënten gebruikten in totaal 185 verschillende geneesmiddelen. Bij 68 patiënten (17%) ontwikkelde zich een delier. De groep patiënten met een delier had gemiddeld een hoger risico volgens de Inouye-score en dus een hogere basale kwetsbaarheid. Ook gebruikten zij gemiddeld meer geneesmiddelen dan de controlegroep (tabel 2).

Tabel 3 geeft alle geneesmiddelen weer die bij een of meer meetmethoden in de hoogste anticholinerge categorie zijn geplaatst. Geen van de gebruikte geneesmiddelen wordt door alle methoden als sterk anticholinerg aangemerkt. Wordt de meetmethode volgens Tune buiten beschouwing gelaten, dan zijn alleen amitriptyline, doxepine, nortriptyline en promethazine door alle (overige) methoden als sterk anticholinerg aangemerkt.

In tabel 4 is per methode het percentage patiënten met enige anticholinerge belasting weergegeven. Er is een zeer grote variabiliteit, afhankelijk van het meetinstrument dat is gebruikt om de anticholinerge belasting te bepalen. Met de meetmethode volgens Summers en de SPC-tekst treedt bij circa 80% van de patiënten een zekere mate van anticholinerge belasting op, terwijl dat bij Carnahan 52% en bij de G-Standaard 9% is.

De anticholinerge belasting per patiënt laat bij geen van de meetmethoden een significante relatie zien met het optreden van een delier (tabel 4). De anticholinerge belasting is geen onafhankelijke risicofactor voor deze patiëntengroep, naast de al bekende risicofactoren volgens Inouye.

Wordt de anticholinerge belasting van alleen sterk anticholinerge geneesmiddelen in ogenschouw genomen, dan is er ook geen significant verband met het optreden van een delier (gegevens niet weergegeven).

Beschouwing en conclusie

De zes meetmethoden laten onderling grote verschillen zien in het aantal patiënten met een anticholinerge belasting. De grote diversiteit in de waardering van de anticholinerge eigenschappen per geneesmiddel is hiervan de belangrijkste oorzaak. Enkele methoden zijn gedateerd. De methode van Summers is in 1978 opgesteld, waardoor veel nieuwe geneesmiddelen niet geassocieerd zijn. Tune heeft op basis van een *radioreceptor assay* de 25 geneesmiddelen beoordeeld die in 1989 in de Verenigde Staten het meest door ouderen werden gebruikt; deze lijst is sindsdien niet meer aangevuld. Een actualisering van beide meetmethoden is noodzakelijk

Tabel 3

Vergelijking geneesmiddelen in de hoogste anticholinerge categorie per meetinstrument

Geneesmiddel	Carnahan	Tune	G-Standaard	Summers	Deskundigen- panel	SPC-tekst
Furosemide	1	2	0	0	0	1
Prednisolon	1	2	0	2	0	0
Cimetidine	2	2	0	0	1	0
Ranitidine	2	2	0	0	1	1
Nifedipine	1	2	0	0	1	2
Digoxine	1	2	0	2	1	1
Fenobarbital	0	0	0	3	0	1
Diazepam	1	0	0	3	1	1
Flurazepam	1	0	0	3	1	1
Pimozide	2	0	0	0	2	1
Mannitol	0	0	0	0	0	3
Baclofen	0	0	0	0	1	3
Sertraline	1	0	0	0	1	3
Paroxetine	1	0	0	0	1	3
Tramadol	1	0	0	0	1	3
Clemastine	3	0	1	0	1	1
Ipratropiumbromide	0	0	1	0	1	3
Morfine	1	0	0	3	1	3
Carbamazepine	2	0	0	0	2	3
Hydroxyzine	3	0	1	2	2	1
Cinnarizine	0	0	1	0	2	3
Disopyramide	2	0	1	0	2	3
Thioridazine	3	0	1	3	2	0
Oxybutinine	3	0	1	0	2	3
Tolterodine	3	0	1	0	2	3
Promethazine	3	0	1	3	2	3
Amitriptyline	3	0	1	3	2	3
Doxepine	3	0	1	3	2	3
Nortriptyline	3	0	1	3	2	3

Gekleurde vakken: hoogste anticholinerge categorie voor die methode

SPC: *summary of product characteristics*

voordat ze gebruikt kunnen worden om de anticholinerge belasting te kwantificeren.

De methoden volgens Carnahan, de G-Standaard, Summers en het deskundigenpanel maken allemaal gebruik van gegevens uit de literatuur in combinatie met de klinische ervaring van deskundigen. De G-Standaard geeft alleen aan of een geneesmiddel wel of niet anticholinerg is, terwijl de andere drie methoden mogelijke, matige en sterke anticholinerge werking onderscheiden. De best bruikbare meetmethode om de anticholinerge belasting te kwantificeren is de methode volgens de G-Standaard, omdat deze methode voorzichtiger is in het aanmerken van anticholinerge (bij)werkingen dan de andere meetmethoden. Op deze manier worden alleen middelen die een substantiële bijdrage leveren aan de anticholinerge belasting, als risicomiddel bestempeld. Een ander voordeel van de G-Standaard is dat deze regelmatig geactualiseerd wordt. Nadeel van deze lijst is

dat alleen geneesmiddelen zijn opgenomen die in Nederland verkrijgbaar zijn. Internationaal gezien is de G-Standaard daarom minder bruikbaar.

Tussen anticholinerge belasting door medicatie en het optreden van een delier is geen verband gevonden. Ook is geen verband aantoonbaar wanneer dit wordt onderzocht met alleen de middelen in de hoogste anticholinerge categorie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat geen rekening wordt gehouden met de dosering en de duur van het geneesmiddelengebruik of met de mate van de te verwachten centrale effecten. Een andere verklaring is dat er meerdere risicofactoren zijn voor het optreden van een delier – zoals infectie, pijn en stress – waarvoor in deze studie niet gecorrigeerd kon worden. In onderzoeken waarin een verband is gevonden tussen anticholinerge activiteit in serum en het optreden van delier, is wel voor deze risicofactoren gecorrigeerd [12, 13].

Tabel 4

Verband tussen anticholinerge belasting en het optreden van delier

Methode	Anticholinerge belasting	Alle patiënten n = 397 (%)	Delier n = 68	Geen delier n = 329	OR (BI95)	Adjusted OR (BI95)
Carnahan	0	191 (48)	35	156	1	1
	≥1	206 (52)	33	173	0,85 (0,50-1,43)	0,65 (0,36-1,16)
Tune	0	265 (67)	45	220	1	1
	≥1	132 (33)	23	109	1,03 (0,59-1,79)	0,92 (0,50-1,68)
G-Standaard	0	362 (91)	58	304	1	1
	≥1	35 (9)	10	25	2,10 (0,96-4,60)	1,30 (0,54-3,15)
Summers	0	79 (20)	14	65	1	1
	≥1	318 (80)	54	264	0,95 (0,50-1,81)	0,79 (0,38-1,63)
Deskundigenpanel	0	170 (43)	26	144	1	1
	≥1	227 (57)	42	185	1,26 (0,74-2,15)	1,10 (0,61-1,98)
SPC-tekst	0	91 (23)	18	73	1	1
	≥1	306 (77)	50	256	0,79 (0,44-1,44)	0,74 (0,38-1,44)

OR: oddsratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; SPC: *summary of product characteristics*

In de onderzochte populatie speelt het geneesmiddelengebruik geen grote rol bij het ontstaan van een delier. Anticholinerge belasting is bij deze patiëntengroep wat betreft het risico op delier blijkbaar klinisch een minder relevant probleem. Er zijn relatief weinig geneesmiddelen met anticholinerge bijwerkingen gebruikt. Mogelijk speelt het gebruik van deze geneesmiddelen in een populatie met een hogere basale kwetsbaarheid, zoals een intensive-carepopulatie, wel een rol bij het ontwikkelen van een delier.

Samenvattend kan worden gesteld dat de zes meetmethoden onderling grote verschillen vertonen. De anticholinerge belasting is in de onderzochte patiëntengroep voor geen van de meetmethoden een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van een delier naast de al bestaande risicofactoren volgens Inouye. De G-Standaard is de best bruikbare methode om de anticholinerge belasting te kwantificeren, maar mag niet gebruikt worden als onafhankelijke risicofactor.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.H. Butterhoff-Terlingen. Dit onderzoek was mede mogelijk dankzij de deelname van M.C.H. Kerskes en C. van Rees aan het deskundigenpanel en de hulp van R. Vreeswijk bij het verzamelen van de gegevens.

LITERATUUR

1 Bogaards MJ, Kalisvaart CJ, Vreeswijk R, et al. Het ogenschijnlijke succes onderzocht. Medicamenteuze preventie van delier. *Pharm Weekbl* 2003;137:406-9.

- 2 Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1578-89.
- 3 Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:15-28.
- 4 Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099-105.
- 5 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.
- 6 Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:14-9.
- 7 Tune L, Carr S, Hoag E, et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
- 8 Summers WK. A clinical method of estimating risk factors of drug-induced delirium. *Life Sci* 1978;22:1511-6.
- 9 Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658-66.
- 10 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
- 11 Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. *JAMA* 1996;275:852-7.
- 12 Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31-41.
- 13 Mussi C, Ferrari R, Ascari S, et al. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:82-6.