

Tanja Wehran, geb. Mayer
Dr. sc. hum.

Identifikation und Analyse verschiedener Prädiktoren und Algorithmen zur Reduktion der patientenindividuellen anticholinergen Last

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter Emil Haefeli

Anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen können die Kognition eines Patienten erheblich beeinträchtigen, zu der Entwicklung einer Demenz beitragen und ein Delir auslösen. Außerdem sind sie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Daneben können ausgeprägte anticholinerge Symptome zu einem Therapieabbruch führen. Verschiedene Werkzeuge für die Einschätzung der anticholinergen Last eines Patienten stehen zwar zur Verfügung, konnten jedoch in bisherigen Interventionsstudien keine deutlichen Erfolge zeigen und finden in der Routineversorgung praktisch keine Anwendung. Bis jetzt war unklar, welche arzneimittel- bzw. patientenspezifischen Faktoren die Höhe der individuellen anticholinergen Last modulieren können; diese stellen jedoch die Voraussetzung für die Einschätzung der tatsächlich vorhandenen anticholinergen Last eines Patienten dar. Entsprechend wurden in dieser Dissertation insbesondere zwei Ziele verfolgt: die Untersuchung bisheriger Werkzeuge hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie damit verknüpfte Probleme bei ihrer praktischen Anwendung, und die Entwicklung neuer Werkzeuge, welche zuverlässiger anticholinerge Effekte erfassen können und dem behandelnden Arzt Möglichkeiten im Umgang mit anticholinerg belasteten Patienten aufzeigen.

Probleme im Umgang mit anticholinerg belasteten Patienten wurden in Form einer Querschnittsumfrage unter 42 Ärzten untersucht. Die Antworten zeigen, dass insbesondere das Erkennen von Anticholinergika für viele Ärzte ein Problem darstellt, was sich auch in dem Wunsch nach einem unterstützenden Werkzeug zur Identifikation von Wirkstoffen mit anticholinergen unerwünschten Arzneimittelwirkungen äußert (22 von 42 Ärzten).

Ein unterstützendes Werkzeug könnte auf dem Modell der anticholinergen Serumaktivität aufgebaut sein. In diesem Modell wird die anticholinerge Last eines Patienten anhand einer Blutprobe oder von in Serum gelösten Wirkstoffen in einem kompetitiven Verdrängungsassay bestimmt. Bei der Messung der anticholinergen Serumaktivität von sechs verschiedenen Wirkstoffen wurde gezeigt, dass die Wirkstoffkonzentration und Affinität zu Muskarinrezeptoren die Höhe der in vitro gemessenen anticholinergen Last maßgeblich bestimmen. Bei hohen Konzentrationen wurde für alle untersuchten Wirkstoffe ein Plateau in Bezug auf die muskarinerge Rezeptorbindung erreicht. Trotz steigender Konzentrationen wurde der maximale Effekt nicht überschritten, was verdeutlicht, dass die theoretisch berechnete anticholinerge Last eines Patienten vermutlich ebenfalls nicht unendlich steigen kann. Neben der Dosis kann die anticholinerge Serumaktivität durch synergistische und antagonistische Effekte, durch Metaboliten und sogar durch cholinerge Wirkstoffe erhöht bzw. abgeschwächt werden. Die untersuchten Faktoren sollten in einem Werkzeug zur Einschätzung bzw. Reduktion der anticholinergen Last berücksichtigt werden.

Ob und wie viele derartige Werkzeuge verfügbar sind, wurde in einer Übersichtsarbeit evaluiert, in der alle im Jahr 2015 verfügbaren Skalen und Formeln in der Datenbank PubMed identifiziert wurden. In 55 aus 465 Artikeln wurden 13 unterschiedliche Instrumente zur Berechnung der anticholinergen Last gefunden. Diese unterschieden sich bei der Wahl der Identifikations- (n = 8) und der Bewertungskriterien für die anticholinerge Aktivität (n = 2), sodass zwischen 17 und 154 Wirkstoffe mit Punkten zwischen 0,7 und 1470 in den jeweiligen Listen aufgeführt wurden (am häufigsten: 1-3 Punkte). Für nur 41 % der in den Artikeln untersuchten Endpunkte wurde eine signifikante Assoziation zu der berechneten anticholinergen Last festgestellt; neben dem Einsatz von unterschiedlichen Instrumenten möglicherweise auch aufgrund heterogener Studienpopulationen und Tests zur Bestimmung der Endpunkte. Dabei waren der Drug Burden Index und die Skala von Rudolph und Kollegen die Instrumente, für die am häufigsten eine Korrelation mit patientenbezogenen Endpunkten gefunden wurde. Die bis zu diesem Zeitpunkt umfassendste Übersicht und Bewertung von verfügbaren Skalen und Formeln zeigt, dass künftige Werkzeuge (auch) die eingenommene Dosierung (Drug Burden Index) und bekannte anticholinerge Effekte (Rudolph und Kollegen) berücksichtigen sollten.

Aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen und Tests zur Bestimmung der Endpunkte war die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Instrumenten gering, sodass im Folgeprojekt unter ca. 2800 geriatrischen Teilnehmern retrospektiv mit allen verfügbaren Instrumenten Patienten mit Anticholinergika identifiziert wurden (9-31 %) und die Korrelation zwischen der anticholinergen Last und dem Mini-Mental State Examination-Test, dem Barthel-Index, Stürzen sowie dem Gebrauch von Laxantien als Surrogatparameter für Obstipation untersucht wurde. Die Skala von Sittironnarit, welche insbesondere auf der anticholinergen Serumaktivität und Expertenmeinungen basiert, und der (dosisabhängige) Drug Burden Index waren die einzigen Instrumente, die zu allen Endpunkten einen signifikanten Zusammenhang in der multivariaten Analyse aufwiesen. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden erstmalig die zu diesem Zeitpunkt (Jahr 2016) publizierten Instrumente direkt miteinander verglichen. Die Analyse zeigt auch, dass Identifikationskriterien für anticholinerge Wirkstoffe bekannt sein sollten, um bestehende Anticholinergika-Listen erweitern bzw. anpassen zu können.

Basierend auf den untersuchten Prädiktoren und erfassten Problemstellungen in der Routine wurden Werkzeuge zur Identifikation von Anticholinergika (Anticholinergika-Liste), zur Messung von anticholinergen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Testbatterie) und zur Reduktion der anticholinergen Last (Algorithmen) entwickelt und in einer geriatrischen Kohorte pilotiert. Die tatsächliche Effektivität der Werkzeuge wird in zwei Folgeprojekten bei einer größeren, anticholinerg belasteten Population überprüft. Eine elektronische Implementierung der Anticholinergika-Liste und der Reduktionsstrategien ist ebenfalls in Planung, sodass diese künftig einer Vielzahl von Ärzten (und ggf. Apothekern) bei der Therapie von anticholinerg belasteten Patienten zur Verfügung stehen.