



Wat zijn de risico's en baten van deprescribing van acetylcholinesteraseremmers bij rusthuisbewoners met ernstige dementie?

Referentie

Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:699-707. DOI: 10.1111/jgs.16241

Duiding

Ariane Mouzon, pharmacien hospitalier
clinicien CHU UCL Namur (Site Godinne),
attachée au service de Pharmacie et de Gériatrie

We kwamen in Minerva reeds tot het besluit dat wegens het gebrek aan significante klinische werkzaamheid (1,2) en het risico van soms ernstige ongewenste effecten, waaronder syncope/valpartijen en bradycardie (3,4), het systematisch voorschrijven van acetylcholinesteraseremmers (AChI) bij dementie niet kan worden aanbevolen. Deprescribing van deze agentia werd daarentegen nooit onder de loep genomen. Een in 2015 gepubliceerde meta-analyse toonde dat deprescribing van AChI kan leiden tot verslechtering van de cognitie en tot neuropsychiatrische symptomen (5). Een retrospectieve studie uit 2020 wees echter uit dat deprescribing in het rusthuis geen aanleiding gaf tot verslechtering van agressief gedrag noch tot een toename van het voorschrijven van antipsychotica als gevolg van deze deprescribing (6). Uit een RCT van 2016 blijkt dat deprescribing relatief veilig is en goed wordt getolereerd door de meeste geïnstitutionaliseerde patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer. Het optreden van hallucinaties en wanen bij het stoppen van AChI was een voorspeller van klinische verslechtering en noopt dus tot grotere voorzichtigheid (7). De Australische praktijkrichtlijnen over deprescribing nuanceren dit punt dan weer door te stellen dat er risico's verbonden zijn aan zowel het verderzetten als het stopzetten van AChI (8). De auteurs van onderhavige studie beoordelen de impact van deprescribing van acetylcholinesteraseremmers bij rusthuispatiënten met ernstige dementie op het optreden van majeure klinische gebeurtenissen (ziekenhuisopname, bezoek aan spoeddienst, mortaliteit) en op het percentage ziekenhuisopnames of bezoeken aan spoeddiensten voor valpartijen of breuken (9).

Deze studie is een retrospectieve longitudinale analyse van gegevens van de Amerikaanse ziekteverzekeraar, Medicare. De gegevens zijn afkomstig van een willekeurige steekproef van 1 miljoen zorgontvangers die in 2015 permanent bij Medicare waren ingeschreven, 65 jaar en ouder waren en de diagnose van dementie hadden gekregen vóór 2016. Bij opname en vervolgens minstens om de 90 dagen beoordeelde men de gezondheid van de bewoners van de medische centra aan de hand van een evaluatietool. Deze tool werd gebruikt als de belangrijkste bron van variabelen: comorbiditeiten, zorggebruik in het ziekenhuis en ambulant en datum van overlijden werden ermee geëxploreerd. Daarnaast werden ook de volledige gegevens verzameld met betrekking tot de afgeleverde voorschriften, hetzij in het ziekenhuis, hetzij ambulant. Er werden voor deprescribing intention-to-treatanalyses uitgevoerd. De uiteindelijk bestudeerde cohort omvatte 37 106 patiënten met ernstige dementie die acetylcholinesteraseremmers kregen en opgenomen waren in een (niet nader bepaald) rusthuis. De eindpunten werden voor eenzelfde patiënt op verschillende tijdstippen van de studie geëvalueerd, met name telkens wanneer de gezondheid van de bewoners werd beoordeeld.

De geïncludeerde populatie bestond voornamelijk uit blanke patiënten (78,7%), vrouwen (75,5%) en patiënten van 80 jaar of ouder (77,4%).

De resultaten tonen dat de patiëntenpopulaties vergelijkbaar waren op het vlak van de door de auteurs gekozen demografische, klinische en omgevingsvariabelen, behalve voor hospitalisaties in de 90 dagen voorafgaand aan de studie (in het nadeel van de deprescribing-groep), voor inname van memantine (minder in de deprescribing-groep) of voor het totale aantal geneesmiddelen (lager in de deprescribing-groep). Nochtans zijn er een reeks variabelen die eventueel kunnen worden beschouwd als confounders voor de eindpunten (Frax-score, Timed up en Go-score, Tinetti-score, aanwezigheid van orthostatische hypotensie, enzovoort).

Deprescribing van acetylcholinesteraseremmers was geassocieerd met een hogere kans op negatieve gebeurtenissen door alle oorzaken in de niet-gepoolde modellen (odds ratio (OR) van 1,17 met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 1,11 tot 1,23; $p < 0,01$), maar niet in de volledig gepoolde modellen (gepooled OR (aOR) van 1,00 met 95% BI van 0,94 tot 1,06; $p = 0,94$). Deprescribing was daarentegen geassocieerd met een verminderde kans op valpartijen of

ernstige breuken in de niet-gepoolde modellen (OR 0,59 met 95% BI van 0,52 tot 0,66; $p < 0,001$) en die kans bleef significant in de gepoolde modellen (aOR 0,64 met 95% BI van 0,56 tot 0,73; $p < 0,001$).

De auteurs voerden eveneens een per-protocolanalyse uit zonder dat de resultaten wijzigden. Een gestratificeerde analyse voor de aan- of afwezigheid van memantine in de behandeling van de patiënt veranderde evenmin de conclusies van de studie. De retrospectieve opzet van de analyse beperkt per definitie de interpretatie van de resultaten. We hebben geen details over de specifieke kenmerken van de patiënten bij wie de behandeling werd stopgezet ten opzichte van de patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet. We hebben evenmin informatie over de manier waarop de deprescribing gebeurde: verliep dat geleidelijk, was er overleg met de patiënt/familie, traden er op korte termijn ongewenste effecten op? De auteurs zeggen zelf dat de waargenomen afname van de valpartijen/breuken niet volledig toe te schrijven is aan een afname van de bijwerkingen van AChI's door deprescribing.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpractinet beveelt aan om de medicamenteuze behandeling voor geheugenstoornissen te onderbreken als deze niet adequaat kan worden gemonitord, als ernstige onomkeerbare ongewenste effecten worden waargenomen ondanks de wijziging van medicatie, als de toestand van de patiënt snel verslechtert met elke geneesmiddelenklasse, met combinatiemedicatie of als de medicamenteuze behandeling niet als gunstig wordt beoordeeld op het vlak van functionele capaciteit of gedragsymptomen bij ernstige dementie (10). De Australische richtlijnen voor de klinische praktijk met betrekking tot deprescribing wijzen op het feit dat zowel het verder geven als het stoppen van acetylcholinesteraseremmers risico's met zich meebrengen (8).

Besluit

De methodologische kwaliteit van deze retrospectieve analyse van medische gegevens van meer dan 37 000 rusthuisbewoners is goed, ondanks de beperkingen die inherent zijn aan dit type studie. Deze studie toont dat deprescribing van acetylcholinesteraseremmers (AChI) niet geassocieerd is met een significante toename van de kans op negatieve events door alle oorzaken, maar wel met een verminderde kans op hospitalisatie voor ernstige valpartijen en breuken bij oudere rusthuisbewoners met ernstige dementie. De aanwezigheid van belangrijke confounders en het gebrek aan precisie met betrekking tot de methode van deprescribing belemmeren echter sterk de interpretatie van de studie. Een prospectieve RCT is onontbeerlijk om methodologische bias te beperken.

Referenties

1. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
2. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
3. Michiels B. Belangrijke ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren. *Minerva* 2010;9(6):72.
4. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.43
5. O'Regan J, Lanctôt KL, Mazereeuw G, Herrmann N. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1424-e1431. DOI: 10.4088/JCP.14r09237
6. Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Impact of deprescribing AChEIs on aggressive behaviors and antipsychotic prescribing. *Alzheimers Dement* 2020;16:630-640. DOI: 10.1002/alz.12054
7. Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M, et al. A randomized placebo-controlled discontinuation study of cholinesterase inhibitors in institutionalized patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:142-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.08.019
8. Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. The University of Sidney 2018.
9. Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:699-707. DOI: 10.1111/jgs.16241
10. Behandeling van een patiënt met geheugenstoornissen. Ebpractinet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update: 8/05/2017. Laatste contextnazicht: 15/04/2019.