

Probleme mit Medikamenten im Zusammenhang mit einem Spitalaufenthalt

Wenn Medikamente zu Vergesslichkeit führen...

Monika Lutters

Patienten, die eine Behandlung im Spital benötigen, werden von verschiedenen Fachpersonen medikamentös betreut. Arzneimittel werden sowohl vom Hausarzt als auch vom Spitalarzt verordnet, abgegeben werden sie von der Offizin und der Spitalapotheke, verabreicht werden sie von Pflegepersonen oder von den Patienten selbständig eingenommen. Dabei ergeben sich zahlreiche Schnittstellen, die Ursache vielfältiger Fehler sein können.

Fall

- Eine 66-jährige Dame beklagte sich über zunehmende Vergesslichkeit.
- Diagnosen: Essentieller Tremor, Angsterkrankung, Stressinkontinenz.
- Abklärungen: MMS (Mini Mental State) = 30 (von max. 30 Punkten), eingeschränktes verzögertes Erinnerungsvermögen, sonstige kognitive Funktionen unauffällig.

Medikamente

Datum: 10. 10. 2013

Frau D. B., Jahrgang 1950

Efexor ER® (Venlafaxin) 1 × 150 mg
 Detrusitol® (Tolterodin) 1 × 4 mg
 (seit 3 Monaten)
 Inderal® (Propranolol) 3 × 10 mg
 VI-DE 3® Tropfen 1 × 10 Tropfen

Detrusitol wurde gestoppt. Bei der Folgeuntersuchung nach einem Monat waren alle Tests wieder normal.

Kommentar

Patienten mit einer Demenz leiden häufig an einer Urininkontinenz. Die Behandlung mit Anticholinergika kann jedoch die Kognition verschlechtern. Auch bei gesunden älteren Patienten können Anticholinergika kognitive Defizite hervorrufen, die als «mild cognitive impairment» beschrieben werden. In einer französischen Studie wurde bei 83% der Patienten mit einem Anticholinergikum diese Diagnose gestellt, im Vergleich zu 35% bei den «Non-users». [1] In einer grossen systematischen Übersichtsarbeit von Campbell et al. wurde in 25 von 27 Studien ein Zusammenhang zwischen anti-

cholinergischer Aktivität und kognitiver Verschlechterung festgestellt. [2]

Wichtige Voraussetzung für diese Nebenwirkungen ist die Fähigkeit des Wirkstoffs, die Bluthirnschranke zu durchdringen. Auch eine nicht selektive Rezeptorwirkung (M1- und M3-Rezeptoren) erhöht das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen. Während der M1-Rezeptor v.a. für die Kognition von Bedeutung ist, ist der M3-Rezeptor für die Kontraktion des Detrusors in der Blase verantwortlich.

Die Eigenschaften der bei Urininkontinenz zugelassenen Anticholinergika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Trospium passiert als quartäres Amin die Bluthirnschranke am wenigsten. Trotz hoher M1-Bindung ist Trospium daher für Patienten mit Demenz besonders geeignet. Es wird als Therapiealternative zu

den anderen Spasmolytika auf der Priskusliste empfohlen. [5]

Oxybutinin, insbesondere in kurz wirksamer Form, ist wegen der hohen Lipophilie am wenigsten empfehlenswert. Dies belegen auch viele Studien und Fallberichte. [2] Retardierte Präparate werden im Allgemeinen besser vertragen als nicht retardierte, da Wirkstoffspitzen vermieden werden.

Tolterodin, das im oben genannten Fall verschrieben wurde, sollte aufgrund seiner niedrigen Lipophilie kaum kognitive Defizite verursachen. Die Patientin könnte allerdings zu den 7–10% der Bevölkerung gehören, die zu wenig CYP2D6 besitzen (so genannte «Poor metabolizer»). Dadurch ist mehr lipophile Ausgangssubstanz vorhanden, die die Bluthirnschranke eher durchdringt.

Zu den Anticholinergika gehören nicht nur die Präparate, die bei Urininkontinenz eingesetzt werden, sondern eine Vielzahl anderer Medikamente. Neben den bekannten Stoffen, wie Atropinderivaten und trizyklischen Antidepressiva, haben auch Antihistaminika, atypi-

Tabelle 1. Eigenschaften von Anticholinergika mit der Indikation hyperaktive Blase [3, 4]

Wirkstoff	Präparat(e)	Molekulargewicht ^o	Lipophilie	pKi für M1	pKi für M3	CYP450 Metabolisierung
Oxybutynin (Desethyl-oxybutynin)	Ditropan®, Lyrinel OROS®, Kentera® Matrixpfl.	357	hoch	9.9 (6.0)	12.3 (5.5)	CYP2D6 CYP3A4 Induktor CYP2D6
Darifenacin	Emselex®	427	mittel	8.2	9.2	CYP2D6 CYP3A4 Inhibitor CYP2D6
Solifenacin	Vesicare®	363	niedrig-mittel	7.6	8.0	CYP3A4
Tolterodin	Detrusitol®	326	niedrig-mittel	8.5	7.9	CYP2D6 CYP3A4
Fesoterodin	Toviaz®	412	niedrig-mittel	6.2	<6.0	CYP2D6 CYP3A4
5-HMT*		341	niedrig-mittel	8.7	8.2	
Trospium	Spasmo-Urgenin®	392	sehr niedrig	9.1	9.3	Nicht relevant

* aktiver Metabolit von Tolterodin und Fesoterodin.

^o Moleküle >400 Dalton passieren die Bluthirnschranke schlecht.

6 sche Neuroleptika und Antiepileptika (z.B. Carbamazepin) eine ausgeprägte anticholinerge Wirkung. Eine vollständige Liste mit Alternativ-Vorschlägen finden Sie unter http://www.indydiscovery-network.org/resources/antichol_burden_scale.pdf.

Bei Patienten, die mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt werden, müssen Anticholinergika besonders vorsichtig eingesetzt werden, da Anticholinergika antagonistisch zu den Antidementiva wirken (Hemmung der Wirkung von Acetylcholin). Dadurch kann sich trotz antidementiver Therapie die Demenz verschlechtern.

Urologische Anticholinergika werden vor allem zur Behandlung der Dranginkontinenz eingesetzt. Diese soll besser auf Anticholinergika ansprechen als eine Belastungs- oder Überlaufinkontinenz. [6]

Der therapeutische Nutzen ist jedoch aufgrund widersprüchlicher Studien fraglich. Eine Metaanalyse von 42 Studien zeigte zwar eine verminderte Miktionsfrequenz im Vergleich zu Placebo, aber nur eine geringe Verbesserung der Lebensqualität. Da Anticholinergika viele andere, für ältere Patienten unangenehme Nebenwirkungen (wie Mundtrockenheit und Sehstörungen) besitzen, sollten diese generell mit Zurückhaltung eingesetzt werden.

Wenn möglich sollten bei überaktiver Blase mit Urininkontinenz nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. ■

Korrespondenzadresse

Dr. Monika Lutters
Kantonsspital Baden, Spitalapotheke
5404 Baden
E-Mail: monika.lutters@ksb.ch

Literatur

- [1] Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455-9
- [2] Campbell N, Boustani M, Limbil, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 225-33
- [3] Wagg A. The cognitive Burden of Anticholinergics in the Elderly – Implications for the Treatment of Overactive Bladder. *European Urological Review* 2012; 7(1): 42-9
- [4] Petri H. Das Interaktionspotential der urologischen Spasmolytika. *Krankenhauspharmazie* 2013; 34(7): 367–70
- [5] priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf
- [6] <http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=029411/407817&art=Gruppe&nummer=Anticholinergika&ord=uaw>

Problèmes médicamenteux à la suite d'une hospitalisation

Lorsque les médicaments provoquent des trous de mémoire

Monika Lutters

Les patients qui sont hospitalisés sont souvent déjà traités en ambulatoire et reçoivent en général un nouveau traitement de la part de l'équipe médicale de l'hôpital. Des médicaments leur sont donc remis tour à tour par la pharmacie d'officine, celle de l'hôpital puis administrés par le personnel soignant ou pris de manière indépendante par les patients. Ces nombreuses interfaces augmentent le risque d'erreur.

Le Cas

- Une dame de 66 ans se plaint d'avoir de plus en plus des trous de mémoire.
- Diagnostic: tremblement essentiel, troubles anxieux, incontinence de stress.
- Tests: MMS (Mini Mental State) = 30 (sur un maximum de 30 points), capacité mnésique limitée, autres fonctions cognitives sans remarque particulière.

Médicaments

Date: 10.10.2013	
Madame D.B., année de naissance 1950	
Efexor ER® (venlafaxine)	1 × 150 mg
Detrusitol® (toltérodine)	1 × 4 mg (depuis 3 mois)
Inderal® (propranolol)	3 × 10 mg
VI-DE 3° gouttes	1 × 10 gouttes

La prise du Detrusitol® a été stoppée. Tous les tests sont revenus à la normale lors de la consultation de contrôle qui a eu lieu un mois plus tard.

Commentaire

Les patients atteints de démence souffrent aussi souvent d'incontinence urinaire. Un traitement anticholinergique peut cepen-

dant encore aggraver la situation cognitive. Chez les patients âgés en bonne santé, les anticholinergiques peuvent provoquer des déficits cognitifs décrits comme «mild cognitive impairment». Dans une étude française, ce diagnostic a été posé chez 83% des patients sous anticholinergique, contre 35% des non-utilisateurs. [1] Dans une importante revue systématique de Campbell et al., 25 études sur 27 ont vu un lien entre une activité anticholinergique et l'aggravation de l'état cognitif. [2]

La capacité de la substance à pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique est une condition importante pour que ces effets secondaires apparaissent. Une action non sélective sur les récepteurs (M1 et M3) augmente aussi le risque d'atteintes au niveau cognitif. Alors que les récepteurs M1 jouent un rôle important dans la cognition, les récepteurs M3 sont responsables de la contraction du muscle detrusor de la vessie. Les caractéristiques des anticholinergiques autorisés pour l'incontinence urinaire sont précisées dans le tableau 1.

Le tropisium, de la famille des amines quaternaires, est l'anticholinergique qui traverse le moins bien la barrière hémato-

encéphalique. Malgré son affinité élevée pour les récepteurs M1, il est particulièrement indiqué pour les patients atteints de démence. Il est recommandé comme traitement alternatif à la place des autres spasmolytiques de la liste de Priscus. [5]

Du fait de sa lipophilie élevée, l'oxybutynine est la moins recommandée, particulièrement sa forme à action de courte durée, ce qui a été prouvé par de nombreuses études et rapports de cas. [2] Les préparations retard sont généralement mieux supportées, car il n'y a pas de pics de substance active.

La toltérodine, qui a été prescrite dans le cas ci-dessus, ne devrait pas être à l'origine des déficits cognitifs en raison de sa faible lipophilie. La patiente pourrait cependant faire partie des 7 à 10% de la population n'ayant pas assez de CYP2D6 (appelés métaboliseurs lents ou «poor metabolizer»). Conséquence: cette substance parvient tout de même à traverser la barrière hémato-encéphalique.

Les anticholinergiques ne sont pas seulement utilisés contre l'incontinence urinaire. À côté des substances bien connues comme les dérivés de l'atropine et les antidépresseurs tricycliques, il y a aussi des antihistaminiques, des neuroleptiques atypiques et des antiépileptiques (p.ex. la carbamazépine) qui ont une activité anticholinergique marquée. Une liste complète

contenant également des propositions de médication alternative se trouve à l'adresse www.indydiscoverynetwork.org/resources/antichol_burden_scale.pdf.

Les anticholinergiques ne doivent être administrés qu'avec la plus grande prudence aux patients sous traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase car ils antagonisent les effets des médicaments utilisés contre la démence. La démence peut donc s'aggraver, en dépit du traitement entrepris.

Les anticholinergiques urologiques sont surtout utilisés pour traiter l'incontinence d'urgence, qui répondent mieux que pour les incontinenances d'effort ou par regorgement. [6] Le bénéfice thérapeutique est cependant remis en question à cause de résultats d'études contradictoires. Une méta-analyse portant sur 42 études a effectivement montré une baisse de la fréquence des mictions versus placebo, pour une faible amélioration de la qualité de vie. [2] La sécheresse buccale ou les troubles de la vision font partie des nombreux effets secondaires, désagréables pour les patients âgés, chez qui les anticholinergiques ne devraient être utilisés qu'avec retenue. Dans la mesure du possible, il faudrait donc envisager des méthodes non médicamenteuses pour traiter les cas de vessie hyperactive avec incontinence urinaire. ■

Adresse de correspondance

D^r Monika Lutters
Hôpital cantonal de Baden
Spitalapotheke
5404 Baden
E-Mail: monika.lutters@ksb.ch

Références

- [1] Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455-9
- [2] Campbell N, Boustani M, Limbil, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 225-33
- [3] Wagg A. The cognitive Burden of Anticholinergics in the Elderly – Implications for the Treatment of Overactive Bladder. *European Urological Review* 2012; 7(1): 42-9
- [4] Petri H. Das Interaktionspotential der urologischen Spasmolytika. *Krankenhauspharmazie* 2013; 34(7): 367-370
- [5] priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf
- [6] <http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=029411/407817&art=Gruppe&nummer=Anticholinergika&ord=uaw>

Tableau 1. Caractéristiques des anticholinergiques indiqués pour le traitement de la vessie hyperactive [3, 4]

Principe actif	Préparations	Poids moléculaire ^o	Lipophilie	pKi récepteur M1	pKi récepteur M3	Métabolisme du CYP450
Oxybutynine (Déséthyl-oxybutynine)	Ditropan [®] , Lyrinel Oros [®] , Kentera [®] patch mat	357	élevée	9,9 (6,0)	12,3 (5,5)	CYP2D6 CYP3A4 Inducteur CYP2D6
Darifénacine	Emselex [®]	427	moyenne	8,2	9,2	CYP2D6 CYP3A4 Inhibiteur CYP2D6
Solifénacine	Vesicare [®]	363	basse à moyenne	7,6	8,0	CYP3A4
Toltérodine	Détrusitol [®]	326	basse à moyenne	8,5	7,9	CYP2D6 CYP3A4
Fésotérodine	Toviaz [®]	412	basse à moyenne	6,2	<6,0	CYP2D6 CYP3A4
5-HMT*		341	basse à moyenne	8,7	8,2	
Tropium	Spasmo-Urgénine [®]	392	très basse	9,1	9,3	Insignifiant

* Métabolite actif de la toltérodine et de la fésotérodine.

^o Les molécules de poids moléculaire >400 daltons franchissent difficilement la barrière hématoencéphalique.