

Multimedikation – ein vernachlässigtes Problem in der Inkontinenzbehandlung?

Andreas Wiedemann und Ingo Füsgen, Witten

Foto: Michael Kempf – Fotolia.com

Die medikamentöse Therapie der Harninkontinenz scheint auf den ersten Blick einfach und übersichtlich. Es zeigt sich jedoch immer dringender, dass die Zusammenhänge zwischen Ko-Medikation und Harninkontinenz bislang weitgehend unbekannt sind und aufgearbeitet werden müssen.

Mit einer Prävalenz von rund 40% aller über 70-Jährigen auch in Deutschland [18] und einem Anteil von 35% aller im Krankenhaus Behandelten und von 85% aller Pflegeheimbewohner [12] stellt die Harninkontinenz mit ihren Folgeproblemen Sturzneigung [2], Depression [20], sozialer Rückzug [19], Hautinfektionen [6], Harnwegsinfekten [14] und sogar Letalität [3] für viele Fachdisziplinen eine gemeinsame Schnittmenge dar, die Urologie, Gynäkologie, Geriatrie, Gastroenterologie, Neurologie, Psychiatrie und auch die Pflege und Physiotherapie betrifft.

Als altersabhängige Erkrankung ist die Harninkontinenz ein Teil der Multimorbidität, die über Verluste von Funktionsreserven und Selbstständigkeit auf somatischer, sozialer und psychischer Ebene die „Gebrechlichkeit“ ausmacht, die

sich häufig im letzten Lebensabschnitt eines Patienten einstellt. Diese Gebrechlichkeit oder „frailty“ wird durch die vier geriatrischen „I“s“ definiert: Immobilität, Irritabilität (Verwirrtheit, Demenz), Instabilität (Sturzneigung) und die Inkontinenz. Ein 5. Geriatrisches

„I“ wird in letzter Zeit ergänzt und lenkt den Blick selbstkritisch auf die hier in der Medizin Handelnden zurück: die iatrogene Schädigung. Gemeint ist hier die auf einer hohen Anzahl von Organdiagnosen im Alter beruhende Multimedikation.

So nehmen 55% der über 85-Jährigen mehr als vier Medikamente ein [7]. Doch bereits bei der Einnahme von vier Medikamenten liegt die Zahl der tatsächlichen Interaktionen bei 30%, bei der Einnahme von sechs Medikamenten bei 70% [5]. Bei der Durchsicht der Medikation von 127 Heimbewohnern wurden unter Zugrundelegung der sog. Be-

ers-Kriterien [8] fast 800 arzneimittelbezogene Probleme gesichtet [9] – als Konsequenz dieser iatrogenen Schädigung fielen 83 Krankenhaustage, 17 Rettungsdiensttransporte und 2.200 zusätzliche Pflegestunden an.

Inkontinenz und Ko-Medikation

Vor diesem Hintergrund gilt es, die Zusammenhänge zwischen der Ko-Medikation und einer Harninkontinenz, die bisher noch weitgehend unbekannt sind, aufzuarbeiten und über die medizinischen Disziplinen hinaus transparent zu machen. Eine Fülle von Medikamenten mit Indikationen fern des Harntraktes nimmt Einfluss auf die Kontinenzlage mit einer Reduktion der Detrusorkontraktilität (z.B. NSAR, Morphine), einer Relaxation des Beckenbodens (z.B. Benzodiazepine) oder einer Stimulation des Detrusors (z.B. Gaba-Analoga). Gerade in Kombination mit altersphysiologischen Umbauvorgängen des Detrusors wie einer reduzierten De-

Eine Fülle von Medikamenten mit Indikationen fern des Harntraktes nimmt Einfluss auf die Kontinenzlage

trusor-Kontraktilität oder einem erniedrigten Sphinkter-Verschlussdruck kann eine derartige primär unabhängige Medikation eine Harninkontinenz fördern oder auslösen (Tab.).

Sonderfall Antidementiva

Gerade auch die neue Substanzgruppe der Antidementiva Donezepil, Rivastigmin und Galantamin, die als Cholinesterasehemmer die Konzentration von Acetylcholin am synaptischen Spalt durch eine Inaktivierung des Abbauenzym hemmen, führt zu einer Detrusoraktivierung [11, 16] (Abb. 1). Dies erscheint umso ungünstiger, da bereits die Grunderkrankung einer Demenz zu einer überaktiven Blase führen kann. Wie sich also die Koinzidenz einer derart pharmakologisch behandelten Demenz mit der überaktiven Blase und deren Behandelbarkeit mit Anticholinergika, die die Effekte der Cholinesterasehemmer antagonisieren, verhält, ist weitgehend unbekannt.

Interaktionen von Begleitmedikamenten und Anticholinergika

Andere Interaktionsmöglichkeiten gibt es auf dem Boden des Arzneimittelabbaus. So unterliegen alle „urologischen“ Anticholinergika aus der Reihe der tertiären Amine (Darifenacin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin und Tolterodin) dem Abbau über Zytochrome. Diese mischfunktionellen Oxidasen unterliegen jedoch einer außerordentlichen genetischen und Geschlechter-Variabilität. So besitzt

	Stimulation der Blase	Hemmung der Blase	Belastungs-Inkontinenz	undefiniert
Alpha-1-Blocker	+	+		
ACE-Hemmer	+		+	
Anticholinergika		+		
Benzodiazepine		+		+
Calcium-Kanal-Blocker	+			
GABA-Analoga	+			
Lithium	+			
MAO-Hemmer	+	+		
Neuroleptika	+	+		
NSAR	+	+		
Dopamin-Reuptake-Hemmer		+		
Opioide		+		+
SSRI	+	+		
Sympathomimetika	+			+
Antidementiva	+			

Tab.: Substanzgruppen mit (versteckter) Wirkung auf den unteren Harntrakt

das Zytochrom P450 3A4 bei Frauen eine um 20% höhere Aktivität, das Zytochrom 2D6 ist bei Männern um den Faktor 2-3 stoffwechselaktiver. 10% der Europäer sind sog. „ultraschnelle Metabolisierer“, d.h. ihre vermehrte Enzymaktivität führt zu einem vermehrten Abbau der Zytochrom-Substrate, so dass die Serumspiegel der genannten tertiären Amine niedriger liegen als bei dem Rest der Bevölkerung [13]. Eine Fülle von Medikamenten aus der Ko-Medikation wie H₂-Blocker, Gyrasehemmer mit den gerade in der Urologie häufig verwendeten Substanzen Ciprofloxacin und Norfloxacin, Sartane, Calciumantagonisten und andere induzieren oder hemmen die Zytochromaktivität. Dies wäre bei der Ver-

ordnungspraxis von Anticholinergika aus der Gruppe der tertiären Amine zu berücksichtigen.

Die anticholinerge Last

Liquorgängige, tertiäre Anticholinergika sind mit ZNS-Nebenwirkungen behaftet. Diese in klinischen Tests nachweisbaren Effekte sind vermutlich nur deshalb scheinbar selten, weil sie subklinisch ablaufen. Problematisch ist die Summation anticholinergischer Einflüsse, die „anticholinerge Last“ bei der Kognition. So wissen wir heute, dass rund ein Drittel von Altenheimbewohnern 2, 5% sogar fünf anticholinerg wirkende Substanzen einnehmen [1]. Dazu gehören nicht nur die klassischen Anticholinergika oder Psychopharmaka wie z.B. Antidepressiva mit bekannter anticholinergischer Begleitwirkung, sondern auch primär unverdächtige Substanzen wie Cimethidin, Theophyllin, Furosemid oder Prednisolon, die im Radio-Liganden-Assay in der Lage sind, muskarinerge zerebrale Rezeptoren zu besetzen und – ausgedrückt in Atropin-Äquivalenten – teilweise so stark anticholinerg wie Atropin sind [4, 15, 10]. In der Summation kann dann eine „anticholinerge Intoxikation“ ablaufen, die zu kognitiven Defiziten, deliranten Zuständen, Konzentrationsstörungen und Schlafstörungen führen können (Abb. 2). Auch diese Kon-

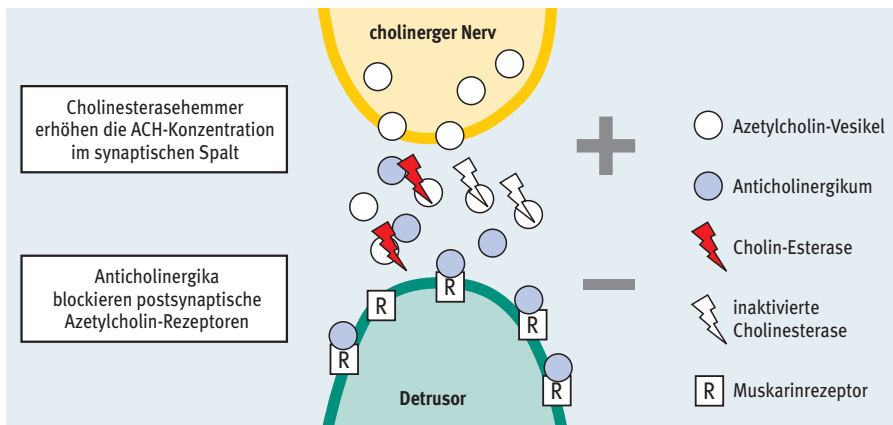


Abb. 1: Wirkweise von Cholinesterasehemmern (parasymphomimetisch) und Anticholinergika (parasympholytisch)

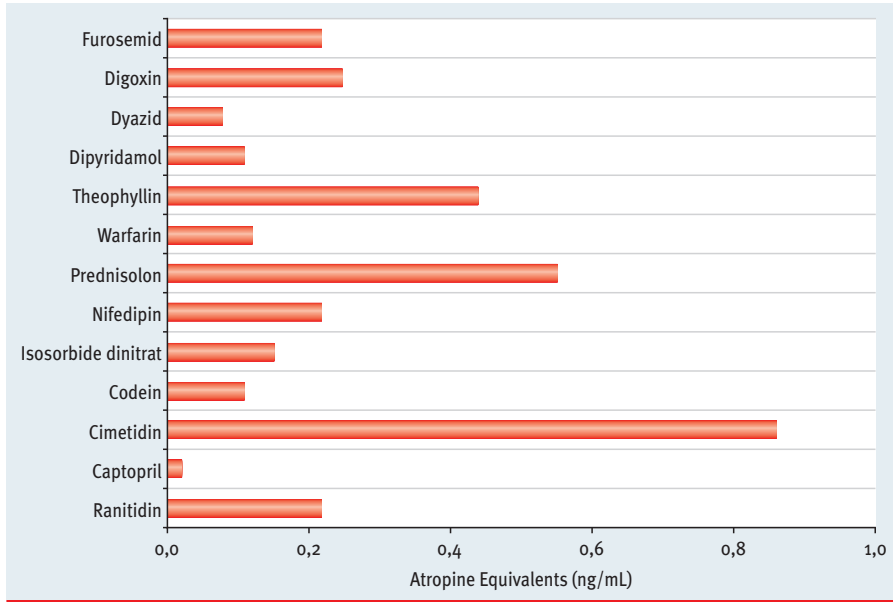


Abb. 2: Serum-anticholinerge Aktivität im Radio-Rezeptor-Assay [17]

stellation sollte Einzug in die Verordnungspraxis halten.

Behandlung durch verschiedene Fachgruppen

Die alterstypische Multimorbidität bringt es mit sich, dass heute viele Patienten nicht nur vom Hausarzt, sondern auch vom Urologen oder Gynäkologen, Schmerztherapeuten, Orthopäden, oder und anderen behandelt werden. Ein Problem ist dabei die Koordination und Absprache der medikamentösen Therapie. Dieser zeitaufwändige Prozess erfordert eine medizinsparten- und berufsgruppenübergreifende Kommunikation, die besonders in einem auf Effizienz ausgelegten Medizinbetrieb mit fehlender Finanzierung an dieser Stelle schwer zu realisieren ist. Übertragungsfehler, Probleme bei der Überleitung vom Krankenhaus in ein Pflegeheim, banale logistische Schwierigkeiten, Medikamente ohne Verordnungspause am Wochenende oder Mittwochnachmittag zu erhalten, führen zu Medikationslücken, zu Doppelverordnungen, Interaktionen oder problematischer Arzneimittelwahl. Auch wenn die „Gesundheitskarte“ viele politische und rechtliche Probleme aufwirft – in diesem Kontext ist der Versuch, die Medikation eines Patienten an einer Stelle zusammenzuführen – eventuell mit Da-

ten aus Arzneimitteldatenbanken zu Arzneimittelwechselwirkungen abgeglichen sicherlich ein notwendiger Weg, die genannten Probleme zu reduzieren.

Die medikamentöse Therapie der Harninkontinenz scheint vordergründig mit einer Hand voll Anticholinergika, einer zugelassenen Substanz für die Behandlung der weiblichen Belastungsinkontinenz, einigen wenigen Parasympathomimetika zur Detrusorstimulation und einigen wenigen Muskelrelaxantien für die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie primär übersichtlich. Die Einflüsse der Inkontinenz-unabhängigen Ko-Medikation auf eine Harninkontinenz, verschrieben durch mehrere, die Therapie des Kollegen nicht kennenden Ärzte und spezielle Arzneimittelprobleme wie z.B. die Interaktionen auf Cytochrom-Ebene oder die anticholinerge Last machen jedoch deutlich, dass das Thema in Wahrheit hochkomplex ist. Hier gilt es, in unseren Beckenbodenkonferenzen, Tagungen und Kongressen eventuelle Defizite aufzuarbeiten und das Thema in Leitlinien zu berücksichtigen.

Literatur

- Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983; 38 (1): 31-35.
- Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48 (7): 721-725.

- Campbell AJ, Diep C, Reinken J, McCosh L. Factors predicting mortality in a total population sample of the elderly. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39 (4): 337-342.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2006; 88 (1-3): 63-72.
- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48 (2): 133-143.
- Diokno AC, Brock BM, Herzog AR, Bromberg J. Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. *Urology* 1990; 36 (2): 129-138.
- Dusing R. [Strategies to improve adherence with antihypertensive treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 (46): 2455-2457.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163 (22): 2716-2724.
- Hanke F. Arzneimittelbezogene Probleme bei 127 Heimbewohnern. *Basic Clin Pharmacol Tox* 101, 192-197. 1-1-2007. Ref Type: Report
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167 (8): 781-787.
- Noyan MA, Elbi H, Aksu H. Donepezil for anticholinergic drug intoxication: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27 (5): 885-887.
- Pfisterer MH, Muller E, Oster P, Muller M. [Situation of nursing home residents with continence problems: a study in two German nursing homes]. *Z Gerontol Geriatr* 2008; 41 (5): 408-414.
- Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular disease in postmenopausal women. *Climacteric* 2003; 6 Suppl 3: 13-20.
- Richardson JP, Hricak L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. *Arch Fam Med* 1995; 4 (9): 785-789.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168 (5): 508-513.
- Shepherd G, Klein-Schwartz W, Edwards R. Donepezil overdose: a tenfold dosing error. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (7-8): 812-815.
- Tune LE, Bylsma FW, Hilt DC. Anticholinergic delirium caused by topical homatropine ophthalmologic solution: confirmation by anticholinergic radioreceptor assay in two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4 (2): 195-197.
- Welz-Barth A, Wiedemann A, Wohltmann D, Füsigen I. Tabu-Erkrankung Harninkontinenz – auch in der urologischen Praxis? *Urologe B* 3 (2001): 299-302. 2001. Ref Type: Report
- Yarnell JW, St Leger AS. The prevalence, severity and factors associated with urinary incontinence in a random sample of the elderly. *Age Ageing* 1979; 8 (2): 81-85.
- Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *J Urol* 1999; 162 (1): 82-84.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Wiedemann,
Chefarzt der Urologischen Klinik,
Lehrstuhl für Geriatrie, Universität
Witten/Herdecke,
Ev. Krankenhaus Witten im
Diakoniewerk Ruhr gGmbH,
Pferdebachstr. 27, 58455 Witten