

Gleichgewichtsprobleme in der Rehabilitation – ein interaktiver und komplexer Fall

Christopher Müssig^a, Markus Messerli^{a,b}

^a Reha Rheinfelden

^b Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

Fallbeschreibung

Wir berichten über eine 54-jährige Patientin mit primär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 7,0) seit acht Jahren sowie symptomatischer Epilepsie und Konversionsstörung als relevante Nebendiagnosen. In den neun Monaten vor der Hospitalisation war es zu einer schleichenden Verschlechterung mit zunehmender Dysphagie, konsekutiver PEG-Sonden-Einlage (PEG: perkutane endoskopische Gastrostomie) und enteraler Ernährung gekommen. Funktionell hatte sich vor allem die dominante rechte Hand der Patientin weiter verschlechtert, so dass nach Verlust der Selbstkatheterisierungs-Fähigkeit die Betreuung durch die Spitex ein akzeptables Mass überstieg und nicht mehr gewährleistet werden konnte. Zuletzt verschlechterte sich die Patientin im Rahmen eines Uthoff-Phänomens (im weiteren Sinne: vorübergehende Verschlechterung neurologischer Symptome einer Multiplen Sklerose bei Temperaturerhöhung; im vorliegenden Fall infolge vorangegangenen Harnwegsinfekts und Grippeimpfung diskutiert) insbesondere in Bezug auf ihre funktionalen Fähigkeiten mit Verlust der bis anhin selbständigen Transferleistung vom und in den Rollstuhl. In der Folge kam es zur Hospitalisation im neurologischen Akutspital mit Einlage eines suprapubischen Katheters. Von kurzfristigen Kortisongaben hatte die Patientin nicht profitiert, so dass diese Therapieoption nicht mehr eingesetzt wurde. Ihre Medikamente wurden via PEG-Sonde appliziert (Tab. 1 ↩). Nach 15 Tagen wurde die Patientin zur weiteren Neurorehabilitation zu uns verlegt.

Bei Eintritt bestanden eine bein- (proximal Muskelkraft M3 nach Janda) und linksbetonte spastische Tetraparese und Hemihypästhesie der linken Körperhälfte. Der Rehabilitationsverlauf gestaltete sich in der ersten Phase sehr erfreulich. Die hochmotivierte Patientin lernte Transferfunktionen wieder selbständig durchzuführen und konnte sowohl die enterale Ernährung handhaben als auch die Medikamente selbständig via PEG-Sonde zuführen. Eine Entlassung zurück in die Wohnung schien realistisch und war bereits geplant.

Es zeigte sich im Verlauf eine zunehmende Leckage des neu eingelegten suprapubischen Katheters, und die Patientin beklagte krampfartige Schmerzen im Blasenbereich, so dass bei Leukozyturie von 4–10/GF, vereinzelt Plattenepithelien und einer Keimzahl von 10^6 Bakterien/ml mit Sensibilität im Urotube auf Co-Trimoxazol mit selbigem Medikament in üblicher Dosierung behandelt wurde. Wegen einer juckenden Gesichtsrötung erfolgte drei Tage später die Umstellung auf Ciprofloxacin $2 \times$ täglich 500 mg bis zwei Tage über den Cystofixwech-

sel durch den Urologen hinaus (gesamthaft sieben Tage). Gemäss dessen Empfehlung wurde die seit Einlage des suprapubischen Katheters bestehende Therapie mit Trosipiumchlorid auf $2 \times$ täglich 20 mg erhöht. Nun kam es über das Wochenende zu einer deutlichen Verschlechterung der Patientin mit Zunahme der linksseitig betonten Schwäche und Hemihypästhesie. Die Patientin verlor die erreichten funktionalen Zugewinne, wurde immobil und bettlägerig, da sie aufgrund fehlender Rumpfstabilität in sitzender Position ihr Gleichgewicht nicht mehr halten konnte. Zervikale und kraniale Bildgebungen zeigten kein erklärendes Korrelat. Laborchemisch bestanden keine Auffälligkeiten, speziell bestanden keine Hinweise für eine Infektion, Leber- oder Niereninsuffizienz. Zusätzlich entwickelte die Patientin subakut eine Obstipation mit schmerzhaftem Stuhlverhalt (VAS 10/10) und musste notfallmässig in einem chirurgischen Akutspital in Kurznarkose eine Stuhlausäumung erhalten. In der Rektoskopie fand sich eine Proktitis, so dass eine Therapie mit Mesalazin Rektalschaum eingeleitet wurde. Bei postinterventionell weiter steigenden Entzündungszeichen (CRP bis 330 mg/l) wurde zusätzlich eine systemische Therapie mit Ciprofloxacin 2×500 mg und Metronidazol 3×500 mg täglich enteral eingeleitet, worunter es zur raschen Regredienz der Infektparameter kam. Nach fünftägigem Aufenthalt im Akutspital konnte die Patientin wieder zur Rehabilitation zurückverlegt werden, wobei sie sich in Bezug auf die Muskelschwäche und Gleichgewichtsproblematik wieder leicht verbessert hatte. Die Therapie mit Trosipiumchlorid wurde aufgrund der Obstipation als mögliche Nebenwirkung auf 20 mg täglich reduziert.

Im Verlauf beklagte die Patientin brennende Missempfindungen der Speiseröhre. Klinisch bestand Verdacht auf enorale Soor, möglicherweise im Rahmen der Antibiotikatherapie oder begünstigt durch pH-Anhebung bei Protonenpumpeninhibition.

Vor Einleitung einer zusätzlichen Therapie mit Fluconazol wurde eine Überprüfung auf Medikamenteninteraktionen mit dem Anfang 2014 noch uneingeschränkt zugänglichen Onlinetool unter www.compendium.ch durchgeführt und dabei die Kontraindikation der Kombination von Tizanidin mit Ciprofloxacin erkannt.

Die Therapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol wurde daraufhin durch Co-Amoxicillin ersetzt und die Tizanidin-Dosierung reduziert. Innerhalb weniger Tage verbesserte sich der Zustand der Patientin deutlich: Sie wurde wieder Rollstuhl-mobil und transferfähig. Die Feinmotorik der Hände verbesserte sich auf das zuvor erreichte Niveau.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Medikamente bei Verlegung auf die Rehabilitation.

Wirkstoff	Dosierung	Intervall
Baclofen	10 mg	½–½–0–½
Tizanidin	4 mg	1–1–1–1
Levetiracetam	1000 mg	1–0–1–0
Esomeprazol	40 mg	1–0–0–0
Kalzium	500 mg	1–0–0–0
Colecalciferol	800 E	1–0–0–0
Tropiumchlorid	20 mg	0–0–1–0

Diskussion

Tizanidin wird als ein Standard zur antispastischen oder muskelrelaxierenden Therapie bei Patienten mit Multipler Sklerose eingesetzt. Harnwegsinfekte treten bei diesen Patienten gehäuft als Komplikation im Spital auf [1] und können – sofern symptomatisch – nach Prüfung auf Sensibilität des Keims unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation mit Chinolonen therapiert werden [2]. Kalzium stellt eine gängige Substitutionstherapie bei Osteopenie/Osteoporose dar. Insbesondere das in unserem Fall eingesetzte Ciprofloxacin bildet in dieser Dreierkonstellation einen wesentlichen Störfaktor der bis anhin ausbalancierten Medikation. Aufgrund der starken Enzyminhibition des Cytochroms P450 1A2 durch das Chinolon wird die Metabolisierung von Tizanidin verzögert, was eine bis zu zehnfach erhöhte Bioverfügbarkeit des Muskelrelaxans zur Folge haben kann [3, 4]. Von den beschriebenen Symptomen einer Überdosierung beklagte die Patientin Müdigkeit, eine allgemeine Schwäche und ausgeprägte Gleichgewichtsstörungen. Die Blutdruckwerte waren im Zeitraum der Antibiotikaverabreichung mit 90/60 mm Hg tiefer als zuvor (130/85 mm Hg).

Bei der Kombination von zweiwertigen Ionen (z.B. Ca²⁺, Mg²⁺) und Ciprofloxacin bildet sich bei gleichzeitiger Verabreichung ein Chelat-Komplex [5]. Dieser verhindert die Absorption des Antibiotikums und kann zu einer klinisch relevanten Reduktion der bakteriziden Wirkung führen [5]. Sowohl die verordnete medikamentöse Kalzium-Substitution als auch die kontinuierlich verabreichte Sondennahrung stellten damit ein Interaktionspotential dar. Um derartige Wechselwirkungen zu verhindern, ist ein Abstand der Ca²⁺-Zufuhr von zwei Stunden zu anderen Medikamenten eine Lösungsoption. Die Konsequenz der Interaktion mit den zweiwertigen Ionen kam möglicherweise unserer Patientin zugute: Eine tiefere Absorptionsrate von Ciprofloxacin führte eventuell zu einem erniedrigten Interaktionspotential mit Tizanidin, wodurch die Folgen der Kumulation des Myotonolytikums nicht unmittelbar, sondern verzögert zutage traten.

Konklusion

Zwei voneinander unabhängige Ärzte verordneten während des jeweiligen stationären Aufenthaltes zur Lösung unterschiedlicher infektiologischer Probleme ein jeweils geeignet scheinendes Antibiotikum und brachten damit die Patientin und deren Pharmakotherapie wortwörtlich aus dem Gleichgewicht. Die durch die genannte Umstellung entstandene Medikamenteninteraktion wurde erst nach tagelangen umfassenden und kostenintensiven Abklärungen als Zufallsbefund erkannt.

Unser Fall verdeutlicht, dass auch bei vermutet banaler Umstellung von im Alltag häufig eingesetzten Medikamenten Interaktionspotentiale individuell zu berücksichtigen sind. So kann auch eine evidenzbasierte Therapie im Gesamtkontext eines Patienten kontraindiziert sein. Spezielle Verabreichungsmodalitäten (Sonde) sind bei Verordnungen ebenfalls zu beachten.

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit und Absicherung des verordnenden Arztes sind Zugang zu, Schulung in beziehungsweise Anwendererfahrung mit Arzneimittelinformationen liefernden Softwaretools sowie eine gut funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen ärztlichen Grundversorgern und konsiliarisch betreuenden Disziplinen, wie zum Beispiel der klinischen Pharmazie, entscheidend.

Danksagung

Prof. Dr. med. Thierry Ettlin, Chefarzt und medizinischer Direktor Reha Rheinfelden, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Korrespondenz:

Dr. med. Christopher Müssig
Reha Rheinfelden
Salinenstrasse 98
CH-4310 Rheinfelden
[c.muessig\[at\]reha-rhf.ch](mailto:c.muessig[at]reha-rhf.ch)

Literatur

- Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B. Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *American journal of clinical and experimental immunology*. 2014;3:57–67.
- Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31 Suppl 1:S68–78.
- Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76:598–606.
- Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;80:717–9.
- Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. *Drug metabolism and drug interactions*. 2010;25:17–24.