

Muss die (zahnärztliche) Anwendung von Clindamycin bei Patienten mit Demenz oder Tendenz zur Demenz vermieden werden?

Eine Analyse der vorhandenen Literatur

Kurzvortrag im Rahmen der Jahrestagung der DGAZ in Böblingen 2014

Ausgangslage

Clindamycin ist – nach Ibuprofen – der am zweithäufigsten von Zahnärzten in Deutschland verschriebene Wirkstoff. In der Gruppe der Antibiotika wurde es 2012 mit 12,87 Mio DDD's (Daily Defined Doses) inzwischen häufiger verschrieben als die Gruppe der Aminopenicilline (vor allem Amoxicillin) mit 12,85 DDD's (einschließlich der Kombinationen mit Clavulansäure). [**Schwabe U, Paffrath D, Arzneiverordnungsreport 2013**, Springer 2013].

Diese Verschreibungshäufigkeit ist im internationalen Vergleich ungewöhnlich. So ist aus den prozentualen Verschreibungshäufigkeiten ersichtlich, dass in Deutschland Clindamycin fast 60 mal häufiger verschrieben wird als in Großbritannien [**Prescribing by Dentists, England – 2011**, The Health and Social Care Information Centre. 2012]

Wenn nun in der AlterszahnMedizin diskutiert wird, dass Clindamycin als anticholinerges Wirkstoff bei Patienten, die (möglicherweise u.a.) wegen Acetylcholinmangels dementielle Anfangssymptome zeigen, ein dementielles Delir auslösen könnte, [**Besimo CE, Mehrdimensionales Risikoassessment bei der zahnärztlichen Langzeitbetreuung alternder Menschen**, Kursskript 2014], sollte das allein wegen der hohen Verschreibungszahlen die Aufmerksamkeit der Zahnärzteschaft auf sich ziehen.

Da die Zahl alter Menschen mit eigenen Zähnen steigt [z.B. **DMS IV, BZÄK, [Kurzfassung](#)**], der Zustand der Gebisse gerade Pflegebedürftiger aber oft schlecht ist, ist zukünftig häufiger mit der Notwendigkeit eines Einsatzes von Antibiotika in dieser Patientengruppe zu rechnen.

Acetylcholin

Acetylcholin als wichtiger Neurotransmitter ist für die Weiterleitung der Nervenimpulse an den motorischen Endplatten zuständig, aber u.a. auch für die Übertragung im parasympathischen Nervensystem sowie im ZNS bei kognitiven Prozessen. Die motorischen Wirkungen werden dabei über sogenannte Nikotinische Rezeptoren vermittelt, die des Parasympathikus über Muskarinische Rezeptoren, Begriffe, die von Agonisten herrühren, die diese Rezeptoren selektiv zu erregen vermögen. Im ZNS sind sowohl muskarinische als auch nikotinische Rezeptoren wirksam.

Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, dass einige Medikamente die Funktion des Acetylcholin hemmen, also anticholinerg wirken. So hemmen viele Medikamente, etwa bestimmte Betablocker oder Antidepressiva, die Speichelproduktion (Parasympathikus), was für uns Zahnärzte von besonderer Bedeutung hinsichtlich der möglichen pathologischen Auswirkungen ist. Die anticholinergen Effekte in diesem Sinne werden insgesamt eher mit der Wirkung des Acetylcholins an den muskarinischen Rezeptoren assoziiert.

Über die Wirkung im ZNS können starke Anticholinergika kognitive Einschränkungen, Konzentrationsverluste oder Verwirrheitszustände auch bei sonst gesunden Patienten auslösen, wie es etwa für das Skopolamin bekannt ist, das im Rahmen der Narkosevorbereitung zur Vermeidung des postoperativen Erbrechens eingesetzt wird.

Im Zuge der Forschung zur Behandlung der Demenz, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung wurde Acetylcholin schon seit den frühen 80er Jahren ein Forschungsschwerpunkt, z.B. [Bartus RT et al. 1982, [7046051](#)]. Da Acetylcholin im synaptischen Spalt durch die Acetylcholinesterase sofort abgebaut wird, versucht man beispielsweise Acetylcholinesterasehemmer als Antidementiva einzusetzen.

In den vergangenen Jahren wurde der Tatsache Aufmerksamkeit zuteil, dass sich die anticholinergen Wirkungen der Wirkstoffe addieren können, d.h. dass mehrere nur schwach wirkende Anticholinergika, zusammen eingenommen, durchaus einen starken anticholinergen Effekt hervorrufen können. Da viele vor allem ältere Patienten mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen (nach dem Versorgungsreport 2012 nehmen in Deutschland etwa 40 % der über 65jährigen 5 oder mehr Medikamente gleichzeitig [Günster C et al. Versorgungsreport 2012, Schattauer 2011]), besteht die Gefahr, dass durch die zusätzliche Verordnung eines an sich harmlosen anticholinergen Medikaments „das Fass zum Überlaufen gebracht wird“, d.h. ein unerwünschter starker anticholinergischer Effekt eintritt, etwa ein Delir.

Diese Ausgangslage hat verschiedene Autoren veranlasst, Systeme zu entwickeln, die die Einschätzung des anticholinergen Potentials von Wirkstoffen auf einen Blick zu erlauben, um die schon vorhandene „anticholinerge Last“ eines Patienten schnell einschätzen zu können. Hierfür werden den Wirkstoffen unterschiedliche Punktwerte zugeordnet, die addiert werden und somit die Summe des „anticholinergic load“ anzeigen.

Das anticholinerge Potential der Wirkstoffe wird allerdings in den verschiedenen Skalen unterschiedlich ermittelt, so dass sie nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind. So werden zum einen in Vitro-Untersuchungen über die Verdrängung des Acetylcholins aus den Rezeptoren zur Bestimmung der anticholinergen Wirkung genutzt, zum anderen klinische Beobachtung, in anderen Fällen eine Kombination von Beidem. Die Aussagekraft dieser Tabellen / Skalen wird im Übrigen in neueren Untersuchungen angezweifelt (z.B. Kersten / Wyller 2014, [24112192](#)),

Zu erwähnen sind beispielhaft die

- „Anticholinergic Drug Scale“ [Carnahan 2006, [17101747](#)], die
- „Anticholinergic Burden Scale“ [Boustani et al 2008, [Artikel](#), [Tabelle](#)], die
- „Anticholinergic Risk Scale“ [Rudolph et al. 2007 [18332297](#)], der
- „Drug Burden Index“ [Hilmer et al 2007, [17452540](#)].

Andere individuell errechnete Tabellen kamen in Studien zum Einsatz, etwa in [Ancelin et.al 2006, [16452102](#)].

Clindamycin als anticholinergischer Wirkstoff

Clindamycin ist für seine neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften bekannt. Die Fachinformationen [[einzusehen hier](#)] geben daher auch entsprechende Hinweise:

... Es ist Vorsicht geboten bei: ...
- Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit) sowie ...

... Clindamycin kann aufgrund seiner neuromuskulär blockierenden Eigenschaften die Wirkung von Muskelrelaxantien (z. B. Ether, Tubocurarin, Pancuroniumhalogenid) verstärken. Hierdurch können bei Operationen unerwartete lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten ...

Dies ist natürlich auch ein anticholinerger Effekt, da die neuromuskuläre Übertragung mittels Acetylcholin erfolgt. Diese neuromuskulären Effekte sind schon seit langem bekannt [z.B. **Becker 1976**, [937756](#)]. Sie werden über **nikotinische** Rezeptoren vermittelt.

Die anticholinerge Wirkung an den **muskarinischen** Rezeptoren im ZNS ist diejenige, die für periphere und zentrale Effekte, auch kognitive Einschränkungen, Konzentrationsverluste, Delirzustände usw. verantwortlich gemacht wird. Neuere Ergebnisse der Hirnforschung, zum großen Teil bei der Suche nach Alzheimer-wirksamen Medikamenten, belegen allerdings die Bedeutung auch **nikotinischer** Acetylcholinrezeptoren im ZNS für kognitive Prozesse und deren Störungen. [z.B. **Posadaset al. 2013**, [24179465](#)]

Untersucht man die oben erwähnten „Drug-Scales“, stellt sich heraus, dass nur in der „Anticholinergic Drug Scale“ [**Carnahan 2006**, [17101747](#)] Clindamycin überhaupt erwähnt wird, und zwar als Level 1 Wirkstoff, was bedeutet, dass die anticholinerge Wirkung als potenziell beschrieben wird, da sie nur durch Messung der anticholinerger Serumaktivität (SAA), nicht aber durch klinische Effekte festgestellt werden konnte.

Auf der weiteren Suche nach Quellen für eine solche Zuordnung findet man eine Arbeit von **Tune 2001** [[11584981](#)], die unter anticholinerger Medikamenten auch Clindamycin aufführt, als Quelle der als anticholinerg aufgeführten Wirkstoffe aber auf eine eigene ältere Veröffentlichung verweist (**Tune et al 1992** [[1530077](#)]). In letzterer kommt aber Clindamycin gar nicht vor, so dass die Angabe insgesamt etwas problematisch erscheint.

Die eigenen Untersuchungen der Veröffentlichung zu Clindamycin werden gestützt von einer Review 7 anticholinerger risk scales [**Duran et al., 2013**, [23529548](#)] Diese kategorisiert Clindamycin als „anticholinerge Wirkung unwahrscheinlich (improbable anticholinergic action)“, da der Wirkstoff außer bei Carnahan nirgends erwähnt wird und sich auch in der umfangreichsten (amerikanischen) Pharmakopöe (Martindale) hierfür keine Hinweise finden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Clindamycin weder in der **Priscusliste**, noch in den **Beers Criteria**, [[22376048](#)], noch in den **STOPP/START Criteria** [**O'Mahony et. al.**, STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age, European Geriatric Medicine 1 (2010) 45–51, Elsevier] erwähnt wird.

Für ein geringes Risiko spricht wohl auch die Tatsache, dass Clindamycin die Blut-Hirn-Schranke nur schlecht durchdringt und daher z.B. nicht zur Meningitistherapie empfohlen wird (Fachinformation).

Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, dass es eine Untersuchung gibt, die therapeutisch wirksame Level von Clindamycin im cerebrospinalen Fluid (beim Menschen) nachgewiesen haben (**Gatti et al. 1998**, [9797245](#)) und man vermutlich annehmen kann, dass ein Wirkstoff, wenn er in der Lage ist, das Erregerwachstum zu hemmen, auch in der Lage sein wird, Rezeptoren zu beeinflussen. Eine ältere Studie an Primaten zeigt allerdings, dass die Konzentrationen im cerebrospinalen Fluid mit der im übrigen Hirngewebe nicht unbedingt gleichzusetzen ist (**Picardi et al. 1975**, [811766](#)).

Alles in allem scheint das Risiko, durch den Einsatz von Clindamycin anticholinerge Effekte auszulösen, also eher gering oder nicht vorhanden zu sein.

Clindamycin sollte trotzdem – gerade bei alten Patienten – nicht das Antibiotikum der ersten Wahl sein. Schon lange ist bekannt, dass das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen bis hin zur tödlich verlaufenden pseudomembranösen Colitis durch den Erreger *Clostridium difficile* erheblich höher ist als bei Penicillinen (etwa sechs mal) oder anderen Antibiotika. Eine neuere Metaanalyse belegt dies eindrucksvoll [**Brown KA et al. 2013**, [23478961](#)] und wird durch eine weitere Metaanalyse bestätigt [**Deshpande A et al. 2013**, [23620467](#)].

Dass dieses Risiko kein theoretisches ist, zeigt der Fall einer 22jährigen Studentin, die nach Clindamycingabe aufgrund eines zahnärztlichen Eingriffs (Extraktion und Abszess) nach etwa 14 Tagen an pseudomembranöser Colitis starb [**Heslop OD et al. 2013**, [23815405](#)].

Ulrich Pauls
Juni 2014

Korrespondenz: ulrich@paulscom.de