



universität
wien

DIPLOMARBEIT

„Die Anwendung der Beers List in der Praxis- am Beispiel
des akutgeriatrischen Patienten“

Sigrid WERNER

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. Pharm.)

Wien, am 29.09.2009

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuerin / Betreuer: Ao.Univ.Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Über die Beers List.....	3
1.2. Veränderungen im Alter.....	5
1.3. Die Inhalte der Beers List im Detail	8
1.3.1. Arzneistoffe, die vermieden bzw. mit Vorsicht angewandt werden sollen	8
1.3.2. Krankheitsbilder bei denen Vorsicht geboten ist	15
2. Präparate und Arzneistoffe in Österreich	21
2.1. Arzneistoffe, die vermieden werden sollen	21
2.2. Arzneistoffe, die mit Vorsicht angewandt werden sollen	24
2.3. Ziel der Arbeit	37
3. Methodik	38
4. Ergebnisse/ Diskussion.....	40
4.1. Das Patientenkollektiv	40
4.2. Patientengespräche.....	40
4.3. Arzneistoffe die vermieden werden sollten	42
4.3.1. Cardiovasculär wirksame Arzneistoffe.....	42
4.3.1.1. Digitalispräparate.....	42
4.3.1.2. Propanolol	44
4.3.2. Anticholinerg wirksame Arzneistoffe.....	46
4.3.2.1. Trizyklische Antidepressiva	47
4.3.2.2. Spasmolytika.....	49
4.3.2.3. Zentral wirksame Muskelrelaxantien	52
4.3.3. Benzodiazepine	55
4.3.4. Antisymphotonika.....	61
4.3.5. Arzneistoffe, die nicht verschrieben wurden	63
4.4. Arzneistoffe, die mit Vorsicht angewandt werden sollen	65
4.4.1. Wirkmechanismen	66
4.4.1.1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	66
4.4.1.2. Diuretika	68
4.4.1.3. Laxantien.....	70
4.4.2. Hyponatriämie- absolute Häufigkeit	70

4.4.3. Arzneistoffe, die eine Hyponatriämie verursachen können	71
4.4.3.1. ACE- Inhibitoren.....	71
4.4.3.2. SARTANE.....	73
4.4.3.3. Thiaziddiuretika	75
4.4.3.4. Aldosteronantagonisten	76
4.4.3.5. Schleifendiuretika.....	77
4.4.3.6. Laxantien.....	77
4.4.4. Arzneistoffe, die eine SIADH-bedingte Hyponatriämie verursachen können.....	78
4.4.4.1. Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren.....	78
4.4.4.2. Selektive Noradrenalin bzw. Serotonin- Noradrenalin Reuptake Inhibitoren .	79
4.4.4.3. Antiepileptika	79
4.4.4.4. Thiaziddiuretika	79
4.4.5. Zusammenfassung der Hyponatriämiefälle (inkl. SIADH).....	80
4.4.6. Differentialdiagnose des SIADH	81
5. Zusammenfassung.....	85
6. Literaturverzeichnis/ Abbildungsverzeichnis.....	87
7. Danksagung.....	95
8. Lebenslauf.....	96

1. Einleitung

1.1. Über die Beers List

Es ist bekannt, dass bei älteren Patienten die Einnahme von Medikamenten eine größere Problematik darstellt als bei jungen.

Diesem Thema wurde in Österreich jedoch noch nicht so viel Aufmerksamkeit gewidmet. In den USA gibt es eine Liste, die von Mark Beers eingeführt wurde. Amerikanische Ärzte halten sich bezüglich ihrer Verschreibungen an diese. Jedoch ist zu beachten, dass diese Liste von Beers und seinen Kollegen aufgrund von Erfahrungswerten zusammengestellt wurde, wodurch eine Überprüfung im Hinblick auf die Praxisrelevanz des postulierten Risikos interessant wäre. Genau mit dieser Aufgabenstellung wird sich diese Diplomarbeit befassen.

Die von Beers aufgestellte Liste befasst sich mit

- 1.) Arzneistoffen die bei älteren Patienten vermieden beziehungsweise mit großer Vorsicht angewendet werden sollen.
- 2.) der Anpassung von Dosierung, Häufigkeit und Dauer einer Therapie bei Personen höheren Alters.
- 3.) einer Auflistung an Arzneistoffen, die bei bestimmten Krankheiten kontraindiziert sind.

Die Beers List wurde von Mark H Beers, einem Gerontologen, 1991 eingeführt (Beers et al., 1991). Im Jahre 1997 wurde sie überarbeitet (Beers, 1997) und seit 2003 liegt nun die aktuell verwendete Letztfassung (Fick, et al., 2003) vor.

Auch McLeod (McLeod et al., 1997) erstellte 1997 eine Liste, die kontraindizierte Arzneistoffe für ältere Patienten beziehungsweise für ältere Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern enthielt.

2001 überarbeitete Zhan die 1997 erschienene Beers List und fügte ein paar Indikationen für jene Arzneistoffe, die kontraindiziert für Ältere waren, hinzu. Dazu gehörte z.B. die Anwendung von Amitriptylin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen (Zhan et al., 1997).

2006 konnte ein Expertenteam auf der Basis der Beers List eine Liste von Arzneistoffen erstellen, die ältere Patienten immer vermeiden sollten. Diese Liste wurde dem Health Plan Employer Data and Information System (HEDIS) hinzugefügt, um festzustellen, wie oft Ärzte diese Arzneistoffe Älteren verschreiben und ob es einen Zusammenhang zwischen den Arzneistoffen und den auftretenden Nebenwirkungen gibt. Die Ergebnisse dieser Studie glichen denen der Beers List aus dem Jahre 1997, wodurch bestätigt wurde, dass eine Anwendung einer solchen Liste sinnvoll wäre (Pugh et al., 2006).

In einer weiteren Studie wurden bei der stationären Aufnahme älterer Patienten bei 36,3% Medikamente gefunden, auf die man verzichten sollte. Bei 7,6% fand man Doppelverordnungen, Fehldosierungen bei 23,4% und Medikamenteninteraktionen bei 65,8%. (Schuler et al., 2008)

Ziel ist es, diese vermeidbaren Krankenhausaufenthalte durch Verwendung der Beers List zu vermindern und den Lebensstandard älterer Personen zu verbessern.

Gerade bei älteren Patienten ist es wichtig, auf die Medikation zu achten. Nebenwirkungen von Arzneimitteln finden sich in dieser Populationsgruppe sehr häufig, da diese zum ersten oft multimorbid sind und somit viele Medikamente zur gleichen Zeit erhalten, es somit zu Arzneimittelinteraktionen kommt, und zweitens sich der Organismus hinsichtlich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik drastisch verändert.

Aufgrund der Veränderung in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie dem verstärkten Ansprechen älterer Patienten auf diverse Pharmaka muss der Behandlung dieser Risikogruppe besondere Aufmerksamkeit zugewandt werden.

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei über 65-jährigen die Zahl der Nebenwirkungen 2,5 Mal höher lag als bei jüngeren Patienten (Platt und Mutschler, 1999).

Am häufigsten werden Elektrolytentgleisungen, Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden, kardiologische, neurologische, endokrine und hämatologische Erkrankungen beobachtet.

1.2. Veränderungen im Alter

Schon bei der **Absorption** von Arzneistoffen zeigen sich deutlich Veränderungen bei älteren Patienten.

So kommt es durch das verminderte Durstgefühl zur Xerostomie, wodurch das Kauen und Schlucken für den Patienten schwierig wird.

Die histamininduzierte Säurefreisetzung im Magen nimmt ab, wodurch der Magen-pH zunimmt. Durch den Mangel an Magensäure können sich Veränderungen im Zerfall von Arzneiformen ergeben. Säurelabile Pharmaka bleiben länger bestehen, wodurch es zu einer Erhöhung der Resorption kommt. Der Dissoziationsgrad von Basen wird vermindert, die Resorptionsquote somit erhöht, jener von schwachen Säuren verstärkt, die dadurch weniger stark resorbiert werden.

Weiters wird durch den erhöhten pH-Wert die Magenentleerung beschleunigt, da diese vom pH abhängig ist (Estler, 1997).

Magenmotilität und Dünndarmperistaltik sind vermindert, wodurch die Entleerung verzögert wird. Durch diese Verzögerung der Entleerung kann mehr Pharmakon resorbiert werden. Genauso ist die Dünndarmdurchblutung vermindert.

Auch bei der pulmonalen Resorption kommt es zu Veränderungen. Die Anzahl der Alveolen geht zurück, wodurch die Resorptionsfläche geringer wird. Alveolarwände verdicken und erschweren somit auch die Resorption. Weiters ist die Veränderung in Atemfrequenz und Atemvolumen zu beachten. Beides nimmt im Alter ab, wodurch die Resorption verringert wird.

Bei der **Verteilung** von Arzneistoffen im älteren Körper ist zu beachten, dass die Gewebszusammensetzung nicht mehr der eines jüngeren Patienten entspricht.

Es kommt zu einer Zunahme des lipophilen Körpergewebes um etwa 50%, das hydrophile Körpergewebe und die Muskelmasse nehmen hingegen ab. Aufgrund dieser Tatsache haben polare Pharmaka (wie z.B. Digoxin) ein geringeres Verteilungsvolumen und somit eine erhöhte Konzentration. Lipophile Arzneistoffe hingegen (z.B. Nitrazepam) haben ein größeres Verteilungsvolumen, die Konzentration nimmt dadurch ab.

Die Wirkung von Arzneistoffen, die an die Skelettmuskulatur binden, kann durch eine Verringerung dieser erhöht werden (z.B. Herzglykoside).

Weiters wird weniger Albumin, an das sehr viele saure Pharmaka (z.B. Salicylate, Barbiturate, Phenytoin, Warfarin, Sulfonamide und Theopyllin) binden, gebildet. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung an freier Substanz, wodurch die Wirkung und Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe deutlich erhöht werden.

Auch verschiedene Krankheiten, die häufig bei älteren Patienten vorkommen, können die Albuminkonzentration senken. Dazu zählen z.B. Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Leberzirrhose und einige Krebserkrankungen (Bressler, 2003).

Außerdem besteht aufgrund der Tatsache, dass mehrere Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, die Konkurrenz der Pharmaka um die Bindungsstelle am Protein. Pharmaka mit einer hohen Bindung an Albumin (Warfarin, Phenytoin, Salicylate...) können sich somit gegenseitig aus der Bindung verdrängen, wodurch der Prozentsatz an freiem Pharmakon deutlich ansteigt.

Basische Arzneistoffe (z.B. Lidocain, Propanolol) binden hingegen an das α_1 -saure-Glykoprotein. Dieses nimmt im Gegensatz zum Albumin im Alter zu. Dadurch liegen basische Pharmaka vermehrt gebunden vor, wodurch die Verfügbarkeit für die Eliminierung verringert wird.

Auch in der **Biotransformation** kommt es zu Veränderungen. So nehmen das Lebergewicht und die Leberdurchblutung um 40% ab. Für die meisten apolaren Arzneistoffe ist die Metabolisierung in der Leber entscheidend für die Elimination.

Die Leberdurchblutung ist für jene Pharmaka, die bei der Leberpassage stark extrahiert werden (high extraction drugs), von großer Bedeutung (Diltiazem, Nifedipin, Propanolol, Verapamil...), wohingegen die metabolische Kapazität der entscheidende Parameter für die sogenannten „low extraction drugs“ (z.B. Coffein, Flunitrazepam, Theophyllin, Lorazepam, Oxazepam) ist. Durch die Verringerung der Leberdurchblutung nimmt die Extraktion von „high extraction drugs“ ab, wodurch es zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit eben dieser kommt.

Auch beim Metabolismus muss beachtet werden, dass Cytochrom-P-450 abhängige Phase-I-Reaktionen wie Oxidation, Reduktion sowie hydrolytische Spaltung im Alter abnehmen; die Konzentration des wirksamen Pharmakon nimmt somit zu.

Phase-II-Reaktionen (Glucuronidierung, Sulfatierung) hingegen bleiben unverändert.

Weiters kann es im Alter auch zu einer Abnahme der Arzneimittel- induzierten Induktion von CYP- Enzymen kommen.

Dadurch erhöht sich auch der Spiegel der so genannten „low extraction drugs“.

Wird ein Pharmakon **renal eliminiert** (wie es bei den meisten polaren Arzneistoffen der Fall ist), muss auch hier mit Veränderungen im Alter gerechnet werden.

So nehmen Nierengewicht, Zahl der Glomeruli und Nephrone und der Blutfluss ab.

Somit sinkt auch die glomeruläre Filtrationsrate, nämlich um 6-10% alle zehn Jahre. Im Alter von 70 Jahren kommt es zu einer 40-50%igen Abnahme der GFR (Williams, 1992). Dadurch ist die renale Ausscheidung einiger Pharmaka vermindert (z.B. Digoxin, Furosemid, Amilorid...)

Creatinin- und Inulin-clearance nehmen ab, so wie die Konzentrierungsfähigkeit der Nieren.

Hier ist zu beachten, dass der Serum-Creatininwert oft trotz eingeschränkter Clearance unverändert bleibt, da im Alter Muskelmasse und Creatininausscheidung abnehmen.

Aufgrund der Veränderung in Leber- und Nierenstoffwechsel kommt es zu Einschränkungen in der totalen Clearance (hepatische und metabolische Clearance), dadurch zur Verlängerung der Halbwertszeit und somit zu einer Verlängerung der Verweildauer des Arzneistoffes im Körper.

Dosisanpassungen (Erniedrigungen der Dosis bzw. Verlängerung der Intervalle) sind für ältere Patienten somit unerlässlich.

1.3. Die Inhalte der Beers List im Detail

Im folgenden Kapitel wird die von Beers aufgestellte Liste hinsichtlich der enthaltenen Arzneistoffe sowie Krankheitsbilder genau diskutiert. Es werden Gründe angegeben, wieso diese Arzneistoffe auf die Liste gesetzt wurden und welches Risiko sie für ältere Patienten darstellen.

1.3.1. Arzneistoffe, die vermieden bzw. mit Vorsicht angewandt werden sollen

<p><u>Analgetika,</u> <u>Antiphlogistika</u></p>	<p>Durch die Verlängerung der Verweildauer im Magen kann es dort zu Schädigungen der Magenschleimhaut kommen. Weiters führt die Erhöhung der Halbwertszeiten zur Steigerung von Nebenwirkungen (Johnson, 1991).</p> <p>Das Risiko eines akuten Nierenversagens wird durch die COX-Hemmung und die ohnehin schon verminderte Nierenperfusion erhöht.</p> <p>Phenylbutazon sollte überdies wegen seiner hämatologischen Nebenwirkungen (Inman, 1977), Indomethacin wegen der starken ZNS-Nebenwirkungen (Seideman, 1991) gemieden werden. Alle NSAIDs zeigen im Alter erhöhte ZNS-Nebenwirkungen wie Verwirrheitszustände.</p>
<p><u>Antibiotika</u></p>	<p>Antibiotikaeinsatz ist bei älteren, stark zu Infektionen neigenden Patienten unerlässlich. Jedoch sollte die Auswahl des Antibiotikums gezielt getroffen werden und die Anwendungsdauer vier Wochen nicht überschreiten.</p> <p>Bei der Anwendung von renal eliminierten Antibiotika (Aminoglycoside, Penicilline, Tetracycline, Cephalosporine) kann es aufgrund der verminderten renalen Clearance zur Kumulation kommen. Toxische Nebenwirkungen wie z.B. die</p>

	<p>Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside steigen somit an.</p> <p>Weiters werden viele Breitbandantibiotika im Dünndarm nur unvollständig resorbiert, wodurch diese die Bakterienflora im Dickdarm schädigen und somit zu starken Diarrhoen führen können, die mit einer Fehlbesiedelung des Dickdarmes sowie Elektrolytentgleisungen einhergehen.</p>
<p><u>Antidepressiva</u></p>	<p>Vor allem bei der Behandlung mit den stark anticholinerg wirksamen trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin...) kann es zu Blutdruckabfall, Harnretention, Tachykardie, Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung und zerebralen Verwirrheitszuständen, Obstipation, erhöhtem Augeninnendruck, Sehstörungen, (Agostini et al., 2001) und unterdrücktem Durstgefühl kommen. Vor allem Letzteres ist bei älteren Patienten, die ohnehin schon zu wenig trinken, von großer Bedeutung.</p> <p>Weiters ist zu beachten, dass es durch die Blockade der Cholinrezeptoren zu einem Verlust eben dieser kommt und somit ein schon bestehender bzw. beginnender Alzheimer verschlechtert werden kann.</p> <p>Auch die Gabe von Monoaminoxidasehemmern wie Tranlycypromin und Moclobemid ist bei älteren Patienten aufgrund ihrer Nebenwirkungen wie hypertensive Krisen, Tremor, Ataxie und hypomanische Zustände kontraindiziert.</p> <p>Vorsicht ist bei den selektiven Serotonin-, bzw. Noradrenalin-, bzw. Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren geboten. Diese können eine SIADH-bedingte Hyponatriämie verursachen.</p>

<p><u>Antihistaminika</u></p>	<p>Bei Antihistaminika mit stark anticholinergen Effekten (Chlorphenamin, Diphenhydramin, Hydroxyzin) ist besondere Vorsicht geboten. (Simons et al., 1999) s.oben.</p> <p>H₂-Blocker wie Ranitidin und Cimetidin sollten nicht zu lang und nicht in zu hohen Dosierungen angewandt werden, da sie nephrotoxisch und hepatotoxisch wirken und somit den ohnehin schon verminderten Metabolismus von Niere und Leber schädigen. (Fisher und Le Couteur, 2001) Weiters kann es vor allem bei älteren Patienten zu ZNS-Nebenwirkungen kommen, auch hier ist aufgrund der Verminderung der renalen Clearance eine Dosisreduktion vorzunehmen (Slugg et al., 1992).</p>
<p><u>Benzodiazepine</u></p>	<p>Durch die Einschränkungen im Lebermetabolismus sind Substanzen dieser Gruppe, die über Phase-I-Metabolismus verstoffwechselt werden (z.B. Diazepam, Bromazepam, Alprazolam, Triazolam), für ältere Patienten besonders gefährlich.</p> <p>Benzodiazepine, die über Glucuronidierung ausgeschieden werden, sind in ihrer hepatischen Eliminierung nur wenig eingeschränkt. Dazu zählen z.B. Oxazepam, Temazepam, Lorazepam. Zu beachten ist, dass es bei längerer Anwendung zur Abhängigkeit kommen kann.</p> <p>Beers hat diese Substanzen vor allem auf seine Liste gesetzt, da er eine Korrelation zwischen der Einnahme von langwirksamen Benzodiazepinen und einem erhöhten Sturzrisiko nachgewiesen hat.</p> <p>Dies wurde jedoch durch eine Studie widerlegt. Ein erhöhtes Sturzrisiko wurde in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer einer Therapie mit Benzodiazepinen nachgewiesen, unabhängig</p>

	von der verschriebenen Substanz (Van der Hooft et al., 2008)
<u>Betablocker</u>	<p>Im Alter kommt es zu einer Abnahme der β-adrenergen Rezeptoren (Madden et al., 2006), wohingegen die NoradrenalinKonzentration steigt. Dadurch kommt es zur Rezeptordesensibilisierung. Daraus folgt eine Verminderung der Ansprechbarkeit auf Stimulation wie auch auf Blockade der Rezeptoren bei älteren Patienten.</p> <p>Aufgrund der erniedrigten Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf diese Substanzen muss hier auf die Dosierung geachtet werden.</p> <p>Das hochlipophile Propanolol sollte nicht angewandt werden, da es eine starke ZNS-Penetration zeigt und eine schwache Rezeptorselektivität aufweist (Dimenäs et al., 1990; Mc Ainsh und Cruickshank, 1990).</p>
<u>Eisenpräparate</u>	Eisensupplementierungen über 325 mg sollten vermieden werden. Es kommt bei höheren Dosierungen zu keiner erhöhten Wirkung, jedoch verursachen sie Verstopfung.
<u>Elektrolytverschiebungen durch Arzneistoffe</u>	<p>Bei älteren Patienten ist großes Augenmerk auf eventuelle Elektrolytentgleisungen zu legen. Diese können massive Veränderungen in Organfunktion und Psyche mit sich bringen.</p> <p>Herz-, Magen-Darm-, Muskeltätigkeit, sowie allgemeines Wohlbefinden und psychischer Gesundheitszustand sind unter anderem vom Gleichgewicht des Natrium- und Kaliumspiegels abhängig.</p> <p>So kann SSRI-, SNRI-, Thiaziddiuretika-, Antiepileptika-, Zytostatika- und Vasopressingabe zum Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion (SIADH) führen.</p>

	<p>SIADH Medikamente und ACE-Inhibitoren, SARTANE, Aldosteronantagonisten, Schleifendiuretika und Laxantien können eine Hyponatriämie hervorrufen.</p> <p>Elektrolytentgleisungen vor allem SIADH können mit Verwirrtheit, Lethargie, Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Diese Wirkungen sind meist durch ein Hirnödem, aufgrund hypotoner Überwässerung bedingt.</p>
<p><u>Kardiaka</u></p>	<p>Bei der Verwendung von Digitalisglykosiden muss beachtet werden, dass jene nur bei Vorhofflimmern eingesetzt werden sollten. Durch die negativ chronotropen Effekte von Digoxin kann es vor allem bei älteren Patienten, deren Reizschwelle des Vagus besonders niedrig ist, zu Bradykardien kommen. Weitere Nebenwirkungen sind Depressionen, Verwirrheitszustände, Muskelschwäche und GI- Störungen.</p> <p>In Kombination von Digitalisglykosiden mit Chinidin oder Verapamil, Gallopamil und Propafenon ist auf eine Dosisreduktion zu achten, da diese Antiarrhythmika die Plasmadigoxinkonzentration erhöhen.</p> <p>Weiters muss bei Digoxinbehandlung darauf geachtet werden, dass der Kaliumspiegel im Normbereich liegt. Hypokaliämie führt zu einer verstärkten Wirkung des Digoxin.</p>

<p><u>Metoclopramid</u></p>	<p>Aufgrund der Dopaminrezeptorblockade kommt es zu extrapyramidalen Störungen, die dem Parkinsonsyndrom gleichen.</p>
<p><u>Neuroleptika</u></p>	<p>Auch diese sind anticholinerg wirksam, es kann zu Kreislaufstörungen und extrapyramidale Störungen kommen.</p>
<p><u>Opioide Analgetika</u></p>	<p>Bei Opiaten nimmt die Ansprechbarkeit mit dem Alter zu. Bei der Anwendung von Morphin ist zu beachten, dass der Metabolit Morphin-6-Glucuronid eine 40-fach erhöhte Aktivität im Gegensatz zur Ausgangssubstanz hat. Durch die verminderte renale Clearance verweilt dieser Metabolit zu lange im Körper, sodass es zu Intoxikationen kommen kann (Bressler und Bahl 2003).</p> <p>Opiate wirken stark sedierend, halluzinations- und suchtauslösend, obstipierend und atemdepressiv.</p> <p>Auch hier muss aufgrund der Veränderungen in Leber- und Nierenstoffwechsel eine Dosisreduktion vorgenommen werden.</p>
<p><u>Parasympatholytika</u></p>	<p>Parasympatholytika, wie z.B. Belladonnaalkaloide und Oxybutinin werden gerne als Spasmolytika eingesetzt. Aufgrund ihrer anticholinergen Aktivität ist jedoch auch hier wieder Vorsicht geboten. (siehe oben.)</p>

<p><u>Reserpin</u></p>	<p>Aufgrund der Depletierung von Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin und Serotonin und dem anschließenden Abbau durch MAO im ZNS kommt es zu Bradykardie, Hypotonie, Müdigkeit, Depression und Parkinson- Syndrom.</p>
<p><u>Schleimhautabschwellende Mittel</u></p>	<p>Oxymetazolin-, Pseudoephedrin- oder Phenylephrinanwendung sollte nicht länger als zwei Wochen dauern. Aufgrund der α-Rezeptorenstimulation kommt es zu Blutdruckerhöhung und Tachykardie.</p>
<p><u>Thiaziddiuretika</u></p>	<p>Können das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion verursachen. Dieses ist durch einen Abfall des Natriums gekennzeichnet, der wiederum zu Delir, Herzfunktionsstörungen, Darmstörungen etc. führt.</p> <p>Die Anwendung aller Diuretika bei älteren Patienten muss überwacht werden, da es hier häufig zu Elektrolytentgleisungen kommt.</p>
<p><u>Ticlopidin</u></p>	<p>Der Plättchenaggregationshemmer Ticlopidin zeichnet sich durch zahlreiche gastrale Nebenwirkungen und Leukozytopenien aus. Aufgrund dieser toxischen, aber nicht effektiveren Wirkung wird dem Ticlopidin Acetylsalicylsäure vorgezogen.</p>
<p><u>Zentral wirksame Muskelrelaxantien</u></p>	<p>Orphenadrin, Baclofen, Tizanidin und Tetrazepam verursachen wiederum anticholinerge Effekte und Müdigkeit.</p>

1.3.2. Krankheitsbilder bei denen Vorsicht geboten ist

<p><u>Arrhythmien</u></p>	<p>Bei Arrhythmien sind trizyklische Antidepressiva kontraindiziert. Diese verursachen durch eine α_1-Blockade Orthostase mit anschließender Reflextachykardie. Außerdem kommt es zu Erregungsleitungsstörungen mit QT-Verlängerungen.</p>
<p><u>Asthma/ COPD</u></p>	<p>Bei den Bronchialerkrankungen Asthma und COPD muss auf Betablocker verzichtet werden, da diese durch β_2-Blockade bronchokonstriktorisch wirken.</p> <p>Auch jene Betablocker mit β_1-selektiver Wirkung (Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Acebutolol) sind bei Patienten mit Asthma bronchiale bzw. COPD kontraindiziert, da bei höherer Dosierung die Selektivität dieser Arzneistoffe für β_1-Rezeptoren wegfällt.</p> <p>Sotalol, Propranolol, Timolol und Pindolol blockieren β_1 und 2 Rezeptoren unselektiv.</p> <p>Weiters sollte bei COPD auf sedative Hypnotika verzichtet werden. Dazu zählen Benzodiazepine und Barbiturate. Sie führen zur Atemdepression und somit zu einem Anstieg des CO_2 Gehaltes.</p> <p>Acetylsalicylsäure und andere COX- Hemmer sind bei diesen Erkrankungen des Respirationstraktes streng kontraindiziert. Durch ihre COX Hemmung bleibt der Leukotriengenenase mehr Substrat, wodurch vermehrt bronchokonstriktorische Leukotriene gebildet werden.</p>

<p><u>Bluthochdruck</u></p>	<p>Amphetamine (α-Rezeptor Agonisten) sollten vermieden werden, da diese den Blutdruck erhöhen.</p>
<p><u>BPH</u></p>	<p>Bei der benignen Prostatahyperplasie sollten keine anticholinerg wirksamen Pharmaka, wie Antihistaminika (Diphenhydramin, Chlorphenamin, Hydroxyzin), gastrointestinale Spasmolytika, Muskelrelaxantien und trizyklische Antidepressiva angewandt werden, da diese zur Obstruktion und Behinderung der Blasenentleerung führen.</p>
<p><u>Diabetes mellitus</u></p>	<p>Auch bei Diabetes mellitus sind Betablocker kontraindiziert, da sie die über Betarezeptoren (durch Adrenalin) vermittelte Glykogenolyse in Skelettmuskel und Leber verhindern und es somit zur Hypoglykämie kommt.</p> <p>Glukocorticoide aktivieren Gene von Enzymen der Glukoneogenese. Durch das Ansteigen des Blutzuckerspiegels wird dessen Kontrolle schwieriger.</p>
<p><u>Epilepsie</u></p>	<p>Patienten mit Epilepsie sollten keine Neuroleptika (wie Clozapin, Chlorprothixen) inklusive Metoclopramid erhalten, da dadurch die Anfallsschwelle reduziert wird und epileptische Anfälle häufiger vorkommen (Devinsky und Pacia, 1994)</p>

<p style="text-align: center;"><u>Gastrointestinale Blutungen</u></p>	<p>Bei Magen-Darmgeschwüren sollte auf NSAIDs und ASS verzichtet werden, da durch die Hemmung der COX₁ die Prostaglandinbildung verhindert wird. Prostaglandine, vor allem Prostaglandin E₂ und I₂ sind im Magen-Darmbereich für die Bildung von Schleim und Bicarbonat, die als Schutzschicht dienen, zuständig.</p> <p>Die Gabe eines Protonenpumpenhemmers (sog. Magenschutz) verhindert zwar Blutungen im Magen, jedoch nicht im oberen Dünndarm.</p> <p>Spezifischere COX₂-Hemmer wie Meloxicam, Nimesulid und die Coxibe reduzieren das Risiko von GIT-Blutungen.</p> <p>Paracetamol ist für die Anwendung bei Patienten mit Magen-Darmgeschwüren sicherer, da es die COX auf ZNS-Ebene hemmt.</p> <p>Weiters sind Kalium-Ergänzungen kontraindiziert, da sie Magen-Darmblutungen verschlimmern können. Die Protonenpumpe tauscht Protonen gegen Kalium aus. Ist vermehrt Kalium vorhanden, so wird dieses im Austausch gegen Protonen aufgenommen. Die Protonen bilden zusammen mit Chloridionen vermehrt Salzsäure im Magen, die die Magenschleimhaut schädigt.</p> <p>Weiters erhöht die Gabe von Selektiven Serotonin Reuptakehemmern oder Ginkgo in Kombination mit NSAIDs das Blutungsrisiko um ein Vielfaches (de Abajo, 2008).</p> <p>SSRIs senken die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten, wodurch die Wirkung dieses Plättchen aktivierenden Faktors vermindert wird.</p>
---	--

<p><u>Herzinsuffizienz</u></p>	<p>Das stark negativ inotrop wirkende Disopyramid ist bei Herzinsuffizienz kontraindiziert. Weiters bewirkt es eine QT-Verlängerung, Torsades de pointes (TdP) und anticholinerge Wirkungen.</p> <p>Auf Arzneistoffe mit einem hohen Natriumgehalt sollte bei Herzinsuffizienz verzichtet werden, da diese eine Flüssigkeitsretention bewirken und somit die bestehende Herzinsuffizienz verschlimmern.</p> <p>Auch NSAIDs sollten mit Vorsicht angewandt werden, da es zu einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz kommt (O'Mahony und Gallagher, 2008).</p>
<p><u>Inkontinenz</u></p>	<p>Bei Inkontinenz sind α-Blocker (Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Dihydroergotoxin, Dihydroergocristin, Tolazolin, Phentolamin, Dibenamin, Phenoxybenzamin) kontraindiziert.</p> <p>Die Harnblasenkontraktion wird über Muskarinrezeptoren gesteuert, wohingegen die glatte Muskulatur von Blasenhalshals und Urethra über Stimulation ihrer α_1-Rezeptoren kontrahiert wird. Mit der Blockade durch α-Blocker wird die Muskulatur relaxiert, die Inkontinenz somit verschlimmert.</p>
<p><u>Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit</u></p>	<p>Aufgrund des negativ chronotropen und inotropen Effektes dürfen keine Betablocker angewandt werden, da es dadurch zu einer weiteren Minderversorgung der Peripherie kommen kann.</p>

<p><u>Schlaflosigkeit</u></p>	<p>Bei Schlaflosigkeit sollten keine selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Monoaminoxidasehemmer eingenommen werden, da diese den Serotonin-beziehungsweise Noradrenalin Spiegel erhöhen und somit anregend wirken. Betaagonisten wie z.B. Dopamin oder β_2-Mimetika in höheren Dosen sowie α-Agonisten wie Pseudoephedrin, sollten aufgrund ihrer Rezeptorenstimulation vermieden werden. Theophyllin wirkt über Adenosin1-Rezeptor Blockade. Diese Rezeptoren dämpfen bei Erregung die Aktivität cerebraler Neuronen. Durch die Blockade fällt dieser Effekt weg, Müdigkeit lässt nach, Aufmerksamkeit nimmt zu, Atmung und Motorik werden verstärkt. Aufgrund dieser Wirkungen ist Theophyllin kontraindiziert bei Patienten, die unter Schlaflosigkeit leiden.</p>
<p><u>Synkopen</u></p>	<p>Bei diesen kurzen Bewusstseinsverlusten fallen Blutdruck und Herzfrequenz ab. Somit sind Betablocker kontraindiziert, da sie negativ inotrop und chronotrop wirken und dadurch die Häufigkeit solcher Synkopen erhöhen können.</p> <p>Langwirksame Benzodiazepine (Nitrazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam) können das Sturzrisiko bei Patienten, die unter Synkopen leiden, aufgrund ihrer muskelrelaxierenden Wirkung erhöhen.</p>
<p><u>Therapie mit Antikoagulantien</u></p>	<p>Wird ein Patient mit Antikoagulantien (Heparine, Cumarine, Ticlopidin, Clopidogrel, Eptifibatid, Tirofiban,) behandelt, so sollte er zusätzlich keine Acetylsalicylsäure erhalten, da gerade bei älteren Patienten das Blutungsrisiko drastisch erhöht ist. Auch Ginkgo und SSRIs verstärken die</p>

	<p>gerinnungshemmende Wirkung um ein Vielfaches (siehe oben). Ausnahme bildet die Kombination von ASS und Clopidogrel bei der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes. Hier wird eine additive Wirkung der beiden Arzneistoffe gewährleistet, die ein Sekundärereignis eines Myocardinfarktes verhindern soll.</p>
<p><u>Verstopfung</u></p>	<p>Bei Verstopfung sollte auf anticholinerg wirksame Pharmaka verzichtet werden (z.B. trizyklische Antidepressiva, Belladonnaalkaloide, Neuroleptika, Antihistaminika), da durch die parasympholytische Wirkung die Darmmotilität herabgesetzt wird und somit eine Verstopfung induziert bzw. verschlimmert wird.</p> <p>Weiters sind Kalzium-Kanalblocker bei Obstipation kontraindiziert, da die Peristaltik durch Blockade der Kalziumkanäle vermindert wird.</p>

2. Präparate und Arzneistoffe in Österreich

Als erster Arbeitsschritt galt es Listen zu erstellen, die den österreichischen Präparaten entsprachen. Dazu wurden neben der Beers List noch andere Studien herangezogen.

Mit Hilfe der Daten von Beers (1991, 1997), Fick et al. (2003), Hamilton et al. (2009), Müller (2008), Budnitz et al. (2007), Laroche et al. (2006), Zhan et al. (2001), O`Mahony et al. (2008), McLeod et al. (1997) und Pugh et al. (2006) konnten zwei Listen erstellt werden, welche einerseits Medikationen, die generell vermieden werden sollten, und andererseits Medikationen, die mit Vorsicht (bei Patienten mit bestimmten Krankheiten, bzw. aufgrund von Elektrolytentgleisungen) angewandt werden sollten, enthalten.

Generikapräparate wurden in die Listen nicht inkludiert, wenn diese den Namen des Arzneistoffes trugen.

2.1. Arzneistoffe, die vermieden werden sollen

Trizyklische Antidepressiva

Arzneistoff	Präparat	Begründung
Amitriptylin	LIMBITROL SAROTEN TRYPTIZOL	Anticholinerge Nebenwirkungen, orthostatische Hypotension, Verwirrheitszustand
Opipramol	INSIDON	
Clomipramin	ANAFRANIL	
Doxepin	SINEQUAN	
Dosulepin	HARMOMED	
Tianeptin	STABLON	
Dibenzepin	NOVERIL	
Melitracen	DEANXIT	
Maprotilin	LUDIOMIL	

Benzodiazepine- langwirksam

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Diazepam	BETAMED GEWACALM HARMOMED PSYCHOPAX STESOLID VALIUM	Erhöhtes Sturzrisiko, Verwirrheitszustand, Delir
Lormetazepam	NOCTAMID	
Flunitrazepam	GUTTANOTTE ROHYPNOL SOMNUBENE	
Chlordiazepoxid	LIMBITROL	
Clobazam	FRISIUM	
Bromazepam	LEXOTANIL	
Lorazepam	MERLIT TEMESTA	
Dikaliumchlorazepat	TRANXILIUM	

Cardiovaskulär wirksame Arzneistoffe

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Digoxin Digitoxin	LANICOR DIGIMERCK	nur bei Vorhofflimmern, 125mg nicht überschreiten
Dipyridamol	ASASANTIN PERSANTIN	Orthostatische Hypotension
Methyldopa	ALDOMETIL	Bradykardie, Depression
Propranolol	INDERAL	ZNS-gängig

NSAIDs

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Indomethacin	INDOBENE INDOCID INDOMELAN	ZNS-gängig
Phenylbutazon	AMBENE	Blutbildveränderungen

Spasmolytika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Hyoscyamin	BELLANORM	Anticholinerge Nebenwirkungen, zeigen keine gute Wirkung als gastrointestinale Spasmolytika
Atropin	BELLANORM	
Scopolamin	BELLANORM	
Tolterodin	DETRUSITOL	
Tropiumchlorid	INKONTAN REKONT SPASMOLYT SPASMOURGENIN URAPLEX	
Benactyzin	ANXIOLIT plus	
Oxybutinin	CYSTRIN DETRUSAN DITROPAN KENTERA INCOTROL	
Drofenin	SPASMOPLUS	
Scopolamin	BELLANORM	

Antisymphotonika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Clonidin	CATAPRESAN	Sedierung, orthostatische Hypotension, Depression, Impotenz
Moxonidin	MOXONIBENE NORMOHEX	
Rilmenidin	ITERIUM	
Reserpin	BRINERDIN HOMVIOTENSIN	

Zentral wirksame Muskelrelaxantien

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Orphenadrin	NORGESIC NEODOLPASSE	Anticholinerge Nebenwirkungen, Sedierung
Baclofen	LIORESAL	
Tizanidin	SIRDALUD	
Tetrazepam	MYOLASTAN	

Antihistaminika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Diphenhydramin	CALMABEN DIBONDRIN NOCTOR SELTOC	Anticholinerge Nebenwirkungen, Verwirrheitszustand, Sedierung
Hydroxyzin	ATARAX	
Chlorphenamin	GRIPPOSTAD C	
Cyproheptadin	PERIACTIN	
Loratadin	ALLERGOSTAD ALLERNON CLARINASE CLARITYN LICTYN LORANO	
Desloratadin	AERINAZE AERIUS AZOMYR NEOCLARITYN	
Cetirizin	CETIRHEXAL CETIRISTAD RATIOALLERG TIRIZIN ZYRTEC	
Dimetinden	FENISTIL	

Diverse Pharmaka

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Biperiden	AKINETON	Verwirrheitszustand, Anticholinerge Nebenwirkungen

2.2. Arzneistoffe, die mit Vorsicht angewandt werden sollen

MAO-Hemmer

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Moclobemid	AURORIX	Vorsicht bei Schlaflosigkeit

Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Citalopram	CITALOSTAD EOSTAR PRAM SEROPRAM	Verursachen SIADH, bei Schlaflosigkeit darauf verzichten
Escitalopram	CIPRALEX	
Fluoxetin	FELICIUM FLUCTINE FLUOXIBENE FLUX "Hexal FLUXOMED - Kapseln 20 mg MUTAN POSITIVUM	
Fluvoxamin	FLOXYFRAL	
Sertralin	ADJUVIN GLADEM TRESLEEN SERTRAPEL	
Paroxetin	ALLENOPAR PAROCETAN PAROXAT SEROXAT	

Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Atomoxetin	STRATTERA	Verursachen SIADH
Reboxetin	EDRONAX	

Selektive Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Venlafaxin	EFFECTIN VENAXIBENE VENLAFAB	Verursachen SIADH, bei Schlaflosigkeit darauf verzichten
Sibutramin	REDUCTIL	
Duloxetin	ARICLAIM CYMBALTA YENTREVE	
Milnacipran	IXEL	

Benzodiazepine- kurzwirksame und benzodiazepinartige Narkotika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Midazolam	DORMICUM	Delir, Verwirrheitszustände, Sturzrisiko
Triazolam	HALCION	
Brotizolam	LENDORM	
Alprazolam	ALPRASTAD XANOR	
Zolpidem	IVADAL MONDEAL ZOLDEM	
Prazepam	DEMETRIN	
Cinolazepam	GERODORM	
Oxazepam	ADUMBRAN ANXIOLIT PRAXITEN	
Nitrazepam	MOGADON	

Neuroleptika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Perphenazin	DECENTAN	Erhöhtes Sturzrisiko, Phenothiazine (Perphenazin, Fluphenazin) KI bei Epilepsie
Fluphenazin	DAPOTUM	
Prothipendyl	DOMINAL	
Zotepin	NIPOLEPT	
Quetiapin	QUETIALAN SEROQUEL	
Chlorprothixen	TRUXAL	
Zuclopenthixol	CISORDINOL	
Flupentixol	DEANXIT FLUANXOL	
Olanzapin	ZYPREXA	
Sulpirid	DOGMATIL MERESASUL	
Tiaprid	DELPRAL	
Amisulprid	SOLIAN	
Melperon	BURONIL	
Haloperidol	HALDOL	
Droperidol	DEHYDROBENZPERIDOL	
Ziprasidon	ZELDOX	
Aripiprazol	ABILIFY	

Aminoglycosid-Antibiotika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Neomycin	BANEOCIN BETNESOL N HYDOFTAL M-M-RVAXPRO OTOSPORIN PRIORIX	Ototoxizität
Paromomycin	HUMATIN	
Amikacin	BIKLIN	
Gentamicin	REFOBACIN SEPTOPAL SULMYCIN Implant	
Netilmicin	CERTOMYCIN	

Opiode

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Morphin	COMPENSAN MUNDIDOL KAPANOL CSR MORAPID MUNDIDOL UNO ORAMORPH SUBSTITOL VENDAL	Aufpassen bei Dosierung, Metaboliten stärker wirksam, Verschlimmerung einer Obstipation
Buprenorphin	NORSPAN SUBOXONE SUBUTEX EMGESIC TRANSTEC TRIQUISIC	
Tramadol	ADAMON CONTRAMAL CROMATODOL NOAX TRADOLAN TRAMABENE TRAMAL TRAMASTAD TRAMUNDAL ZALDIAR	
Pethidin	ALODAN	
Meprobamat	MILTAUN	
Codein	CODELUM CODIPERTUSSIN CODIPRONT RESYL mit Codein SPASMOPLUS	
Fentanyl	ABSTRAL FENTAMED FENTORON IONSYS MATRIFEN	

Abschwellende Arzneistoffe

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Oxymetazolin	NASIVIN WICK SinexAloe	Blutdruckerhöhung und Tachykardie bei Langzeitanwendung
Naphazolin	ACONEX COLDAN COLDISTAN COLDOPHTHAL LUUF OPHTAGUTTAL RHINON RHINOPERD	
Tramazolin	RHINOSPRAY	
Xylometazolin	OTRIVIN RATIOSOFT XYLO-COMOD	
Phenylephrin	NEOCITRAN RHINOPRONT	
Pseudoephedrin	AERINAZE ASPIRIN Complex CLARINASE	

H₂-Blocker

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Ranitidin	RANIC RANINORM ULSAL ZANTAC	Hepatotoxisch und Nephrotoxisch bei Langzeitanwendung
Cimetidin	CIMETAG NEUTROMED NEUTRONORM ULCOSTAD	

Thiazid-Diuretika

Arzneistoff	Präparat	Begründung
Hydrochlorothiazid	ACCUZIDE ACECOMB ACELISINO COLISINOSTA AMILORETIK AMILORID "Genericon" comp ATACAND plus BELOC comp BIFRIL- plus BISOSTAD plus BLOPRESS Plus CAPOZIDE CAPTOHEXEL comp COACETAN COCAPTOPRIL CODILATREND CODIOVAN 80 COENAC COENALAPRIL COEPRATENZ Plus COMEPRIL CONCOR Plus CONFIT CORENISTAD CORENITEC COSAAR plus DYTIDE H ENAC plus FORTZAAR FOSICOMB HYPREN plus INHIBACE plus LANNAPRIL plus LISIHEXAL comp LISINOPRIL "Arcana" comp. LORADUR MENCORD Plus METOPROLOL "ratiopharm" - Tabletten compositum MICARDIS Plus MODURETIC OLMETEC Plus RAMICOMP RENITEC plus	nicht mehr als 50mg/Tag

	RIVACOR plus SELOKEN retard plus TEVETEN plus TRIAMTEREN "Genericon" comp. TRITAZIDE ZOFENIL- plus	
--	---	--

Kalziumkanalblocker

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Nifedipin	ADALAT BUCONIF FEDIP NIFEBENE NIFTEN OSPOCARD	Bei Obstipation aufpassen
Nisoldipin	SYSCOR	
Nitrendipin	BAYPRESS CENIPRES	
Felodipin	PLENDIL MUNOBAL	
Nimodipin	NIMOTOP	
Amlodipin	AMLODIBENE AMLODILAN AMLODINOVA CADUET EXFORGE HARMIDIPIN NORVASC SEVIKAR	
Nilvadipin	TENSAN	
Lercandipin	ZANIDIP	
Verapamil	CONFIT ISOPTIN VERACAPT VERAPABENE VEROPTINSTADA	
Gallopamil	PROCORUM	
Diltiazem	DILZEM	

ACE-Hemmer

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Enalapril	ALAPRIL CENIPRES COENAC COENALAPRIL COENATYROL COMEPRIL CORENISTAD CORENITEC ENAC "Hexal" MEPRIL RENISTAD RENITEC	Hyponatriämie, Hyperkaliämie
Captopril	CAPACE CAPOZIDE DEBAX VERACAPT	
Ramipril	HYPREN LANNAPRIL LASITACE TRITACE TRITAZIDE	
Lisinopril	ACECOMB ACELISINO comp. ACEMIN ACETAN COLISINOSTAD COACETAN	
Perindopril	COVERSUM PRETERAX	
Fosinopril	FOSICOMB FOSITENS	
Spirapril	QUADROPRIL	
Quinapril	ACCUPRO ACCUZIDE	
Imidapril	TANATRIL	

SARTANE

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Losartan	COSAAR FORTZAAR	Hyponatriämie, Hyperkaliämie
Eprosartan	COEPRATENZ TEVETEN	
Candesartan	ATACAND BLOPRESS	
Valsartan	CODIOVAN DIOVAN EXFORGE	
Olmesartan	AMELIOR MENCORD OLMETEC SEVIKAR	
Telmisartan	MICARDIS	

Aldosteronantagonisten

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Spironolacton	ALDACTONE FUROSPIROBENE LASILACTON SALIALDOPUR	Hyponatriämie, Hyperkaliämie
Eplerenon	INSPRA	

Schleifendiuretika

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Furosemid	FURON LASILACTON LASITACE LASIX SPIRONO	Ototoxizität, Hyponatriämie, Hypokaliämie
Piretanid	TRIALIX - Tabletten	
Bumetanid	BURINEX	

Alpharezeptorenblocker

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Prazosin	MINIPRESS	Bei Inkontinenz KI
Terazosin	UROCARD UROFLO VICARD	
Doxazosin	ASCALAN DOXAPRESS HIBADREN PROSTADILAT SUPRESSIN	
Alfuzosin	XATRAL	

Betablocker

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Sotalol	SOTACOR SOTAHEXAL SOTAMED SOTASTAD	KI bei Asthma Bronchiale, COPD, Diabetes mellitus, Synkopen
Labetalol	TRANDATE	
Carvedilol	CODILATREND DILATREND	
Celiprolol	SELECTOL SELECTURON	
Esmolol	BREVIBLOC	
Pindolol	VISKEN	
Atenolol	ATEHEXAL ATENOLAN BETA- ADALAT NIFTEN TENORETIC TENORMIN	
Metoprolol	BELOC LANOC METOHEXAL METOMED SELOKEN	

Corticosteroide

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Prednisolon	APREDNISLON DELTA-HAEDENSA RECTOPRED SCHERIPROCT SOLUDACORTIN	Bei Langzeitanwendung Osteoporosegefahr, Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus schwierig
Methyprednisolon	SOLUMEDROL URBASON	
Triamcinolon	SOLUVOLON VOLON	
Betamethason	BETESIL BETNESOL CELESTAN - BIPHASE	
Dexamethason	AMBENE DEXABENE FORTECORTIN RHEUMESSER UROMONT	
Fluticason	AVAMYS FLIXOTIDE SERETIDE VIANI	
Beclometason	AEROCORTIN BECLOMET BECOTIDE FOSTER	
Budesonid	GIONA Easyhaler BUDENOBRONCH BUDIAIR ENTOCORT MIFLONIDE NOVOLIZER PULMICORT SYMBICORT	
Hydrocortison	COLIFOAM HYDROCORTONE	

Laxantien

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Bisacodyl	DULCOLAX LAXBENE PREPACOL	bei Langzeitanwendung Vorsicht, Darmfunktion wird herabgesetzt, Elektrolytentgleisungen
Natriumpicosulfat	AGAFFIN AGIOPIC GUTTALAX LAXASAN	

Antikoagulantien

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Acenocoumarol	SINTROM	Bei ASS, Ginkgo, SSRI Einnahme Vorsicht
Phenprocoumon	MARCOUMAR	
Tirofiban	AGGRASTAT	
Clopidogrel	PLAVIX	
Ticlopidin	THROMBODINE TIKLID	

Diverse Pharmaka

Arzneistoff	Präparate	Begründung
Eisensulfat	AKTIFERRIN FERROGRAD FOL FERROGRADUMET KEPHALODORON TARDYFERON	mehr als 325mg/ Tag vermeiden
Theophyllin	EUPHYLLIN RESPICUR THEOSPIREX UNIFYL	Bei Insomnia darauf verzichten
Pentoxifyllin	PENTOHEXAL PENTOMER PENTOXI PENTOXIMED TRENTAL VASONIT	Bei Insomnia darauf verzichten

2.3. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, anhand dieser Listen die absolute Häufigkeit der Anwendung der auf der Beers List stehenden Arzneistoffe zu überprüfen bzw. anhand von Patientengesprächen und Ermittlung von Laborparametern heraus zu finden, ob eine Anwendung einer solchen Liste in der Praxis in Österreich sinnvoll wäre. Außerdem galt es, anhand von Studien herauszufinden, ob jene Arzneimittel, die auf dieser Liste stehen wirklich ein so hohes Nebenwirkungspotential für den geriatrischen Patienten darstellen.

3. Methodik

Der praktische Teil dieser Diplomarbeit wurde im Kaiser-Franz-Josef Spital im 10. Bezirk in Wien durchgeführt.

Zu Beginn wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Anhand von Publikationen (siehe Kapitel 2) konnten zwei Listen über „Arzneistoffe, die vermieden werden sollten“ bzw. „jene, die mit Vorsicht angewandt werden sollten“ erstellt werden.

Weiters wurden anhand der Arzneistoffe jene Präparate, die in Österreich am Markt sind, herausgesucht. Das geschah mit Hilfe des Programmes Medis.

Medis ist ein Programm auf Basis der Daten des Austria Codex, welches im Wiener KAV eingesetzt wird. Es beinhaltet alle in Österreich erhältlichen Arzneistoffe bzw. die dazugehörigen Präparate sowie Indikationsgruppen.

Die Monate März bis Ende Juni 2009 wurden auf der Akutgeriatrie 1 und 2 des Sozialmedizinischen Zentrums Süd (SMZ- Süd), Kaiser-Franz-Josef Spital (KFJ) verbracht. Neu aufgenommene Patienten wurden aufgesucht und Gespräche mit ihnen geführt. Nach ihrem meist drei Wochen andauernden Aufenthalt, wurden sie abermals besucht.

Es wurden die Anamnesebögen und die Entlassungsbriefe kopiert, und die darin festgehaltene Medikation in eine Access-Datenbank eingegeben.

Weiters wurden jene markanten Arzneimittel herausgeschrieben und die Patienten zu diversen Nebenwirkungen befragt.

Anhand einer Tabelle (siehe Abb.1) wurden Nebenwirkungen bei der Aufnahme und bei der Entlassung (da es hier oftmals eine Änderung in der Medikation gab) notiert.

Mit jeder Entlassung wurden zusätzlich die Laborwerte der Patienten, die während ihres Aufenthaltes auf der AGR erfasst wurden, aus der elektronischen Patientenakte entnommen.

Hier werden alle Labor-, Röntgen-, Endoskopiebefunde etc. der Spitäler des Wiener KAV archiviert und online gestellt und sind somit für alle Berechtigten zugänglich.

Die Laborwerte wurden in einer weiteren Access-Datenbank abgespeichert.

Es wurden schließlich Datenbankabfragen formuliert und die resultierenden Tabellen wurden zuletzt in MS Excel ausgewertet um ein statistisches Ergebnis zu erzielen.

Erstkonsultation

Datum:

Zweitkonsultation

Datum:

NEBENWIRKUNG	vorhanden	wird als störend empfunden		NEBENWIRKUNG	vorhanden	wird als störend empfunden	
		JA	NEIN			JA	NEIN
gestiegene Sturzhäufigkeit				gestiegene Sturzhäufigkeit			
Somnolenz				Somnolenz			
Verwirrtheit				Verwirrtheit			
Schwindel				Schwindel			
Bradykardie				Bradykardie			
orthostatische Hypotension				orthostatische Hypotension			
Delir				Delir			
Halluzinationen				Halluzinationen			
Atemdepression				Atemdepression			
trockener Mund				trockener Mund			
Verstopfung				Verstopfung			
Harnretention				Harnretention			
erhöhter Augeninnendruck				erhöhter Augeninnendruck			
Schlaflosigkeit				Schlaflosigkeit			
Inkontinenz				Inkontinenz			
Extrapyramidale Störungen				Extrapyramidale Störungen			
Blutzucker nicht einstellbar				Blutzucker nicht einstellbar			
Hypoglykämie				Hypoglykämie			
Herzinsuffizienz				Herzinsuffizienz			
Verstärktes Blutungsrisiko				Verstärktes Blutungsrisiko			

Abb.1: MS Excel Arbeitsblatt für die Erkennung von Nebenwirkungen

4. Ergebnisse/ Diskussion

4.1. Das Patientenkollektiv

Während der 4-monatigen praktischen Arbeit im Kaiser-Franz-Josef Spital konnten Daten von 182 Patienten gesammelt werden.

Da sich die Beers List mit der Medikation bei geriatrischen Patienten über 65 Jahre beschäftigt, schieden alle jüngeren Patienten aus.

So erhielt man eine Zahl von 164 Patienten, die 65 Jahre oder älter waren.

Das durchschnittliche Alter dieser 164 Patienten lag bei 80,02 Jahren.

125 dieser Patienten waren weiblich (76%) die restlichen 39 (24%) männlichen Geschlechts.

4.2. Patientengespräche

Während der Patientengespräche wurde es zunehmend klarer, dass eine Auswertung über diese praktisch unmöglich ist.

Um wirklich anhand einer solchen Methodik Ergebnisse erzielen zu können, bedarf es mehrerer geschulter Personen, wie z.B. Ärzte, Psychologen, Physiotherapeuten und natürlich klinischer Pharmazeuten.

Aufgrund der Tatsache, dass geriatrische Patienten einen anderen Lebensstil haben als junge und aufgrund der interindividuellen Eigenheiten, ist es schwer herauszufinden, ob diverse Umstände tatsächlich medikamenteninduziert sind oder aufgrund des Lebensstils zustande kommen.

So zeigte sich ein Trend in Richtung anticholinergischer Nebenwirkungen, bezüglich trockenen Mundes oder Verstopfung, der jedoch nicht statistisch erfasst werden konnte ohne diverse andere Methoden.

Patienten, die über trockenen Mund klagten, konnten die darauf folgende Frage ob sie denn genügend trinken, zum Großteil mit „nein“ beantworten.

Weiters fehlten die Daten bezüglich Wasseraufnahme und Wasserausscheidung, welche zum Errechnen der Wasserbilanz von Nöten wäre.

Aber zum Teil 90-jährige Patienten zu bitten, sie sollen doch ihre Wasseraufnahme und – ausscheidung notieren, hätte den Rahmen dieses Projektes gesprengt, da hier eine permanente Betreuung von Nöten gewesen wäre.

Auf die Frage hin, ob ihnen denn oft schwindlig sei, kam oftmals ein „ja“. Jedoch war es auch hier wieder schwierig zu unterscheiden, ob das Problem tatsächlich aufgrund der Medikation bestand oder einfach aufgrund der Tatsache, dass diese Patienten die meiste Zeit des Tages im Bett verbrachten, sich nicht bewegten und zu wenig tranken.

Genauso verhielt es sich mit Sturzhäufigkeit, Somnolenz, orthostatischer Hypotension und Bradykardie. Dieses Befinden kann entweder medikamenteninduziert sein, jedoch auch aufgrund mangelnder Bewegung, zu wenig Flüssigkeitsaufnahme etc. zu Stande kommen.

Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten mit dieser Medikation auf der Akutgeriatrie eingeliefert wurden, konnte nicht festgestellt werden, wie es ihnen denn ohne eben diese ergangen wäre.

Bezüglich Verstopfung kam es zur gleichen Problematik:

Patienten bewegen sich nicht, trinken viel zu wenig und hinzu kommt noch die Veränderung bezüglich Verdauung im Alter. Dadurch war es auch hier wieder unmöglich, eine medikamenteninduzierte Verstopfung festzustellen.

Auch betroffen von Veränderungen im Alter sind Patienten, die unter Inkontinenz leiden. Ob es tatsächlich durch Medikamente hervorgerufen wird, können nur Personen feststellen, die die Patienten schon vor der Einnahme dieser Pharmaka kannten.

Auch bei der Harnretention kam wieder einmal der Faktor des zu wenig Trinkens hinzu. Denn wo keine Flüssigkeit vorhanden ist, kann auch keine ausgeschieden werden.

Verwirrtheit, wie sie so oft als anticholinerge Nebenwirkung beschrieben wird, kann tatsächlich durch diverse Pharmaka hervorgerufen werden, jedoch auch einfach altersbedingt entstehen. Dies ist wohl nur möglich, wenn man Patienten bereits längere Zeit kennt und somit einen Vergleich hat.

Halluzinationen sind sehr schwer zu diagnostizieren. Zumindest mit den Mitteln, die zur Verfügung standen - nämlich nur dem Gespräch. Denn mit Patienten, die unter möglichen Halluzinationen litten, war es auch unmöglich Kommunikation, zu betreiben.

4.3. Arzneistoffe die vermieden werden sollten

4.3.1. Kardiovaskulär wirksame Arzneistoffe

4.3.1.1. Digitalispräparate

Digoxin bzw. Digitoxin als wirksamer Bestandteil der Digitalispräparate ist ein Hemmer der Natrium-Kalium-ATPase. Durch den verringerten Abtransport von Natrium aus der Zelle kommt es zu einer Kumulation von Natrium in der Zelle. Daraufhin kommt es zu einer Erhöhung der Kalziumkonzentration und somit zur stärkeren Kontraktion der Herzmuskelzelle sowie zu einer Senkung der Schlagfrequenz. Aufgrund dieser Tatsache wirkt Digoxin positiv inotrop - also schlagkraftverstärkend - und negativ chronotrop - also frequenzsenkend.

Vor- und Nachlast werden gesenkt, die Herzgröße und der Sauerstoffverbrauch nehmen ab.

Früher wurde Digoxin bei der Herzinsuffizienz angewandt. Heute sollte die Anwendung jedoch nur mehr bei supraventrikulären Tachykardien erfolgen.

Bei einer Herzglykosidvergiftung bzw. -überdosierung kann es zu Nebenwirkungen wie Bradykardie, Vorhofflimmern oder AV- Überleitungsstörungen kommen. Weiters können der Gastrointestinal-Trakt sowie das Zentralnervensystem betroffen sein.

Aufgrund dieser Nebenwirkungen, vor allem der Bradykardien, stehen Digoxin und Digitoxin auf der Beers List, jedoch erst ab einer Dosierung von über 125 mg/Tag. Trotzdem sollten Digitalispräparate bei Herzinsuffizienz nicht mehr verwendet werden, unabhängig von der Dosierung.

Digitoxin hat im Gegensatz zum Digoxin eine OH-Gruppe weniger, ist somit apolarer, wodurch die unterschiedliche Pharmakokinetik dieser beiden Stoffe zustande kommt.

	Digitoxin	Digoxin
Bioverfügbarkeit (%)	>90	70-80
Plasmaproteinbindung (%)	>90	20-40
Metabolisierter Anteil (%)	>70	<30
Plasmahalbwertszeit (h)	144-192	33-36
Tägliche orale Erhaltungsdosis (mg)	0,07-0,1	0,15-0,3
Therapeutische Plasmakonzentrationen (ng/ml)	10-20	0,5-0,8

Abb.2: Pharmakokinetik der Herzglykoside (Allg. und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, d. Henschler et al.)

Während des Beobachtungszeitraums wurden im SMZ-Süd zwei Digitalispräparate verschrieben.

Digimerck (Digitoxin) und Lanitop (Metildigoxin).

12 Patienten erhielten jeweils eines dieser beiden Präparate. Eine Patientin erhielt das Präparat, das sie bei der Aufnahme verschrieben hatte, bei der Entlassung nicht mehr. Zwei der 12 Patienten erhielten es erst während ihres Aufenthaltes auf der AGR.

Die Dosierung lag immer unter 0,125 mg pro Tag, nämlich bei 0,07mg bzw. 0,1mg.

3 Patienten erhielten 0,1mg Metildigoxin pro Tag, ein Digoxinderivat das im Körper in Digoxin umgewandelt wird.

Bei all diesen 3 Patienten lag der Plasmaspiegel über dem oberen Grenzwert von 0,8 ng/ml. Im Durchschnitt bei 1,43 ng/ml.

Jene Patienten, die Digitoxin erhielten, 0,07mg pro Tag, waren etwas besser eingestellt.

Von 9 Patienten lagen nur zwei über dem oberen Grenzwert, die restlichen 7 befanden sich zwischen 10 und 20 ng/ml.

Zwei der zwölf Patienten waren zusätzlich noch von einer Hypokaliämie betroffen.

Hypokaliämien stellen insofern ein Problem bei Digoxin- bzw. Digitoxingabe dar, als die Bindung des herzwirksamen Glykosides an sein Zielenzym, nämlich die Natrium-Kalium-Pumpe, verstärkt und somit die Wirkung erhöht wird.

Grund für die Hypokaliämie könnte bei jenen Patienten eine Schleifen- bzw. Thiaziddiuretikagabe sein.

Zwei weitere Patienten erhielten Verapamil bzw. Diltiazem. Diese Kalziumkanalblocker sind Inhibitoren des CYP 3A4 Enzyms. Digitoxin wird zum Großteil metabolisiert, ein Metabolit ist Digoxin, das unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneistoffe mit Verapamil bzw. Diltiazem kommt es zu einer Erhöhung der Konzentration des Digitoxin.

Eine der zwei Patienten zeigte eine deutliche Erhöhung ($> 23\text{ng/ml}$).

Der zweite lag zwar noch im therapeutischen Bereich, jedoch im oberen Drittel dessen.

4.3.1.2. Propanolol

Betablocker werden in der Therapie der Herzinsuffizienz, bei Hochdruckpatienten, bei Arrhythmien und Angina Pectoris angewandt.

Sie senken über Betarezeptorenblockade den Blutdruck bzw. verringern den Sympathikustonus, der bei Herzinsuffizienz reflektorisch erhöht ist.

Eine Kontraindikation für Betablocker wären die vasospastische Angina, Diabetes mellitus, Synkopen, periphere vaskuläre Verschlusskrankheit, COPD und Asthma bronchiale.

Betablocker kann man in drei Generationen einteilen:

- Jene der ersten Generation (Sotalol, Propanolol, Timolol und Pindolol) wirken unselektiv sowohl an β_1 also auch an β_2 Rezeptoren antagonistisch.
- β_1 selektiv wirken Acebutolol, Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol.
- Über zusätzliche Vasodilatation mittels NO Freisetzung wirkt Nebivolol. Carvedilol wirkt unselektiv auch an Alpharezeptoren.

Laut Beers List ist abgesehen von den typischen Kontraindikationen (siehe oben) das hoch lipophile Propanolol bei Patienten über 65 Jahren kontraindiziert.

In diversen Studien und Reviews konnte belegt werden, dass Propanolol häufiger ZNS-Nebenwirkungen hervorruft als andere Betablocker.

Das liegt vor allem an der Lipophilie dieses Arzneistoffes. Er durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und kann in 10-20 fach höherer Konzentration als hydrophile Betablocker im Hirngewebe nachgewiesen werden. Der Gehirngewebe/ Plasma Quotient liegt bei Propanolol bei 26:1, wohingegen er bei Atenolol bei 0,2:1 liegt.

Im Gehirn befindet sich eine große Anzahl an Betarezeptoren, vor allem im limbischen System und im Hippocampus.

Durch die Betablockade im Gehirn kommt es zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlaflosigkeit, Depressionen und Halluzinationen.

Jede einzelne Nebenwirkung wurde unter Propanolol Gabe signifikant häufiger gefunden als unter anderen Betablockern. Jedoch ist das absolute Auftreten dieser Nebenwirkungen selten. Halluzinationen lagen bei 0,8%, Depressionen bei 1,6%, Schwindel bei 4,1% und Schlafstörungen bei 4,3%.

Weitere Nebenwirkungen sind eine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses unter Propanolol, die man unter Atenolol nicht gefunden hat, sowie Depressionen.

Aufgrund der Zunahme von Betarezeptoren unter Betablockergabe, sowie einer gesteigerten Noradrenalinsensibilität und der Blockade von Serotoninrezeptoren kann es zu Depressionen kommen.

Es konnte darüber hinaus eine Assoziation zwischen Betablocker- und Antidepressiva-Verwendung festgestellt werden (Gleiter und Deckert, 1996).

Auch in anderen Studien konnte ein häufigeres Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen unter Propanololgabe als unter anderen Betablockern nachgewiesen werden (Dimenäs et al., 1990, Mc Ainsh und Cruickshank, 1990).

Immerhin bekamen 6 Patienten der AGR1 und 2 das eigentlich kontraindizierte Propanolol verschrieben. 3 dieser Patienten erhielten es sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung sowie eine Patientin nur bei der Entlassung. Bei zwei weiteren, die Propanolol bei der Aufnahme verschrieben bekommen hatten, fehlen leider die Entlassungsdaten.

Leider fehlen hier die Daten bezüglich der tatsächlichen ZNS-Nebenwirkungen. Auffällig ist dass 2/3 der Patienten zeitgleich ein Antidepressivum verschrieben bekommen haben. Das deckt sich mit den in der Literatur gefundenen Informationen.

Lediglich 1/3 der Patienten bekamen Schlafmittel in Form von Benzodiazepinen. Da jedoch 40% aller Patienten Benzodiazepine einnahmen, lässt sich daraus schließen, dass eine Propanololgabe nicht unbedingt mit Schlafproblemen einhergehen muss.

Weiters zu beachten ist, dass Propanolol über CYP 1A2 und 2D6 verstoffwechselt wird.

33,3% der Patienten bekamen Sertralin. Dieser Serotoninreuptakeinhibitor ist ein Inhibitor von CYP 2D6. Somit kann bei einem Drittel der Patienten aufgrund von diversen Medikamentencocktails der Propanololspiegel deutlich erhöht werden, wodurch die Nebenwirkungen steigen.

Zwei der sechs Patienten (33,3%) waren Diabetiker. Sie hatten nicht nur das hochlipophile Propanolol verschrieben bekommen, sondern auch noch zusätzlich eine weitere Kontraindikation für Betablocker in ihrer Krankengeschichte.

4.3.2. Anticholinerg wirksame Arzneistoffe

Zahlreiche Arzneistoffe wirken nicht nur an ihrem vorbestimmten Wirkort, sondern blockieren nebenbei auch andere Rezeptoren. Häufig sind die Ach-Rezeptoren von so einer Blockade betroffen.

Durch die Muskarinrezeptorenblockade kommt es zu Nebenwirkungen wie trockener Mund, Erhöhung des Augeninnendruckes, Miktionsbeschwerden, Obstipation, Tachykardie und Verwirrtheitszustände.

Außerdem kommt es bei anticholinerg wirksamen Arzneistoffen zu einer gesteigerten Sturzhäufigkeit. (Berdot et al., 2009).

Ältere Patienten sind ohnedies von Veränderungen in ihrem Körper betroffen, wie z.B. der Verlangsamung der Verdauung. Gibt man hier noch zusätzlich einen anticholinerg wirksamen Arzneistoff, kann dies zu starken Obstipationen führen.

In weiterer Folge kann es aufgrund der Acetylcholinrezeptorblockade zur Verschlimmerung bzw. zum Ausbrechen eines Morbus Alzheimer kommen, da dieser mit dem Verlust cholinergischer Neuronen einhergeht. 2009 veröffentlichten Campbell et al. einen klinischen

Review über den Zusammenhang von anticholinerg wirksamen Medikamenten und Delir. Hierzu analysierten sie 27 veröffentlichte Studien, von denen sich 13 mit den Auswirkungen eben dieser Arzneistoffe auf das Gedächtnis befassten. Bei 11 dieser 13 Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Anticholinergika und Delir festgestellt werden (Campbell et al., 2009).

Aufgrund dieser Nebenwirkungen muss die Gabe von anticholinerg wirksamen Arzneistoffen an ältere Patienten besonders überlegt sein. Viele Wirkstoffe, die jenes Nebenwirkungspotential aufweisen, haben Einzug auf die Beers List erhalten und trotzdem werden sie noch mit relativ hoher Häufigkeit, sogar in Kombination an eben jene Patientengruppe verschrieben.

4.3.2.1. Trizyklische Antidepressiva

Antidepressiva sind eine unter geriatrischen Patienten weit verbreitete Gruppe an Arzneistoffen.

Früher waren trizyklische Antidepressiva (TCA) Mittel der Wahl bei Depressionen. In den letzten Jahren hat sich die Ansicht jedoch geändert, und die TCA wurden zunehmend von den Serotonin- bzw. Noradrenalinreuptakeinhibitoren (SSRIs und SNRIs) verdrängt.

TCA wirken als unselektive Monoaminreuptakeinhibitoren. Sie greifen jedoch auch an Muskrinrezeptoren an und blockieren diese. Aufgrund dieser Tatsache kommt es zu einem weiteren Nebenwirkungsspektrum als es bei SSRI, SNRI, oder den dualen Reuptakehemmern SSNRIs der Fall ist.

Durch die Muskarinrezeptorenblockade kommt es zu den typischen anticholinergen Nebenwirkungen.

1997 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, die beschreibt, dass TCAs ein stärkeres Nebenwirkungspotential bezüglich anticholinergischer Nebenwirkungen, Schwindel und Somnolenz als SSRIs haben (Steffens et al., 1997).

Weiters kommt es unter TCA-Gabe zu Gewichtszunahme (Altamura et al., 1989), die aufgrund der Blockade von 5HT₂ und/oder H₁-Rezeptoren zustande kommt.

Durch die H₁-Rezeptorenblockade kommt es zusätzlich noch zur Sedierung, wodurch das Sturzrisiko erhöht wird.

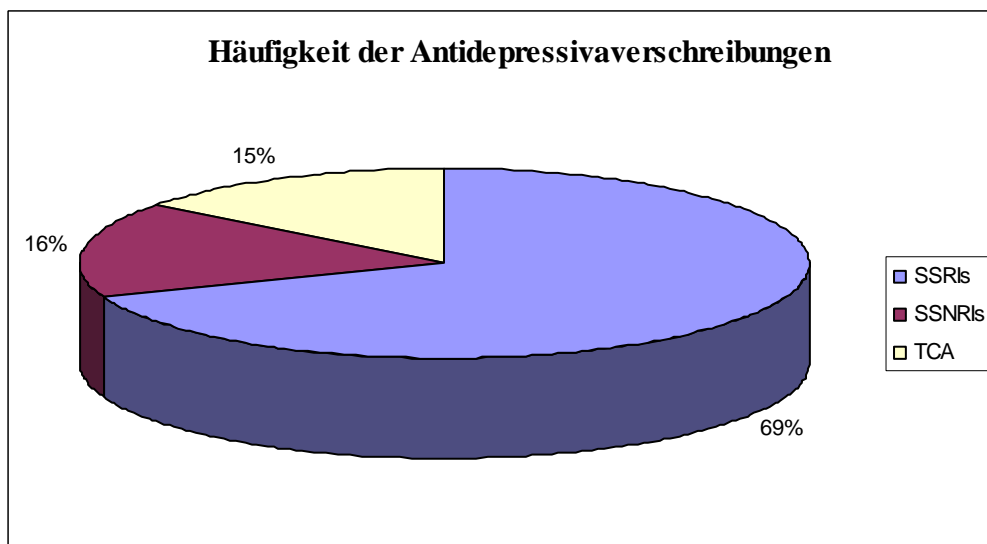
Jedoch ist unter der Einnahme von SSRIs das Sturzrisiko auch erhöht (Liu et al., 1998).

Aufgrund dieser zahlreichen Nebenwirkungen sind trizyklische Antidepressiva für Patienten über 65 Jahre kontraindiziert. Aus diesem Grund haben sie auch einen Platz auf der Beers List gefunden.

Von 164 Patienten bekamen auf der AGR im SMZ-Süd 55 Antidepressiva.

Das ist immerhin jeder Dritte (33,5%).

Die Aufteilung auf die einzelnen Klassen sieht wie folgt aus:



<u>Gruppe</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
SSRIs	38	23,17	69
SSNRIs	9	5,5	16
TCA	8	4,85	15
		33,52	

Abb. 3: Häufigkeit der unterschiedlichen Antidepressiva- Gruppen

Immerhin 8 Patienten bekamen die eigentlich kontraindizierten trizyklischen Antidepressiva verschrieben. 6 davon sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung, 2 davon erhielten es erst während ihres Aufenthaltes auf der AGR.

Bei den Patientengesprächen wurde auf die anticholinergen Nebenwirkungen geachtet. Es zeigte sich auch ein Trend in Richtung dieser.

Jedoch kann aufgrund der Tatsache, dass auch andere Lebensumstände miteinbezogen werden müssen (s. oben), keine genaue Aussage darüber gemacht werden.

Bis auf einen Fall beinhalteten alle TCA Amitryptilin als Wirkstoff. Eine Patientin bekam Tianeptin.

Hier ist zu beachten, dass Amitryptilin über CYP 3A4 und 2C19 metabolisiert wird.

Es kann hier zu einigen CYP-Interaktionen kommen.

Ein Patient bekam gleichzeitig Diltiazem, einen CYP 3A4 Hemmer. Hier kann es zur Verstärkung der Nebenwirkungen von Amitryptilin aufgrund der Hemmung des Abbaus kommen.

Tianeptin wird nicht über CYP verstoffwechselt (Anditsch, 2006)

Aufgrund derart ausgeprägter Nebenwirkungen sollte bei der antidepressiven Therapie von geriatrischen Patienten auf Antidepressiva anderer Substanzklassen zurückgegriffen werden.

4.3.2.2. Spasmolytika

Spasmolytika wie z.B. Belladonnaalkaloide oder Hyoscyamine wurden von Beers auf seine Liste gesetzt, da diese stark anticholinerg wirksam sind bzw. ihre Wirkung fraglich ist.

Vom Langzeitgebrauch wird seinerseits abgeraten.

Spasmolytika wirken auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes durch Blockade der ACh-Rezeptoren. Dadurch werden Spasmen, die durch Acetylcholin hervorgerrufen werden, behoben.

Weiters bewirken sie eine Minderung von Kontraktion der Blase und Urethra, wodurch eine Inkontinenz verbessert werden kann.

Durch diese Blockade kommt es aber zu bedeutenden anticholinergen Nebenwirkungen.

In zahlreichen Studien wird auf die anticholinergen Nebenwirkungen von Spasmolytika hingewiesen.

Im Vergleich zu Plazebo konnten sowohl bei Trosipiumchlorid als auch bei Oxybutinin anticholinerge Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese beinhalteten trockenen Mund, Verstopfung, Kopfschmerzen, visuelle Störungen, Harnretention und abdominelle Schmerzen

(Devada et al., 2005). In diesem Review wird die Wirkung von Trospiumchlorid in 7 Studien belegt.

Weiters findet man zahlreiche Studien, welche die Wirkung, entgegengesetzt der Meinung von Herrn Beers, von Spasmolytika bezüglich Inkontinenz bestätigen.

In einem Review aus dem Jahr 2007 wurde festgestellt, dass die Wirkung von Oxbutynin bezüglich Placebo signifikant erhöht ist (Lam und Hilar, 2007).

2005 wurde ein Review publiziert, in dem über eine deutliche Wirkung auf den gesamten Gastrointestinaltrakt von Trospiumchlorid berichtet wird. So werden Magenentleerung, Dünndarm und Dickdarmperistaltik, Gallenblasenkontraktion und Ösophagusperistaltik unter Trospiumchloridgabe verringert (Guay, 2005).

In einem weiteren Review wird über eine Verringerung der Inkontinenzepisoden pro Tag, eine Verringerung des Dranges, eine Toilette aufsuchen zu müssen sowie über eine Erhöhung des Urinvolumens in der Blase berichtet:

In einer placebokontrollierten Studie erlitten Patienten, die für 12 Wochen Trospium erhielten, um 1,5-4 Inkontinenzepisoden pro Woche weniger als jene, die ein Placebo bekamen.

Trospium als hydrophile quartäre Ammoniumverbindung sollte weniger ZNS-gängig sein und somit weniger zentrale Nebenwirkungen besitzen. Diese These konnte jedoch noch nicht bestätigt werden.

In einigen doppelblind placebokontrollierten Studien wurde Trospium mit Oxbutynin verglichen und man kam zu dem Ergebnis, dass in der Wirkung keine signifikanten Unterschiede existierten. Lediglich die Fälle an Mundtrockenheit und somit die Nebenwirkungen waren unter Trospium etwas geringer (Epstein et al., 2006).

Von Vorteil ist auch, dass Trospium nicht über CYPs verstoffwechselt wird, wohingegen Oxbutinin über CYP 3A4 verstoffwechselt wird, wodurch es zu zahlreichen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen kommen kann.

In den 4 Monaten auf der AGR gab es 7 Fälle einer Spasmolytikaanwendung. 5 Patienten bekamen Trospiumchlorid, 2 Oxbutinin.

2 Patienten erhielten Spasmolytika sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung, 1 nur bei der Aufnahme, 3 nur bei der Entlassung. Von einem weiteren, der ein Spasmolytikum bei der Aufnahme verschrieben hatte, fehlen die Entlassungsdaten.

Eine Patientin bekam Oxybutinin und Amitryptilin, das zu einer Verstärkung der anticholinergen Nebenwirkungen führt.

Jene zwei Patienten, die Oxybutinin erhielten, bekamen keine Medikation, die eine Hemmung bzw. Induktion des CYP 3A4 bewirken hätte können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Spasmolytika zwar eine Wirkung, jedoch auch ein großes Nebenwirkungspotential besitzen.

4.3.2.3. Zentral wirksame Muskelrelaxantien

Zentral wirksame Muskelrelaxantien (MR) stellen eine heterogene Gruppe bezüglich ihres Wirkmechanismus dar.

Zu den zentralen Muskelrelaxantien zählen Tizanidin, Baclofen, Orphenadrin und Tetrazepam. Alle zentral wirksamen MR unterdrücken den circulus vitiosus, der durch Verspannung gefolgt von schlechterer Haltung, die wiederum Verspannung bedingt, hervorgerufen wird.

Eine Studie konnte belegen, dass Baclofen, Tizanidin und Tetrazepam die erwünschte Wirkung in gleichem Maße bringen (Pellkofer und Paulig 1989).

Tetrazepam zählt zu den Benzodiazepinen, wirkt daher über Erhöhung der Bindungsaffinität von GABA an die GABA_A Chlorid-Kanäle, wodurch es zu einer Erhöhung des Chloridioneneinstroms in die Zelle kommt, das Innere der Zelle negativer wird und somit das Auslösen eines Aktionspotentials erschwert wird. Dadurch wirken die Benzodiazepine sedierend, anxiolytisch und eben auch muskelrelaxierend. Tetrazepam wirkt stark muskelrelaxierend und wird deshalb bei Verspannungen eingesetzt. Nebenwirkungen sind Sedation, Ataxie und Abhängigkeitsgefahr.

Anticholinerge Nebenwirkungen werden unter Tetrazepamgabe nicht gefunden.

Baclofen wirkt über GABA_B Rezeptoren und verhindert so eine Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren. Zu den Nebenwirkungen zählen Ataxie, Verwirrtheit, Schläfrigkeit sowie Angst- und Verwirrungszustände bei plötzlichem Entzug. Auch hier werden keine Muskarinrezeptorblockaden gefunden.

Anders verhält es sich da mit Orphenadrin und Tizanidin.

Tizanidin wirkt über α_2 -Rezeptoren. Es kommt zu einer Verringerung der Aktionspotentialsfrequenz und Noradrenalinfreisetzung. Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Verwirrtheit kommen über diesen Mechanismus zustande.

Aufgrund der Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin kommt es außerdem zu anticholinergen Nebenwirkungen.

Orphenadrin wirkt über NMDA-, Histamin- und Muskarin-Rezeptorenblockade, wodurch es zu den anticholinergen Nebenwirkungen kommt.

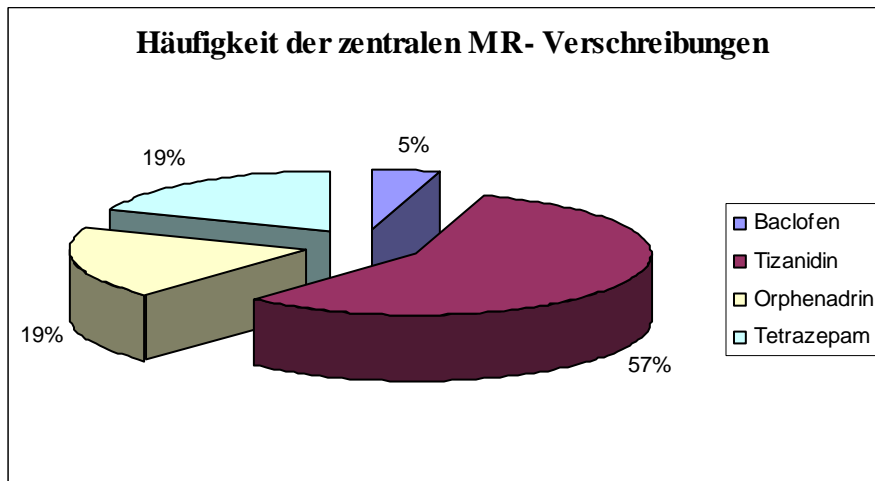
Aus diesem Grund wurde Ophenadrin von Beers auf seine Liste gesetzt.

In einem Review von 2004 konnte anhand von 101 publizierten Studien herausgefunden werden, dass Tizanidin, Baclofen und Orphenadrin wirksamer als Plazebo waren und die Wirkung der drei Muskelrelaxantien die gleiche war. Weiters fanden die Autoren heraus, dass Tizanidin häufiger mit anticholinergen Nebenwirkungen wie trockener Mund in Verbindung gebracht wurde als Baclofen. Für Orphenadrin fehlen diese Daten leider (Chou et al., 2004).

Orphenadrin und Tizanidin wurden hier aufgrund ihrer anticholinergen Nebenwirkungen zur Diskussion herangezogen.

Insgesamt wurden zentrale Muskelrelaxantien an 21 Patienten verschrieben.

Davon entfallen 4 Verschreibungen auf Tetrazepam, 1 auf Baclofen, 4 auf Orphenadrin und 12 auf Tizanidin.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
Baclofen	1	0,6	5
Tizanidin	12	7,3	57
Orphenadrin	4	2,45	19
Tetrazepam	4	2,45	19
		12,8	

Abb.4: Häufigkeit der zentralen MR- Verschreibungen

10 Patienten erhielten ein zentrales MR schon vor der Aufnahme auf die AGR. Bei 3 von ihnen fehlen jedoch die Entlassungsdaten, wohingegen bei den restlichen 7 die Gabe der MR während ihres Aufenthaltes beendet wurde.

6 Patienten erhielten zentrale MR bei ihrer Aufnahme auf die Station bis hin zu ihrer Entlassung.

5 Patienten bekamen ein zentrales MR während ihres Aufenthaltes auf der AGR verschrieben.

Die häufigsten Verschreibungen entfallen auf die anticholinerg wirksamen Muskelrelaxantien Orphenadrin und Tizanidin.

Kein Patient, der Orphenadrin verschrieben hatte, bekam ein weiteres anticholinerg wirksames Arzneimittel.

Jedoch bekamen 2 der Tizanidin Patienten Spasmolytika, sowie ein Patient ein TCA. Mit einer Verstärkung der anticholinergen Nebenwirkung ist hier zu rechnen.

4.3.3. Benzodiazepine

Bei Benzodiazepinen wird zwischen drei Klassen, abhängig von der Halbwertszeit, unterschieden. Eingeteilt werden sie in langwirksame, mittellang- und kurzwirksame Benzodiazepine. Oxazepam als einziger Vertreter der mittellangwirksamen Benzodiazepine in Österreich wurde bei der Diskussion der Einfachheit halber zur Klasse der kurzwirksamen gerechnet.

Langwirksame Benzodiazepine (HWZ > 24h)	Kurzwirksame Benzodiazepine (HWZ 2-5h)
Diazepam	Midazolam
Lormetazepam	Triazolam
Flunitrazepam	Brotizolam
Chlordiazepoxid	Alprazolam
Clobazam	Prazepam
Bromazepam	Cinolazepam
Lorazepam	Oxazepam (6-12h → mittellangwirksam)
Dikaliumchlorazepat	Nitrazepam
	Zolpidem

Benzodiazepine wirken über Bindung an den GABA_A-Rezeptor. Somit steigt die Bindungswahrscheinlich von GABA an dessen Rezeptor, Chlorid kann in die Zelle einströmen. Das Erreichen eines Schwellenpotentials und somit der Auslösung eines Aktionspotentials wird erschwert.

Benzodiazepine wirken somit schlaffördernd, muskelrelaxierend und anxiolytisch.

Wird eine anxiolytische Wirkung angestrebt, so muss die muskelrelaxierende und sedierende Wirkung als Nebenwirkung gesehen werden.

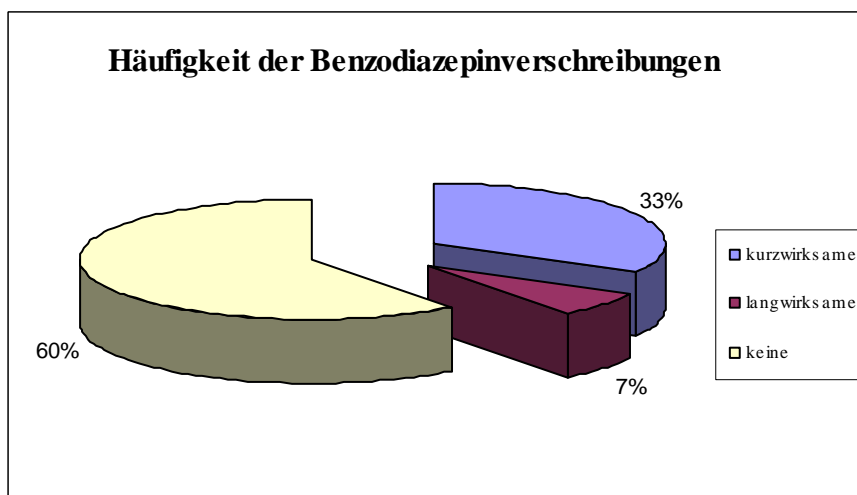
Eine weitere Wirkung wäre die antiepileptische von Clonazepam, sowie die bewusst zur Muskelrelaxation angewandte Wirkung von Tetrazepam. Clonazepam und Tetrazepam wurden in die Studie nicht mit einbezogen, da die Indikation eine andere ist.

65 von 164 Patienten der AGR bekamen ein langwirksames oder ein kurzwirksames Benzodiazepin entweder zur Anxiolyse oder zur Sedierung verschrieben. Das sind immerhin fast 40% der Patienten.

Es gab 11 Verschreibungen für langwirksame Benzodiazepine. 10 der 11 Patienten erhielten ein langwirksames Benzodiazepin sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung. Der 11. erhielt es nur bis zu seiner Aufnahme. Weiters gab es 54 Verschreibungen für kurzwirksame Benzodiazepine. 30 Patienten von diesem Kollektiv erhielten ihre Benzodiazepine sowohl vor, während als auch nach ihrem Aufenthalt auf der AGR. Bei lediglich 3 von 54 Patienten wurde die Benzodiazepineinnahme während ihres Aufenthaltes beendet, wohingegen bei 7 von 54 Patienten, die Benzodiazepine bei der Aufnahme bekamen, die Entlassungsdaten fehlen.

14 Patienten, die ohne Verschreibungen für Benzodiazepine eingeliefert wurden, erhielten auf der AGR des SMZ-Süd ein solches.

Eine Patientin erhielt zwei kurzwirksame, eine weitere jeweils ein langwirksames und ein kurzwirksames. Nur eine Patientin wurde während ihres Aufenthaltes von einem langwirksamen auf ein kurzwirksames Benzodiazepin umgestellt.



<u>Benzodiazepingruppe</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
kurzwirksame	54	32,9	33
langwirksame	11	6,7	7
keine	99	60,4	60

Abb.5: Häufigkeit der Benzodiazepinverschreibungen

Einzug in die Beer's List konnten vor allem die langwirksamen Benzodiazepine finden.

Da die muskelrelaxierende Wirkung als potentielle Nebenwirkung angesehen werden muss, konnte ein Trend erkannt werden, dass es bei Einnahme von langwirksamen Benzodiazepinen zu einer Steigerung bezüglich des Sturzrisikos kommt. Dies ist natürlich bei älteren Patienten fatal, da diese häufig unter Osteoporose leiden und sich z.B. von einem Oberschenkelhalsbruch nicht wieder erholen.

In einer Studie im Jahre 2008 konnte van der Hooft demonstrieren, dass es unabhängig von der Halbwertszeit des jeweiligen Benzodiazepines es bei längerer Einnahme bzw. erhöhter Dosis zu einer gesteigerten Sturzhäufigkeit kommt (van der Hooft et al., 2008), wohingegen eine 2009 publizierte Studie das Gegenteil beweist. Hier wurde keine gesteigerte Sturzhäufigkeit bei der Anwendung von kurz- bzw. mittellang wirksamen Benzodiazepinen festgestellt. Dafür konnten die Autoren auch eine Korrelation mit der Anzahl an eingenommene Medikamenten (>5), depressiven Verstimmungen, Schwindel, weiblichem Geschlecht und der Sturzhäufigkeit feststellen (Berdot et al., 2009).

Somit ist es sehr schwierig eine Aussage darüber zu machen, aus welchem Grund die Häufigkeit an Stürzen beim geriatrischen Patienten steigt.

Aufgrund der Tatsache, dass nicht mit ausreichender Sicherheit gesagt werden kann, dass das Risiko nur bei langwirksamen Benzodiazepinen erhöht ist, werden hier alle Benzodiazepine zur Diskussion herangezogen.

Bei den langwirksamen Benzodiazepinen wurde zu 77,8% Flunitrazepam verschrieben. Die restlichen Prozent entfallen auf Lorazepam.

Jeder dieser Patienten erhielt jeweils eine Dosis von 1mg bzw. eine Patientin 2,5 mg kurz vor dem Zubettgehen.

Mit einer Dosierung von 1mg bzw. 2,5 mg wird die Maximaldosis laut Beer's List nicht überschritten.

Leider fehlen die Daten bezüglich der Dauer der Anwendung bzw. des erhöhten Sturzrisikos. Berdot et al. (2009) konnten aber eine signifikante Zunahme an Stürzen unter Verwendung von Benzodiazepinen mit einer Halbwertszeit über 20h feststellen.

Bezüglich Interaktionen und Konzentrationserhöhung existieren folgende Überlegungen:

Lorazepam wird direkt glukuronidiert, es unterliegt somit keinen CYP-Interaktionen (Olkkola und Ahonen, 2008).

Jedoch kann es aufgrund einer Reduktion der Clearance von 22% und somit einer verlängerten enterohepatischen Zirkulation zum Auftreten von Zweitgipfeln kommen (Platt und Mutschler, 1999).

Flunitrazepam hingegen wird über CYP 3A4 und CYP 2C19 metabolisiert. 2003 veröffentlichten Gafni et al. eine Studie, in der belegt wird, dass Flunitrazepam vor allem über CYP 3A4 metabolisiert wird und CYP 2C19 nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Sie gaben Probanden stündlich 20 mg Omeprazol und maßen die 5-Hydroxyomeprazolspiegel. Zeitgleich wurde 1 mg Flunitrazepam verabreicht. Mit steigendem Hydroxyomeprazolspiegel und somit sinkender CYP2C19 Aktivität stieg jedoch auch der Spiegel der Flunitrazepam-Metaboliten an (Gafni et al., 2003).

Auch zu beachten ist, dass es bezüglich CYP 2C19 langsame und schnelle Metabolisierer gibt. Auch diese genetische Variation in den CYP Genen sollte bei der Verabreichung von allen über dieses CYP verstoffwechselten Pharmaka beachtet werden!

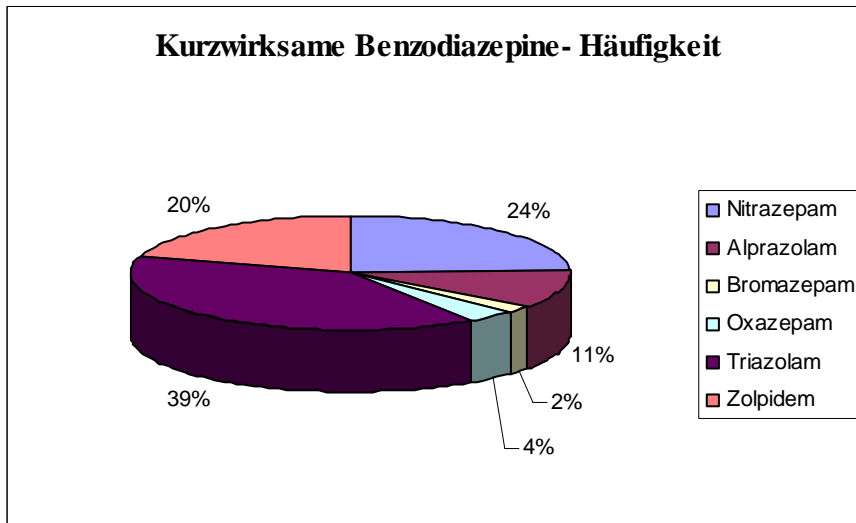
Auch hier kann es wieder zu Enzyminduktionen bzw. Hemmungen durch andere Arzneistoffe kommen.

Bei Enzymhemmung steigt die Konzentration an Benzodiazepin im Blut, somit werden die Nebenwirkungen wie Stürze erhöht.

Kurzwirksame Benzodiazepine werden um einiges häufiger verschrieben als langwirksame.

Das benzodiazepinartige Zolpidem nimmt eine bedeutende Stellung unter diesen ein.

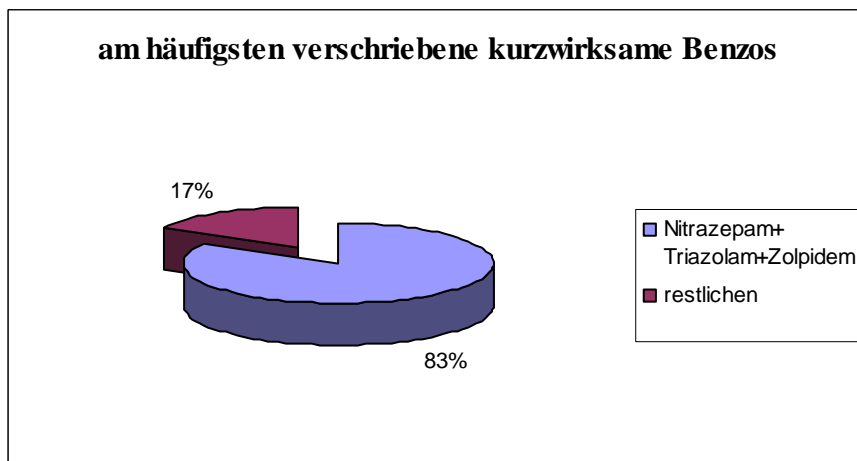
Zolpidem wirkt wie ein Benzodiazepin am GABA Chloridionenkanal, jedoch greift es an einer anderen Stelle als die Benzodiazepine an.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
Nitrazepam	13	7,92	24
Alprazolam	6	3,65	11
Bromazepam	1	0,6	2
Oxazepam	2	1,2	4
Triazolam	21	12,8	39
Zolpidem	11	6,7	20
		32,9	

Abb.6: Kurzwirksame Benzodiazepine I

Hier lässt sich erkennen, dass zwei Benzodiazepine und das benzodiazepinartige Zolpidem am häufigsten vertreten sind.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
Nitrazepam+ Triazolam+ Zolpidem	45	27,43	83
restlichen	9	5,5	17
		32,9	

Abb.7: kurzwirksame Benzodiazepine II

Auch bei den kurzwirksamen Benzodiazepinen lässt sich herausarbeiten, dass die Patienten die in der Beers List vermerkte Maximaldosis nicht überschritten.

Leider gab es auch hier wieder keine Daten bezüglich der Dauer der Einnahme und erhöhtem Sturzrisiko. Es liegen aber zwei Studien vor, eine, die besagt, dass das Risiko unabhängig von der Halbwertszeit des Benzodiazepins steigt (van der Hooft et al., 2008) und eine weitere, in der kein signifikant erhöhtes Risiko unter der Verwendung von kurz- bzw. mittellangwirksamen Benzodiazepinen festgestellt wurde (Berdot et al., 2009).

CYP- Interaktionen der am häufigsten verschriebenen kurzwirksamen Benzodiazepine:

Sowohl Nitrazepam, Zolpidem als auch Triazolam werden über CYP 3A4 metabolisiert.

Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Arzneistoffe über dieses Enzym metabolisiert werden und geriatrische Patienten eine Vielzahl an Medikamenten erhalten, kann es zu diversen Interaktionen kommen, die die Benzodiazepinkonzentration im Blut erhöhen können und somit zu einem gesteigerten Sturzrisiko führen. Hier sollte auch wieder vorsichtiger gehandelt werden.

4.3.4. Antisymphotonika

Das über zentrale α_2 -Rezeptoren wirksame Reserpin wurde aufgrund von Nebenwirkungen wie Sedation, orthostatische Hypotension, Bradycardie, Parkinsonsyndrom und Depression von Beers auf seine Liste gesetzt.

Zustande kommen diese Nebenwirkungen durch eine Blockade des Monoamintransporters, der Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin in die Speichervesikel transportiert.

Dadurch werden die nicht gespeicherten Monoamine durch MAO abgebaut.

Zu den Antisymphotonika zählen außerdem Methyldopa, Clonidin, Moxonidin, Rilmenidin und Guanethidin, diese wirken über eine Stimulation der hemmenden α_2 -Rezeptoren.

Aus diesem Grund wurde die gesamte Arzneistoffgruppe zur Diskussion herangezogen.

Methyldopa und Reserpin, die aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials auf der Beers List stehen, wurden keinem einzigen Patienten auf der AGR verschrieben.

Die einzig verschriebene Substanz aus dieser Arzneistoffgruppe war Rilmenidin. Insgesamt 6 Patienten erhielten diesen Arzneistoff. 4 dieser Patienten erhielten ihn sowohl vor der Aufnahme, während des Aufenthaltes als auch bei der Entlassung von der AGR. 2 Patienten erhielten ihn erst während ihres Aufenthaltes.

Rilmenidin und Moxonidin gehören zur 2. Klasse der Antisymphotonika. Sie haben im Gegensatz zu Clonidin, einem Arzneistoff der ersten Klasse, eine höhere Rezeptorselektivität für Imidazolinrezeptoren als für α_2 -Rezeptoren. (Rilmenidin:21, Moxonidin:33 vs. Clonidin:3,8). Aufgrund dieser Tatsache fallen über α_2 -Rezeptoren vermittelte Nebenwirkungen wie Somnolenz und orthostatische Hypotension weg.

Darüberhinaus induzieren Arzneistoffe, die Imidazolinrezeptoren stimulieren, eine gesteigerte Natriurese in der Niere und somit auch eine blutdrucksenkende Wirkung außerhalb des ZNS.

Als positiver Nebeneffekt wird durch den niedrigeren Sympathikustonus auch die Glukosetoleranz gesteigert (Schäfer et al., 1995).

Die Wirkung kommt über eine dosisabhängige Senkung der Noradrenalkonzentration zustande.

Dadurch werden Blutdruck und Herzfrequenz gesenkt (Szabo et al., 2001).

Nebenwirkungen des Rilmenidins sind selten und ähneln jenen eines Placebos. Nach einjähriger Anwendung sind sie praktisch verschwunden (Bousquet und Feldman, 1999).

Wie aus mehreren Studien herauszulesen ist, kann Rilmenidin mehr oder weniger unbedenklich angewandt werden, da das Nebenwirkungspotential keineswegs dem des Reserpins entspricht (Reid, 2001).

4.3.5. Arzneistoffe, die nicht verschrieben wurden

Die Beers List beinhaltet auf den ersten Blick eine große Zahl an Arzneistoffen, die beim geriatrischen Patienten nicht angewandt werden sollten.

Befasst man sich jedoch näher mit ihr, wird einem schnell klar, dass einige Arzneistoffe in Österreich nicht am Markt sind.

Aus diesem Grund wurde die jeweilige Arzneistoffgruppe, die die von Beers aufgelisteten Arzneistoffe beinhalten, zur Auswertung herangezogen.

Die jeweiligen Arzneistoffe, die in Österreich am Markt sind, sind in Kapitel 2 in Tabellenform abgehandelt.

Gearbeitet wurde mit diesen Arzneistoffen, alle anderen auf der Liste enthaltenen Arzneistoffe sind in Österreich nicht erhältlich.

Die Häufigkeit mit der Arzneistoffe, die vermieden werden sollten, verschrieben wurden, ist gering. Mit den einzelnen Arzneistoffgruppen, die vermieden werden sollten, befasst sich das Kapitel 4.

Jedoch existieren auch noch einige Arzneistoffe, die wie von Beers gefordert, vermieden wurden.

So gab es während der 4 Monate Aufenthalt auf der Akutgeriatrie des SMZ-Süd keine Verschreibungen für:

Cardiovaskulär wirksame Arzneistoffe:

- Dipyridamol
- Methyldopa
- Reserpin

NSAIDs:

- Indomethacin
- Phenylbutazon

Diverse Pharmaka:

- Biperiden

Sowie nur eine Verschreibung für Antihistaminika.

Diese Häufigkeit ist zu gering, um eine Auswertung vorzunehmen.

Antihistaminika zählen eigentlich zu sehr häufig eingenommenen Pharmaka. Umso verwunderlicher ist die geringe Häufigkeit, mit der sie beim geriatrischen Patienten angewandt werden.

Ein Grund, warum dem so ist, könnte die Tatsache sein, dass zwar Allergien in den letzten Jahren stark zugenommen haben, die ältere Generation davon jedoch nicht so betroffen ist.

4.4. Arzneistoffe, die mit Vorsicht angewandt werden sollen

In der Gruppe der „Arzneistoffe, die mit Vorsicht angewandt werden sollen“ (Kapitel 2.2) befinden sich viele Arzneistoffe, die bei bestimmten Krankheitsbildern kontraindiziert sind (siehe Kapitel 1.3.2.), sowie Arzneistoffe, die nur für die Kurzzeitanwendung gedacht sind bzw. einer Dosisreduktion bedürfen. Diese werden in der Beers List mit „low risk“ gekennzeichnet.

Aufgrund der Schwierigkeit, ein tatsächliches Krankheitsbild (wie z.B. Verstopfung), bzw. die Dauer der Anwendung und ihre Folgen herauszuarbeiten, wurde bei diesen Arzneistoffen auf wirklich erfassbare Daten geachtet.

Das sind jene, die Elektrolytverschiebungen bewirken, die für den geriatrischen Patienten schlimme Folgen haben können.

Am häufigsten ist der Natriumspiegel betroffen, nämlich von einer Verschiebung in Richtung Hyponatriämie.

Folgen einer Hyponatriämie können Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Verwirrtheit und Lethargie sein.

Arzneistoffe, die eine Hyponatriämie verursachen können:

- ACE- Inhibitoren
- SARTANE
- Aldosteronantagonisten
- Schleifendiuretika
- Laxantien
- SIADH- Arzneistoffe (siehe später)

Diese Arzneistoffe bewirken eine Erniedrigung des Natriumspiegels vor allem durch eine Entwässerung über die Niere.

4.4.1. Wirkmechanismen

Um zu verstehen, wie es zu einer Hyponatriämie kommt, ist die Kenntnis einiger Wirkmechanismen von Bedeutung. Diese werden im folgenden Kapitel kurz erläutert.

4.4.1.1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das RAAS ist das wichtigste hormonelle System zur Regulierung des Blutdruckes.

Folgende Pharmaka greifen in dieses System ein:

<u>Wirkstoff</u>	<u>Wirkmechanismus</u>
ACE-Hemmer	hemmen das Angiotensin Converting Enzym
SARTANE	blockieren Angiotensin II Rezeptoren
Aldosteronantagonisten	antagonisieren die Aldosteronwirkung

Abb.8: AST die in das RAAS eingreifen

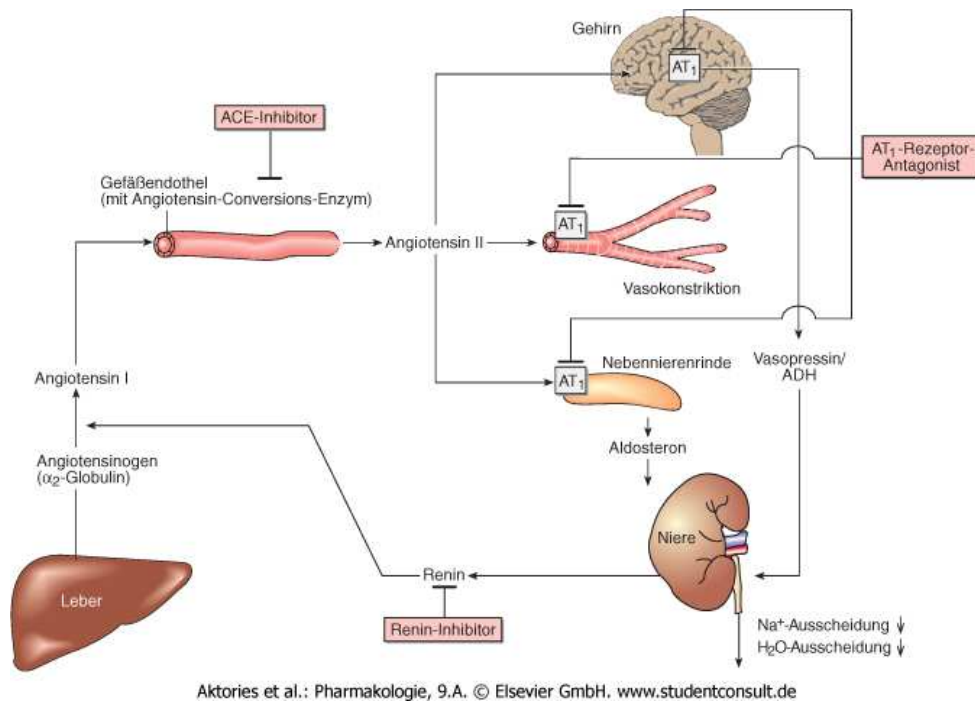


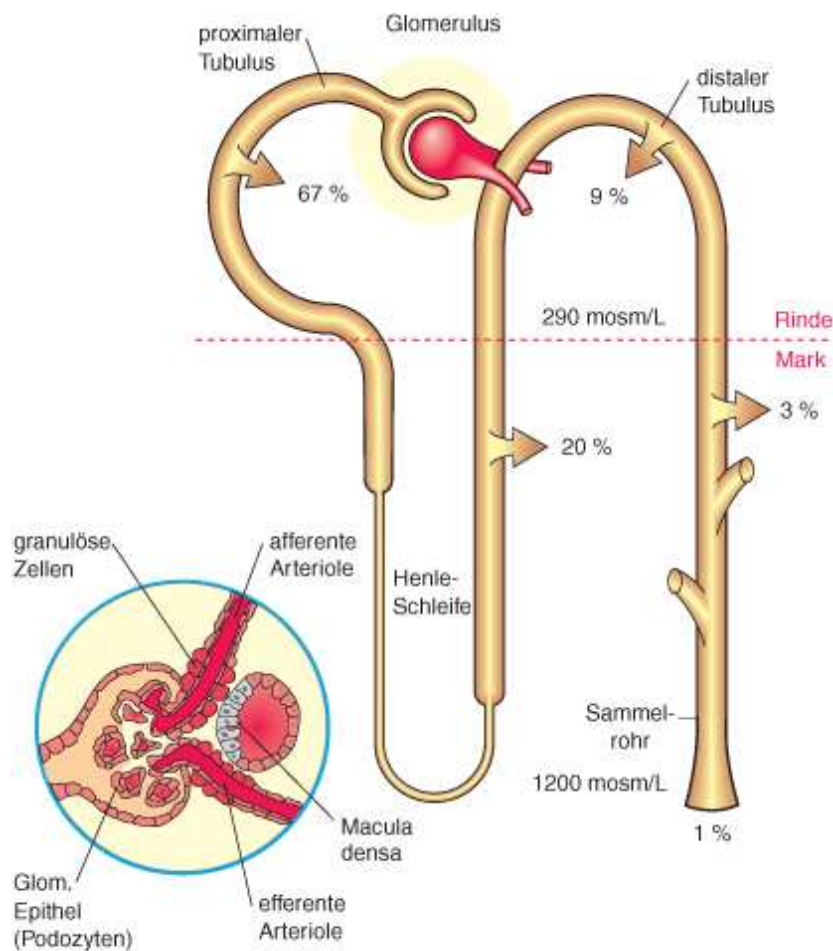
Abb.9:Essentielle Komponenten des humoralen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Renin wird in der Niere gebildet. Es bewirkt die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Aus Angiotensin I wird durch Einwirken des ACE in den Endothelzellen (Angiotensin Converting Enzyme) Angiotensin II. Im Gegensatz zu Angiotensin I hat Angiotensin II eine vasokonstriktorische Wirkung, bewirkt eine Flüssigkeitsretention und eine Hypertrophie des Herzens. Diese Wirkung wird durch Interaktion mit dem Angiotensin II-Rezeptor I vermittelt. Durch diese Interaktion wird die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde bewirkt, welches zu einem verstärkten Einbau von Natriumkanälen im distalen Tubulus der Nephrene führt. Es kommt somit zu einer gesteigerten Natriumreabsorption, dem Wasser passiv nachfolgt.

Arzneistoffe, die in das RAAS eingreifen, bewirken im Endeffekt somit immer eine Verringerung der Aldosteronwirkung, sei es durch eine verringerte Bildung (ACE-Hemmer und SARTANE) des Hormons oder eine Antagonisierung der Wirkung (Aldosteronantagonisten). Somit bewirken diese Arzneistoffe ein vermehrtes Ausscheiden von Natrium.

4.4.1.2. Diuretika

Diuretika bewirken aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen in den Nephronen der Niere eine verstärkte Wasserausscheidung. Durch Hemmung von Transportsystemen werden Elektrolyte nicht rückresorbiert, ziehen somit Wasser passiv nach und werden in einer verstärkten Diurese ausgeschieden.



Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Abb.10: Abschnitte des Nephrons

<u>Diuretikum</u>	<u>Wirkmechanismus</u>	<u>Elektrolyte</u>
Schleifendiuretika	greifen in der Henle-Schleife an und hemmen dort den Natrium-Kalium- 2Chlorid Cotransporter	Hyponatriämie, Hypokaliämie
Thiaziddiuretika	Greifen im distalen Tubulus an, hemmen dort den Natrium-Chlorid Cotransport	Hyponatriämie, Hypokaliämie
Kaliumsparende Diuretika	Hemmen den Natrium-transporter im spätdistalen Tubulus sowie im Sammelrohr	Hyponatriämie, Hyperkaliämie
Aldosteronantagonisten	Hemmen die Aldosteron-wirkung im distalen Tubulus und im Sammelrohr.	Hyponatriämie, Hyperkaliämie
Osmodiuretika/ Carboanhydrasehemmer	Nicht zur antihypertensiven Therapie verwendet	

Abb.11: Diuretika und ihre Wirkmechanismen

4.4.1.3. Laxantien

Laxantien kann man grob einteilen in:

- Quellstoffe (Leinsamen, Flohsamen, Agar; Traganth, Weizenkleie)
- osmotische Laxantien (Glaubersalz, Bittersalz, Lactose, Lactulose, Macrogol)
- peristaltikbeeinflussende Laxantien (Anthrachinone, Natriumpicosulfat, Bisacodyl)
- Substanzen, die den Defäkationsreiz auslösen (Glycerin, D-Sorbit)

Elektrolytentgleisungen findet man vor allem bei Glaubersalz und Bittersalz, jedoch bewirken diese eher eine Hyponatriämie bzw. Hypermagnesiämie durch eine gesteigerte Resorption der Anionen. Vom Dauergebrauch wird deswegen abgeraten.

Peristaltikbeeinflussende Laxantien greifen an der Natrium/Kalium-ATPase an und hemmen die Resorption von Natrium. Weiters kommt es zu einem starken Kaliumverlust unter längerer Anwendung dieser Laxantien. Durch die Elektrolytverluste kommt es in weiterer Folge zu einer verringerten Peristaltik. Somit beginnt der Teufelskreis.

Quellstoffe, osmotische Laxantien und Substanzen, die den Defäkationsreiz auslösen, können bezüglich Elektrolytentgleisungen unbedenklich angewandt werden. Bei zu häufiger Anwendung kann jedoch auch hier eine Abhängigkeit entstehen, da der Darm ohne diese nicht mehr zurecht kommt und es zu einer Obstipation kommt, die ohne Laxantien nicht mehr behoben werden kann.

4.4.2. Hyponatriämie - absolute Häufigkeit

Von allen Patienten, die über 65 Jahre waren (164), hatten 28 eine länger andauernde Hyponatriämie.

Eine einmalige Entgleisung des Elektrolytspiegels wurde nicht erfasst.

Im Folgenden werden die einzelnen Arzneistoffgruppen bezüglich Hyponatriämie diskutiert.

Die Hyponatriämie wurde in zwei Gruppen erfasst:

- 130-135 mmol/l
- 125-130 mmol/l

Patienten mit niedrigeren Natriumspiegeln gab es nicht.

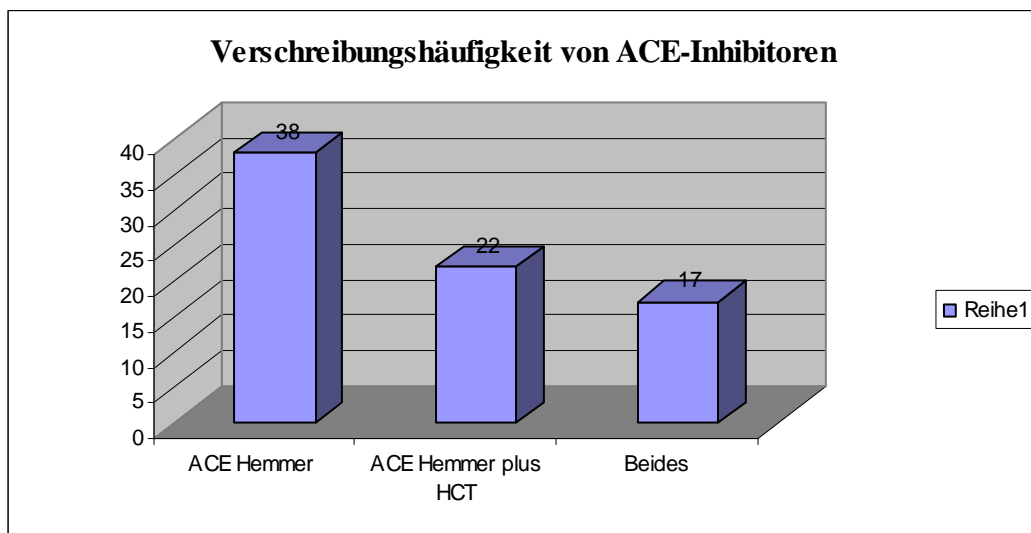
4.4.3. Arzneistoffe, die eine Hyponatriämie verursachen können

4.4.3.1. ACE- Inhibitoren

ACE-Hemmer werden mit großer Häufigkeit verschrieben, was logisch erscheint, da sie Mittel der Wahl bei zahlreichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind.

55 Patienten im Alter über 65 erhielten nur ACE- Hemmer, außerdem wurden 39 Kombinationen von ACE-Hemmern und Thiaziddiuretika ausgegeben. Davon bekamen 17 Patienten jeweils ein ACE-Inhibitor Präparat und ein Kombinationspräparat.

Insgesamt erhielten also 77 Patienten ACE- Inhibitoren.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
ACE Hemmer	38	23,2	49,4
ACE Hemmer plus HCT	22	13,4	28,6
Beides	17	10,4	22
		47	

Abb.12: Verschreibungshäufigkeit von ACE-Inhibitoren

Von 28 Patienten, die unter einer Hyponatriämie litten, bekamen 11 ACE- Hemmer. Das sind fast 38%. Beachtet werden muss jedoch auch, dass ACE-Hemmer als Mittel der Wahl am häufigsten verschrieben werden.

Bezieht man die Häufigkeit einer Hyponatriämie auf die Anzahl der verschriebenen ACE-Inhibitoren Präparate, so erhält man einen Prozentsatz von 14,3.

Bei 90,9% der Patienten lag der Natriumspiegel zwischen 130 und 135 mmol/l.

7 dieser 11 Patienten bekamen zeitgleich Thiaziddiuretika verschrieben. Eigentlich sollte hier mit einer Verschlimmerung der Hyponatriämie gerechnet werden. Dies war jedoch nicht der Fall. Bei 85,7% der Patienten lag der Natriumspiegel noch immer über 130mmol/l.

Auch die Kombination aus ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid und Furosemid konnte den Natriumspiegel nicht drastisch verändern. Auch bei jenen zwei Patienten, die diese Kombination bekamen, lag der Spiegel knapp über 130mmol/l.

Lediglich bei einer Person, die außer ACE-Hemmern und HCT ein SSRI bekam, konnte ein Natriumspiegel unter 130mmol/l nachgewiesen werden.

Auch die Kombination aus ACE-Hemmer und Schleifendiuretikum konnte den Natriumspiegel nicht drastisch senken. Hier lagen wiederum 100% der Patienten über 130mmol/l.

Genauso verhielt es sich in Kombination mit Aldosteronantagonisten, und Laxantien. Hier konnte jedesmal ein Spiegel zwischen 130 und 135 mmol/l nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ACE-Hemmer sehr wohl den Natriumspiegel senken. In 38% der Hyponatriämiefälle waren ACE-Hemmer ausschlaggebend oder zumindest daran beteiligt. Eine weitere Kombination mit anderen Arzneistoffen, die eine Hyponatriämie verursachen können, brachte keine signifikante Senkung der Natriumspiegel.

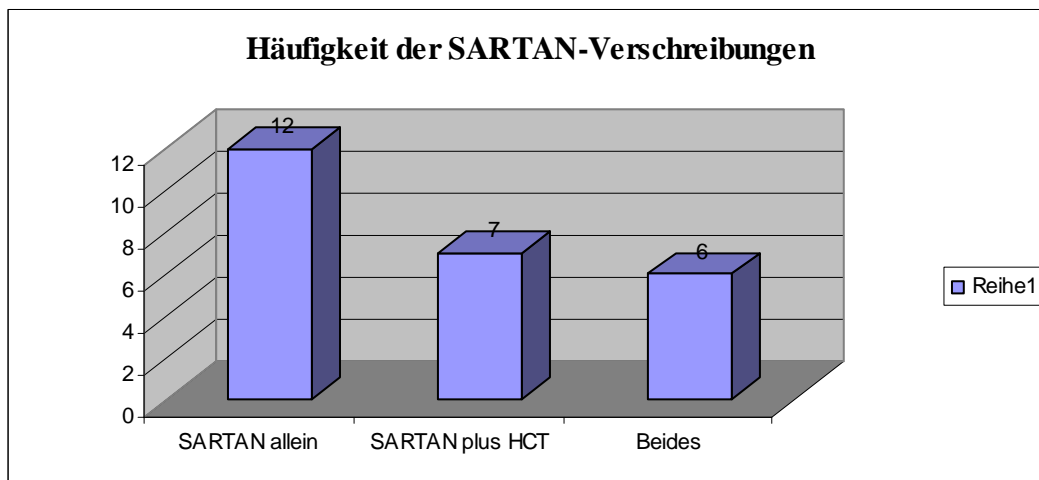
4.4.3.2. SARTANE

Auch diese Arzneistoffgruppe zählt zu den am häufigsten verschriebenen in der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Sie stellen einen Ersatz bei ACE-Hemmer Unverträglichkeit dar.

Es gab 18 Verschreibungen für SARTANE, 13 für SARTANE plus HCT, 6 Patienten erhielten beides in Kombination.

Insgesamt nahmen also 25 Patienten SARTANE ein. Das entspricht 15,2% aller Patienten.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
SARTAN al- lein	12	7,3	48
SARTAN plus HCT	7	4,2	28
Beides	6	3,7	24
		15,2	

Abb.13: Verschreibungshäufigkeit der SARTANE

4 Patienten erlitten unter einer SARTAN- Einnahme eine Hyponatriämie. Das entspricht einer Häufigkeit von 16%.

Bei jedem dieser 4 Patienten lag der Natriumspiegel zwischen 130 und 135 mmol/l.

3 von 4 Patienten nahmen zusätzlich auch HCT ein, wodurch der Natriumspiegel jedoch auch nicht signifikant erniedrigt war.

2 dieser 3 Patienten nahmen zusätzlich noch einen Schleifendiuretikum ein, auch hier befand sich der Natriumspiegel trotz der Tripeltherapie um die 132mmol/l.

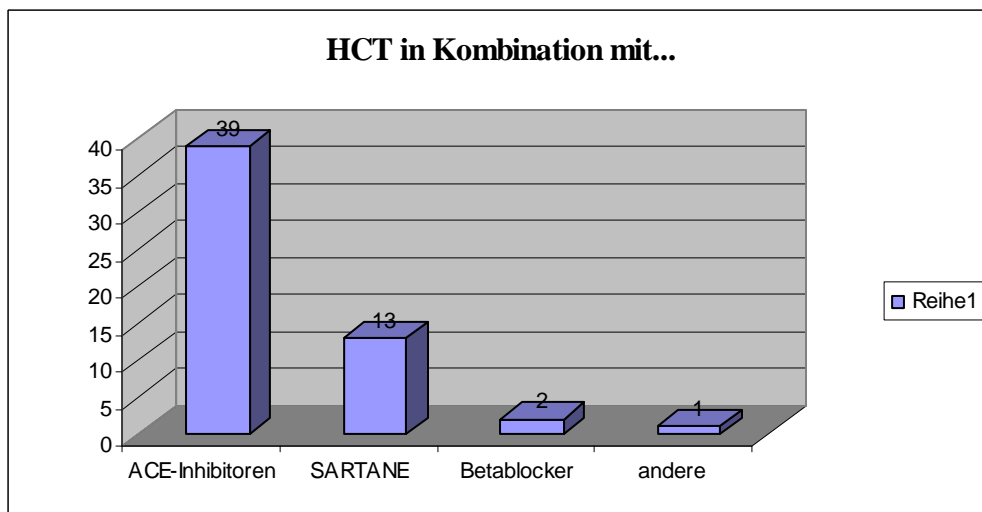
Eine Patientin bekam außerdem noch einen Aldosteronantagonisten verschrieben, auch ihr Spiegel lag bei 133 mmol/l.

Bei 4 Patienten kann eine Hyponatriämie durch SARTANE bzw durch die Kombination von SARTANEN mit anderen auf die Niere wirkenden Blutdrucksenkern zu Stande gekommen sein.

4.4.3.3. Thiaziddiuretika

Hydrochlorthiazid wird meistens in Kombination mit einem anderen Blutdruck senkenden Mittel verabreicht.

55 Patienten der AGR bekamen HCT verabreicht, davon 13 in Kombination mit SARTANEN, 39 in Kombination mit ACE- Inhibitoren, 2 in Kombination mit Betablockern und eine Patientin in Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum.



<u>Arzneistoff</u>	<u>n</u>	<u>% absolut</u>	<u>% relativ</u>
ACE-Inhibitoren	39	23,8	70,9
SARTANE	13	7,9	23,65
Betablocker	2	1,2	3,65
andere	1	0,6	1,8
		33,5	

Abb.14: Verschreibungshäufigkeit von HCT

13 dieser 55 Patienten erlitten gleichzeitig eine Hyponatriämie.

Das entspricht einer Häufigkeit von 23,6%.

Aufgrund der Tatsache dass HCT fast immer in Kombination mit anderen den Natriumspiegel beeinflussenden Medikamenten verabreicht wird, lässt sich kaum erkennen, ob HCT tatsächlich das Natrium erniedrigt hat, es ein anderer Arzneistoff war, bzw. ob die Kombination der Auslöser war.

Fakt ist, dass zwei der Patienten, die HCT in Kombination mit Betablockern bzw. Kaliumsparenern erhielten, keine Hyponatriämie hatten.

Bei 2 Patienten lag der Natriumspiegel zwischen 125-130 mmol/l.

Ein Patient erhielt neben HCT noch ein Schleifendiuretikum und einen Aldosteronantagonisten.

Der zweite einen ACE-Inhibitor und ein SSRI.

Bei allen anderen Patienten lag der Natriumspiegel zwischen 130-135 mmol/l.

Auffällig war die Kombination von HCT und entweder einem ACE-Inhibitor, einem SARTAN oder einem Aldosteronantagonisten mit einem Schleifendiuretikum.

Hier konnten immerhin 6 Fälle von Hyponatriämie nachgewiesen werden.

4.4.3.4. Aldosteronantagonisten

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton, Kalium-Canreonat oder Eplerenon werden zur antihypertensiven Therapie verwendet.

Meist finden sie auch in Kombination mit anderen Antihypertensiva Anwendung.

Auf der AGR wurden 11 Fälle erkannt bei denen Aldosteronantagonisten verschrieben wurden.

5 dieser 11 Patienten litten an einer Hyponatriämie- das entspricht 45,5%, also fast jedem zweiten.

Bei 80% lag der Natriumspiegel wiederum zwischen 130-135%, nur 20% hatten Natriumwerte unter 130mmol/l.

80% der Patienten erhielten gleichzeitig ein Schleifendiuretikum, 75% davon ein weiteres Antihypertensivum.

4.4.3.5. Schleifendiuretika

54 Patienten erhielten Furosemid. 9 Patienten, das entspricht 16,6%, erlitten eine Hyponatriämie.

Der verschobene Natriumwert lag bei 89% zwischen 130 und 135mmol/l.

Wie schon in den vorherigen Kapiteln beschrieben, konnte auch die Kombination mit einem bis zu 4 antihypertensiven Arzneistoffen den Natriumspiegel nicht signifikant verringern.

Auffällig ist jedoch, dass in den meisten Fällen in denen Kombinationen verabreicht wurden (sei es HCT mit ACE-Hemmer oder HCT mit SARTANEN, oder HCT mit Aldosteronantagonisten) und es zu einer Hyponatriämie kam, als 3. kombinierter Arzneistoff immer ein Schleifendiuretikum gegeben wurde.

Genauere Aussagen, welcher Arzneistoff, bzw. welche Kombination für die Hyponatriämie verantwortlich sind, können leider nicht gemacht werden. Eventuell kann die Kombination aus HCT und Schleifendiuretikum den Natriumspiegel senken.

4.4.3.6. Laxantien

Laxantien werden beim geriatrischen Patienten gerne verschrieben. Dieser leidet oft unter einer Verstopfung, die durch verschiedene Veränderungen zu Stande kommt.

Durch einen Mangel an Bewegung, durch zu wenig ballaststoffreiche Ernährung, durch die Veränderungen in Peristaltik und durch diverse Medikationen (anticholinerg wirksame AST, Kalziumkanalblocker, Opiate) kommt es zu einer Verlangsamung der Verdauung, die bis hin zur Verstopfung reichen kann. In diesem Fall werden Laxantien gegeben.

Auf der AGR bekamen Patienten hauptsächlich Macrogol und Lactulose.

3 Patienten bekamen Bisacodyl, bei keinem war jedoch der Natriumspiegel bzw. der Kaliumspiegel erniedrigt.

25 Patienten erhielten Lactulose, 27 Macrogol in Kombination mit Natrium und Kalium.

Insgesamt 9 Patienten von 55 erlitten eine Hyponatriämie. Jedoch ist aufgrund der Anwendung von osmotischen Laxantien darauf zu schließen, dass diese Elektrolytentgleisung durch andere Arzneistoffe verursacht wurde.

4.4.4. Arzneistoffe, die eine SIADH-bedingte Hyponatriämie verursachen können

Eine Sonderform der Hyponatriämie nimmt das Syndrom der inadäquaten ADH- Freisetzung (SIADH) ein.

Bei diesem Syndrom kommt es zu einer Verdünnungshyponatriämie. Aufgrund der Erhöhung des antidiuretischen Hormons kommt es zu einer vermehrten Wasserrückresorption im Sammelrohr der Niere und somit zu einem im Verhältnis niedrigen Natriumspiegel.

Arzneistoffe, die SIADH verursachen können:

- Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI)
- Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI)
- Selektive Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SSNRI)
- Iminostilben- Antiepileptika
- Thiaziddiuretika
- Zytostatika (→ werden auf der AGR nicht gegeben)
- Vasopressin (→ hat kein Patient bekommen)

4.4.4.1. Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

SSRI bewirken das Syndrom der inadäquaten ADH Freisetzung, wodurch sie zu einer Verdünnungshyponatriämie führen und somit den Natriumspiegel relativ senken.

SSRI werden beim geriatrischen Patienten mit einer Häufigkeit von 26,8% verschrieben. Das entspricht 44 Patienten vom gesamten Kollektiv der über 65-Jährigen.

Jedoch konnten bei lediglich 3 (6,8%) eine Hyponatriämie festgestellt werden.

Auch hier lag der Spiegel bei 66,6% der Patienten zwischen 130-135 mmol/l. 33,3% hatten einen Natriumspiegel unter 130 mmol/l.

Nur bei einem Patienten wurde keine zusätzliche Medikation gegeben, die den Natriumspiegel hätte beeinflussen können.

Bei ihm könnte die Hyponatriämie durch das SSRI verursacht worden sein.

Die zwei weiteren Patienten nahmen zusätzlich ACE-Hemmer bzw ACE-Hemmer plus HCT ein. Bei jenem Patienten, bei dem der Natriumspiegel unter 130 mmol/l lag, wurde die Anwendung der drei Arzneistoffe festgestellt. Es kann hier zu einer Verstärkung der

Hyponatriämie durch die Anwendung mehrerer den Natriumspiegel beeinflussenden Pharmaka gekommen sein.

Jedoch ist das Patientenkollektiv in diesem Fall zu gering, um eine Aussage machen zu können.

4.4.4.2. Selektive Noradrenalin bzw. Serotonin- Noradrenalin Reuptake Inhibitoren

Ziemlich ähnlich wie bei den SSRI verhält es sich mit diesen Gruppen von Pharmaka. SNRI bzw. SSNRI wurden mit sehr geringer Häufigkeit verschrieben. Selektive Noradrenalinreuptake Inhibitoren bekam kein einziger Patient. Eine Aussage bezüglich der Wirkung auf den Elektrolytspiegel ist somit nicht möglich.

Einen selektiven Serotonin-Noradrenalin Reuptakeinhibitor bekamen immerhin 9 Patienten. Lediglich bei einem Patienten konnte eine Hyponatriämie nachgewiesen werden (11%). Dieser Patient erhielt jedoch kein anderes Präparat, das den Natriumspiegel hätte beeinflussen können. Eine Verschiebung aufgrund des SSNRI wäre somit möglich.

Auch hier befand sich der Spiegel über 130mmol/l.

Jedoch war auch hier wieder die Anzahl der Patienten zu gering, um einen Trend heraus zu lesen.

4.4.4.3. Antiepileptika

Unter den Antiepileptika stehen vor allem die Iminostilbene Carbamazepin und Oxcarbazepin unter Verdacht, ein SIADH hervorzurufen.

Auf der AGR bekam aber nur ein Patient Carbamazepin verschrieben. Dieser Patient litt jedoch auch an einer Hyponatriämie, die bei 133 mmol/l lag.

Abgesehen von Carbamazepin bekam der Patient jedoch keine Medikation, die sich auf den Natriumspiegel hätte auswirken können. Die Fälle an Hyponatriämie liegen hiermit bei 100%.

Leider ist die Anzahl an Patienten zu gering, um eine Aussage machen zu können.

Ein größeres Patientenkollektiv wäre schön gewesen, um diese These zu bestätigen.

4.4.4.4. Thiaziddiuretika

Zu den Ergebnissen der Thiaziddiuretika siehe Kap. 4.4.3.3.

4.4.5. Zusammenfassung der Hyponatriämiefälle (inkl. SIADH)

Im Folgenden werden die absoluten Prozentzahlen an Hyponatriämiefällen zu den einzelnen Stoffklassen zusammengefasst. Die Aufteilung erfolgt in zwei Tabellen - Tabelle 1 mit Arzneistoffen, bei denen aufgrund der häufigen Anwendung eine vage Aussage gemacht werden kann und Tabelle 2 mit jenen Arzneistoffen, die zu selten verschrieben wurden um eine Elektrolytverschiebung zu erkennen. Zu beachten ist, dass die Häufigkeit nie aufgrund der Anwendung eines einzelnen Arzneistoffes zu Stande kommt. Vielmehr werden Kombinationen angewandt, wodurch nicht festgestellt werden kann, wodurch die Elektrolytentgleisung hervorgerufen wird.

<u>Arzneistoffgruppe</u>	<u>Anzahl der absoluten Arzneistoffgabe und absolute Häufigkeit von Hyponatriämiefällen</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>
ACE- Hemmer	77	14,3
SARTANE	25	16
Thiaziddiuretika	55	23,6
Aldosteronantagonisten	11	45,5
Schleifendiuretika	54	16,6
SSRI	44	6,8

Tab. 1: häufig angewandte Arzneistoffe

<u>Arzneistoffgruppe</u>	<u>Anzahl der absoluten Arzneistoffgabe und absolute Häufigkeit von Hyponatriämiefällen</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>
SSNRI	9	11
Laxantien	3	0
Iminostilben-Antiepileptika	1	100

Tab. 2: selten angewandte Arzneistoffe

Abb.15: Zusammenfassung der Hyponatriämiefälle

4.4.6. Differentialdiagnose des SIADH

Das Syndrom der inadäquaten ADH Freisetzung kann durch mehrere Pharmaka hervorgerufen werden. Antidepressiva, Thiaziddiuretika, Antiepileptika, Zytostatika und Vasopressin (ADH) können eine vermehrte Sekretion des antidiuretischen Hormons bewirken. Dadurch werden im Sammelrohr der Niere über G-Protein Stimulation Aquaporine (wasserführende Kanäle) gebildet, wodurch es zur Wasserrückresorption und somit zu einer Zunahme des Blutvolumens kommt. Physiologisch ist Vasopressin von großer Bedeutung bei der Regelung des Blutvolumens, außerdem wird aufgrund eines Volumenmangels auch das Signal „Durst“ ausgelöst, wodurch durch die vermehrte Wasseraufnahme das Blut abermals verdünnt wird.

Von pathologischer Seite kann eine verstärkte Vasopressinsekretion durch Pharmaka oder Leberzirrhose verursacht werden.

Die verstärkte ADH-Freisetzung kommt durch eine Hemmung der Baro- und Volumsrezeptoren zu Stande. Diese Rezeptoren befinden sich in der Aorta und dem Herzen, der Impuls wird zum Hypothalamus weitergeleitet, der dann die Hemmung der ADH-Freisetzung vermindert und somit vermehrt ADH produziert, das dann zur Hypophyse gelangt.

Durch die Blutverdünnung kommt es zu einer Verdünnungshyponatriämie sowie zur Ausscheidung eines hoch konzentrierten Harns.

Die Folgen können Hypertonie und Gewichtszunahme, bedingt durch den Volumsüberschuss, sein. Durch die Hyponatriämie kommt es zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfen, Verwirrtheit und Lethargie.

Behandelt wird SIADH durch Flüssigkeitsrestriktion, Diuretika oder Vaptane (Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten).

Zur Unterscheidung von SIADH von einer einfachen Hyponatriämie werden diverse Parameter herangezogen:

- Plasmaosmolarität (< 275 mOsm/kg Wasser)
- Harnosmolarität (> 100mOsm/kg Wasser)
- Natrium im Serum erniedrigt
- Natrium im Harn erhöht
- Urin-Menge erniedrigt
- Plasmavolumen eu-/hypervolämisch
- ADH-Konzentration im Plasma erhöht

Bei den Aufnahme-Blutuntersuchungen im SMZ-Süd standen diese Parameter nicht auf der Liste. Deswegen wurde nach Publikationen gesucht, die besagten, dass SIADH auch auf anderem Wege differentialdiagnostisch nachgewiesen werden konnte.

Laut Bayersdorf et al. (2008) kann SIADH aufgrund von erniedrigten Laborwerten für Hämatokrit, Kreatinin und Harnstoff nachgewiesen werden.

Harnstoff-Werte standen nicht bei allen Patienten zur Verfügung, somit wurden die Werte für Hämatokrit und Kreatinin aller hyponatriämischen Patienten erhoben.

<u>Parameter</u>	<u>Referenzbereich</u>
Kreatinin	0,5-1 mg/dl
Hämatokrit	38-44%

Nur bei zwei der 28 Fälle waren beide Laborparameter erniedrigt. Davon nahm ein Patient keinen potentiell SIADH-verursachenden Arzneistoff ein, die zweite Patientin nahm HCT.

Auffällig war, dass oftmals (bei 9 Patienten - immerhin 31%) Kreatinin erhöht und Hämatokrit erniedrigt waren.

Die Kreatininclearance ist beim älteren Patienten oftmals erniedrigt. Nierenschäden sowie das allgemeine Nachlassen der Nierenleistung im Alter können dies bewirken.

Deswegen ist anhand des Kreatinins eine Diagnose des SIADHs wenig aussagekräftig, da Kreatininwerte beim älteren Patienten oftmals erhöht sind, und sie somit im Falle einer Zunahme des Blutvolumens in den Normbereich sinken können. Bei den vorhandenen Laborwerten wurde die Kreatinin Clearance bei keinem einzigen der betroffenen Patienten

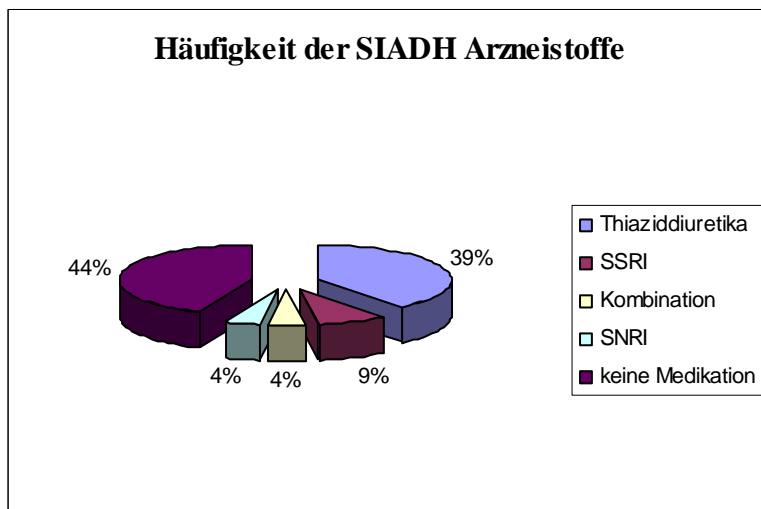
gemessen, sodass bezüglich Einschränkung der Nierenfunktion keine Aussage über den einzelnen Patienten gemacht werden kann.

Nimmt man nur den Hämatokrit-Wert zur Diskussion heran, so haben immerhin 23 von 28 Patienten einen erniedrigten Spiegel. Das entspricht 82%.

10 dieser 23 Patienten erhielten Thiaziddiuretika, einer davon zusätzlich ein SSRI.

SSRI erhielten insgesamt 3 Patienten, SSNRI bekam ein Patient.

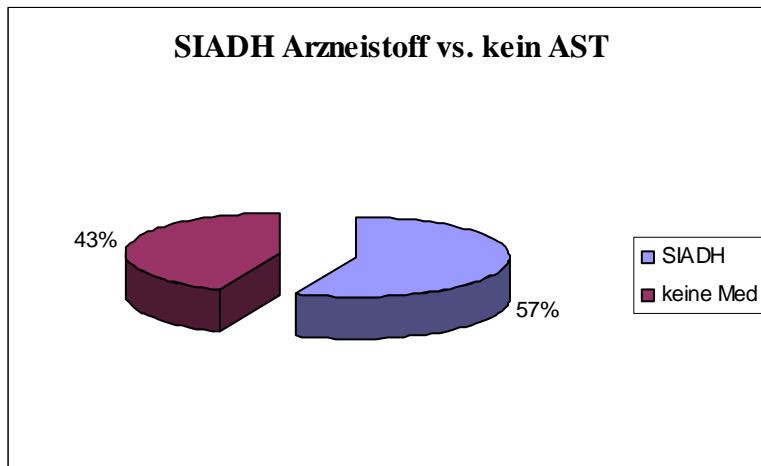
Zytostatika und Antiepileptika wurden bei keinem der 23 Patienten nachgewiesen.



<u>Arzneistoff</u>	<u>Anzahl der Personen mit erniedrigtem Hämatokrit</u>	<u>% relativ</u>
Thiaziddiuretika	9	39
SSRI	2	9
Kombination	1	4
SNRI	1	4
keine Medikation	10	44

Abb.16: Häufigkeit der verschriebenen SIADH-AST bei Patienten mit erniedrigtem Hämatokrit

Insgesamt bekamen 13 von 23 Patienten mit erniedrigtem Hämatokrit einen Arzneistoff der ein SIADH verursachen kann.



<u>Arzneistoff</u>	<u>Anzahl der Personen mit erniedrigtem Hämatokrit</u>	<u>%</u>
SIADH	13	57
keine Med	10	43

Abb.17: Patienten mit erniedrigten Hämatokrit

Um SIADH differentialdiagnostisch festzustellen, bedarf es mehrerer Parameter wie ADH-Spiegel, Osmolarität, Harn- und Blutvolumen und Natriumspiegel im Harn.

Die Differentialdiagnose mittels Hämatokrit könnte jedoch dazu beitragen, ein SIADH relativ einfach bestätigen zu können.

5. Zusammenfassung

Die Arbeit befasst sich mit den zwei von Beers aufgestellten Listen. Als erster Arbeitsschritt wurden verfügbare Publikationen, die sich ebenfalls mit dieser Aufgabenstellung befassen, gesucht. Es wurden zwei Listen erstellt, die sich mit den österreichischen Arzneistoffen befassen. Die erste beinhaltet Arzneistoffe, die generell beim geriatrischen Patienten vermieden werden sollen, die zweite jene Arzneistoffe, bei denen Vorsicht geboten ist (bei bestimmten Krankheitsbildern, aufgrund von Elektrolytentgleisungen...).

Mit Hilfe dieser zwei erstellten Listen wurde im SMZ-Süd gearbeitet.

Patienten wurden bei ihrer Aufnahme ins Spital und bei ihrer Entlassung aufgesucht, ein Gespräch mit ihnen geführt, sowie die Medikation aufgenommen. Zeitgleich wurden auch die Laborwerte erfasst, um später eine Korrelation erkennen zu können.

Da die Gespräche wenig aufschlussreich waren, hat man sich auf wirklich erfassbare Daten konzentriert. Diese beinhalteten Laborwerte und die Häufigkeit, mit der die Arzneistoffe der zwei Listen angewandt wurden.

Anhand der Laborwerte konnten Elektrolytentgleisungen sowie Digitalisspiegel erfasst und diskutiert werden. Drastische Elektrolytentgleisungen gab es nicht. Das Patientenkollektiv war insgesamt relativ groß, jedoch in einigen einzelnen Arzneistoffgruppen ein wenig zu klein, um ein wirkliches Gefahrenpotential erkennen zu können. Außerdem ist es schwer, eine Aussage bezüglich der einzelnen Arzneistoffe machen zu können, da diese immer in Kombination mit anderen Arzneistoffen genommen wurden. So konnten lediglich einige Trends erkannt werden.

Auch bei der Differentialdiagnose des SIADHs konnten Trends erkannt werden, es fehlten jedoch leider viele Daten, um eine wirkliche Diagnose stellen zu können.

Die anderen Arzneistoffgruppen wurden diskutiert. Dazu wurden etliche Studien gesucht und die Ergebnisse dieser anhand des vorhandenen Patientenkollektivs verglichen.

In einigen Punkten deckten sich die Ergebnisse mit der Literatur, wie bei der Anwendung von Propanolol.

Im Endeffekt lässt sich sagen, dass jene Arzneistoffe, die auf der Beers List stehen, eher selten bis gar nicht verschrieben werden. Dies könnte auch daran liegen, dass die Liste schon relativ alt ist und einige Arzneistoffe nicht mehr am Markt sind, bzw. dass die Liste den amerikanischen Standards entspricht, und viele dieser Arzneistoffe in Österreich nicht erhältlich sind.

Die Anwendung einer solchen Liste in Österreich ist sicherlich sinnvoll, um das Verschreiben von z.B. mehreren anticholinerg wirksamen Arzneistoffen, wie es einige Male vorkam, zu verhindern. Auch werden Benzodiazepine viel zu häufig verschrieben. Ältere Patienten, die nicht schlafen können, bekommen sofort, das war auch im SMZ-Süd auffällig, ein Benzodiazepin verschrieben. Bei näherer Beleuchtung sind die Hintergründe häufig aber durch die Erforschung von Umständen erklärbar. Oftmals ist es einfach das Problem, dass Patienten in diesem Alter meinen, sie können sich nicht mehr bewegen, am Nachmittag schlafen - wie es häufig im Spital beobachtet wurde, und am Abend sind sie dann nicht müde genug, um einzuschlafen. Weiters gibt es auch seit neuestem ein Melatoninpräparat am Markt, das diesen Patienten helfen könnte, einen eventuell gestörten Tag-Nacht Rhythmus wieder herzustellen. Diese Option wurde von den Ärzten jedoch nicht beachtet.

Patienten sollten auch bezüglich ihres Elektrolytspiegels vom Hausarzt oder Internisten öfters kontrolliert werden, wenn sie Arzneistoffe, die den Elektrolytspiegel verschieben, verschrieben bekommen.

Die Problematik, bei der Diagnose von Nebenwirkungen sowie Elektrolytentgleisungen ist, wie es bei dieser Arbeit auch schnell klar wurde, dass Patienten in diesem Alter äußerst selten nur einen Arzneistoff alleine bekommen. Vielmehr sind Kombinationen aus mindestens fünf verschiedenen Präparaten die Norm, wodurch die Wirkung bzw. Nebenwirkungen der einzelnen Präparate zu erkennen erschwert wird.

6. Literaturverzeichnis

Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. Arch Intern Med. 2001 Sep 24; 161(17):2091-7

Altamura AC, De Novellis F, Guercetti G, Invernizzi G, Percudani M, Montgomery SA. Fluoxetine compared with amitriptyline in elderly depression: a controlled clinical trial. Int J Clin Pharmacol Res. 1989; 9(6):391-6

Anditsch M. Medikamentencocktails im Alter - Sicherheitsprofil von Antidepressiva; Facharzt 3/2006 14-17

Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update Arch Intern Med. 1997; 157:1531-1536

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. Arch Intern Med 1991; 151: 1825-1832

Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls- a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC Geriatrics 2009; 9:30

Beyersdorf S, Albrecht C, Wallaschofski H. Differentialdiagnostik - Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion gegenüber dem zerebralen Salzverlustsyndrom. J Lab Med 2008; 32(1):19-25

Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on Imidazoline Receptors. A Review of their Pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in Cardioprotection. Drugs 1999; 58(5): 799-812

Bressler R, Bahl JJ. Drug Therapy for the Elderly Patient *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564-1577

Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007; 147:755-765

Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick D, Miller D, Gulati R. The Cognitive Impact of Anticholinergics: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4 (1): 225-33

Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative Efficacy and Safety of Skeletal Muscle Relaxants for Spasticity and Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(2): 140-73

de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(7):795-803

Devasa SF, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium Chloride for the Treatment of Overactive Bladder with Urge Incontinence. *Clin Ther* 2005; 27 (5): 511-30

Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 153-6.

Dimenäs E, Kerr D, Macdonald I. Beta-Adrenoceptor Blockade and CNS- Related Subjective Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Metoprolol CR/ZOK, Atenolol and Propranolol LA in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (2): 103-7

Epstein BJ, Gums JG, Molina E. Newer Agents for the Management of Overactive Bladder. *American Family Physician* 2006; 74:2061-8

Estler C-J. Arzneimittel im Alter, 2.Auflage 1997

Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716- 2724

Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H2 receptor antagonists. Drug Saf. 2001; 24(1): 39-57.

Gafni I, Busto UE, Tyndale RF, Kaplan HL, Sellers EM. The Role of Cytochrome P450 2C19 Activity in Flunitrazepam Metabolism In Vivo. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 169-175

Gleiter CH, Deckert J. Adverse CNS-Effects of Beta- Adrenoceptor Blockers. Pharmacopsychiatry 1996; 29 (6): 201-11

Guay DRP. Trospium Chloride: an update on a quaternary anticholinergic for treatment of urge urinary incontinence. Ther Clin Risk Manag 2005; 1 (2): 157-166

Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing and adverse drug events in older people. BMC Geriatrics 2009, 9:5

Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. Br Med J 1977, 1:1500-1505

Johnson AG, Day RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). Drugs Aging 1991; 1(2): 130-43

Lam S, Hilas O. Pharmacological management of overactive bladder. Clin Inter Aging 2007; 2(3): 337-345

Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y; Picard N, Merle L. Is Inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? Br J Clin Pharmacol. 2006; 63: 177-186

Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351 (9112): 1303-7

Madden KM, Levy WC, Stratton JR. Normal aging impairs upregulation of the beta-adrenergic but not the alpha-adrenergic response: aging and adrenergic upregulation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 48(4): 153-9.

McAinsh J, Cruickshank JM. Betablockers and central nervous system side effects. *Pharmac Ther.* 1990; 46 (2): 163-97

McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156(3): 385-91

Müller M. Polypharmacy, inappropriate prescribing and adverse drug reactions in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 713-714

Olkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; 182: 335-60.

O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing* 2008; 37: 138-141

Pellkofer M, Paulig M. Comparative double-blind study of the effectiveness and tolerance of baclofen, tetrazepam and tizanidine in spastic movement disorders of the lower extremities. *Med Klin (Munich)* 1989;84(1): 5-8.

Platt D, Mutschler E. *Pharmakotherapie im Alter*, 1999 2.Auflage

Pugh MJV, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in the Elderly Veterans Affairs Population Using the HEDIS 2006 Quality Measure. *J Manag Care Pharm.* 2006; 12(7): 537-45

Reid JL. Update on Rilmenidine: Clinical Benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322s-224s

Schäfer SG, Kaan EC, Christen MO, Löw-Kröger A, Mest HJ, Molderings GJ. Why Imidazoline Receptor Modulator in the Treatment of Hypertension? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763: 659-72

Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate Prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria.. *Wien Klin Wochenschrift* 2008; 120: 733-741

Seideman P, von Arbin M. Cerebral blood flow and indomethacin drug levels in subjects with and without central nervous side effects. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 31(4): 429-32

Simons FE, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82(2): 157-60

Slugg PH, Haug MT 3rd, Pippenger CE. Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med.* 1992; 152(11): 2325-9

Steffens DC, Ranga K, Krishnan R, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRI and TCAs: A Meta- Analysis. *Depress Anxiety* 1997; 6:10-18

Szabo B, Fritz T, Wedzony K. Effects of imidazoline antihypertensive drugs on sympathetic tone and noradrenaline release in the prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 295-304

van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, Hofman A, Pols HA, Sturkenboom MC, Stricker BH. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol* 2008, 66(2): 276-282

Williams L, Lowenthal DT. Drug therapy in the elderly. *Southern Med J* 1992; 85: 127-31

Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. JAMA 2001; 286: 2823-2829

Abbildungsverzeichnis:

Abb.1: MS Excel Arbeitsblatt für die Erkennung von Nebenwirkungen

Abb.2: Pharmakokinetik der Herzglycoside (Allg. und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2009, W. Forth, D. Henschler et al)

Abb.3: Häufigkeit der unterschiedlichen Antidepressiva- Gruppen

Abb.4: Häufigkeit der zentralen MR-Verschreibungen

Abb.5: Häufigkeit der Benzodiazepinverschreibungen

Abb.6: Kurzwirksame Benzodiazepine I

Abb.7: kurzwirksame Benzodiazepine II

Abb.8: AST die in das RAAS eingreifen

Abb.9:Essentielle Komponenten des humoralen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage; W. Forth, D. Henschler et al.)

Abb.10:Abschnitte des Nephrons (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage; W. Forth, D. Henschler et al.)

Abb.11: Diuretika und ihre Wirkmechanismen

Abb.12: Verschreibungshäufigkeit von ACE- Inhibitoren

Abb.13: Verschreibungshäufigkeit der SARTANE

Abb.14: Verschreibungshäufigkeit von HCT

Abb.15: Zusammenfassung der Hyponatriämiefälle

Abb.16: Häufigkeit der verschriebenen SIADH-AST bei Patienten mit erniedrigten Hämatokrit

Abb.17: Patienten mit erniedrigten Hämatokrit

7. Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Dr. Terkola bedanken, der es ermöglicht hat, dass ich meine Diplomarbeit direkt auf einer akutgeriatrischen Station verbringen durfte.

Ich habe dadurch viele Erfahrungen sammeln können, die ansonsten für mich wohl im Verborgenen geblieben wären.

Weiters möchte ich mich bei Prof. Lemmens- Gruber für die nette Betreuung bedanken, sie hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Besonderer Dank gebührt auch Mag. Zwiefler von der Anstaltsapotheke im KFJ. Er stellte die Datenbanken bereit und hat einige meiner eingetragenen Daten für mich in ein Excel Sheet exportiert mit dem ich dann weiter arbeiten konnte.

Auch den Ärzten sowie der Sekretärin der AGR1 und 2 des Kaiser-Franz-Josef Spitals möchte ich meinen Dank aussprechen. Sie haben für einen reibungslosen Ablauf meiner praktischen Arbeit gesorgt. Sie waren sehr kooperativ und hatten auch immer Zeit für meine Anliegen.

Und zuletzt muss ich mich noch bei meinen lebenswerten Patienten bedanken, ohne die diese Diplomarbeit nie möglich gewesen wäre!

Der größte und herzlichste Dank gebührt meiner Familie, ohne die ich dieses Studium nie zu Ende bringen hätte können, sowie meinen Freunden die mich in dieser Zeit wirklich unterstützt haben und immer für mich da waren.

8. Lebenslauf

Sigrid Werner

Geboren: 18.06.1985 in Wien

Eltern:

Helga Werner: geb.1959, Angestellte bei DeLonghi

Gerhard Werner: geb. 1957; Angestellter bei Austro Control

Geschwister:

Bernd Werner: geb. 1987; Pilot

Schulischer Werdegang:

1991-1993 Volksschule in 1040 Wien

1993-1995 Volksschule in 2522 Oberwaltersdorf

1995-2003 Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Frauengasse in 2500 Baden

2003 Matura mit gutem Erfolg bestanden

2003-2004 Biologiestudium

2004 Wechsel von Biologie auf Pharmazie und Abschluss des Studiums im Jahr 2009