



Polypragmasie in der Geriatrie

Unter besonderer Betrachtung der Interaktionen zwischen
Psychopharmaka und internistischen Erkrankungen

DIPLOMARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

von

Karin Scharler

eingereicht an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Innere Medizin

betreut von
Univ.-Prof. Regina Roller-Wirnsberger

Graz, am 19. Juni 2009

DIPLOMARBEIT

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.06.2009

Karin Scharler

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen herzlich bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und mich beim Verfassen dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Robert und Ursula Scharler, die mir das Studium ermöglicht haben und mir all die Jahre helfend zur Seite standen.

Besonderen Dank möchte ich Frau Univ.-Prof. Regina Roller-Wirnsberger für die Betreuung meiner Diplomarbeit ausdrücken.

Darüber hinaus danke ich Barbara Lindinger für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, Thomas Prühlinger für Tipps und Hilfestellungen bezüglich Formatierung, Erstellung von Tabellen und Grafiken und Doris Gschwandtner für den stilistischen Feinschliff meiner Arbeit.

Dankeschön.

Kurzfassung

EINLEITUNG: Die optimale Versorgung älterer Menschen stellt eine zunehmende Herausforderung für die Medizin dar: physiologische Veränderungen, Multimorbidität, Mehrfachverordnungen sowie Patientencompliance sind zu berücksichtigen. Psychopharmaka wirken oft über Rezeptoren und Ionenkanäle, die nicht ausschließlich im ZNS vorhanden sind, daraus ergeben sich unerwünschte periphere Wirkungen, wie rezidivierende Sturzneigung, Störungen des Zuckerhaushalts oder Einflüsse auf das kardiale Reizleitungssystem.

ZIELSETZUNG: Ziel der Arbeit war die Evaluierung der Polypragmasie bei geriatrischen Patienten im akuten Spitalssetting mit Betrachtungsschwerpunkt auf psychopharmakologischen Behandlungskriterien bei internistischen Erkrankungen.

METHODEN: Retrospektiv wurden die Daten von 479 Patienten, welche an der Notaufnahme des Universitätsklinikums Graz vorstellig wurden, erhoben. Untersucht wurde die Anzahl an Diagnosen und verschriebenen Medikamenten zum Aufnahmezeitpunkt. In Anlehnung an die aktuelle Studienlage wurde versucht, gültige Aussagen über die Auswirkungen psychotrop wirksamer Medikamente und psychiatrischer Krankheitsbilder auf internistische Erkrankungen zu untermauern.

RESULTATE: 44,6% aller zugewiesenen Patienten standen unter psychotroper Medikation. Allerdings waren nur bei 19% der untersuchten Patienten psychiatrische Leiden dokumentiert. Dies impliziert eine hohe Dunkelziffer an Psychopharmakaverordnungen. 58% der Neuroleptikakonsumenten stehen unter antikoagulativer Therapie und haben somit ein erhöhtes Blutungsrisiko, 29% der Neuroleptikakonsumenten leiden unter Demenz, was ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich zieht. 62,2% aller Patienten, die mit Serotoninreuptake Inhibitoren (SSRI) therapiert werden, konsumieren Antikoagulantien, sie haben ein stark erhöhtes Blutungsrisiko. Trizyklische Antidepressiva (TZA) steigern das Mortalitätsrisiko von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, diese liegen bei 80% der TZA-Konsumenten vor.

RESÜMEE: Das Thema der Polypragmasie bei geriatrischen Patienten ist von hoher therapeutischer Relevanz. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist erforderlich, um Polypragmasie zu vermeiden und negative Folgen abzuwenden.

Abstract

BACKGROUND: The increasing number of old people in the communities enforce clinicians to define an optimal way of medical treatment for elderly: physiological changes, multimorbidity, polypharmacy as well as the patients' compliance have to be considered. The pharmacodynamic effects of psychotropic drugs are not specifically centred towards the central nervous system and lead to undesired adverse effects, such as drop attacks, imbalance of sugar metabolism or changes of the conduction system of the heart.

OBJECTIVE: The aim of the study was to evaluate the prevalence of polypharmacy in elderly patients at the time of admission to the emergency department with a focus on patients treated with psychotropic agents and being admitted for acute events within preexisting diseases.

METHODS: Data of 479 patients who were admitted to the emergency department of the Medical University Graz were analyzed retrospectively. Drug regimes and morbidities were documented at the time of admission. We then correlated ongoing psychotropic treatment to the presence of physical diseases, which could be attributed to the preexisting drug treatment.

RESULTS: 19% of the patients suffered from a psychiatric disease but only 44,6% omitted to consume psychotropic drugs. This seems to reflect a high number of unreported cases of psychotropic drug prescription. 58% of patients taking neuroleptic drugs also had an anticoagulatory drug in their prescription list. 62,2% of all patients taking serotonin reuptake inhibitors (SSRI) also have an anticoagulant therapy in their drug regimes. Those patients run at high risk for an internal bleeding. 29% of patients taking neuroleptic drugs suffer from dementia, presenting with a significantly increased risk of mortality according to international data. Tricyclic antidepressants (TCA) increase the risk of mortality in people with cardiovascular risk factors, documented at 80% of all patients who have TCA in their drug regimes.

CONCLUSIONS: Polypharmacy in elderly patients is an important issue for health care providers. Close interdisciplinary collaboration is needed to avoid polypharmacy and adverse health effects.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis II
 Abkürzungsverzeichnis III

1 EINLEITUNG..... 1

1.1 Allgemeines rund um den alternden Menschen..... 1
 1.1.1 Epidemiologie des Alterns 1
 1.1.2 Geriatrie..... 2
 1.1.3 Geriatrisches Assessment 3
 1.1.4 Der geriatrische Patient..... 3
 1.1.5 Multimorbidität..... 3
 1.1.6 Polypragmasie 5
 1.1.7 UAW und UAE 6

1.2 Veränderungen im Alter 7
 1.2.1 Pharmakokinetik 7
 1.2.2 Pharmakodynamik 9

1.3 Einschränkungen des Medikamenteneinsatzes im Alter 10
 1.3.1 Orthostatische Dysregulation..... 11
 1.3.2 QTc-Verlängerung 11
 1.3.3 Unerwartete Wirkungsveränderungen 12
 1.3.4 Einfluss des Ernährungszustandes 12
 1.3.5 Anticholinerge Wirkungen und Delir 12
 1.3.6 Medikamenteninduzierte Störungen 13

1.4 Psychopharmakotherapie im Alter 13
 1.4.1 Demenz 14
 1.4.2 Depression 17
 1.4.3 Paradoxe Medikamentenwirkungen 20

1.5 Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen..... 21
 1.5.1 Wirkungen von Psychopharmaka auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen 22
 1.5.2 Einflüsse von Psychopharmaka auf die Leber 26
 1.5.3 Einflüsse von Psychopharmaka auf die Niere 30
 1.5.4 Anwendung von Psychopharmaka bei Diabetes mellitus..... 32
 1.5.5 Blutungsrisiko unter Psychopharmakotherapie 34

1.6 Monitoring- Systeme 36
 1.6.1 Medication Appropriateness Index 36
 1.6.2 Beers Kriterien 37
 1.6.3 Canadian Guidelines 38

2 MATERIAL UND METHODEN 39

2.1 Zielsetzung..... 39
 2.2 Patientensammlung..... 39
 2.3 Statistische Aufarbeitung 40

3 RESULTATE UND ERGEBNISSE..... 41

4 DISKUSSION 50

5 RESÜMEE 56

Literaturverzeichnis 58
 Linkverzeichnis 61
 Lebenslauf 62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik	8
Tabelle 2: Transmitterspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka	10
Tabelle 3: BPSD - Symptome	15
Tabelle 4: Klinische Merkmale zur Unterscheidung von Demenz und Depression	19
Tabelle 5: Bevorzugte hepatische Schädigungsmuster durch Psychopharmaka	29
Tabelle 6: Medication Appropriateness Index	37
Tabelle 7: Patientendaten nach Geschlecht	41
Tabelle 8: Patientendaten nach Alter	42
Tabelle 9: Erfasste Diagnosen	42
Tabelle 10: Psychische Erkrankungen	43
Tabelle 11: Demenz	44
Tabelle 12: Depressionen	45
Tabelle 13: Arzneimittelkonsum	47
Tabelle 14: Erkrankungshäufigkeiten bei speziellen Arzneimittelverordnungen	49

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-I-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AP	alkalische Phosphatase
BASE	Berliner Altersstudie
BMI	Body-Mass-Index
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EBA	Erstuntersuchung-Beobachtung-Aufnahme
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii, et aliae, et alia (und andere)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
ICD	International Classification of Diseases
IDF	International Diabetes Federation
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAI	Medication Appropriateness Index
MAO	Monoaminoxidase
MI	Myokardinfarkt
NA	Noradrenalin
NARI	Noradrenalin-Re-Uptake-Inhibitor
NaSSa	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NL	Neuroleptika
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
OAK	orale Antikoagulation
OR	Odds ratio
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie
QTc-Zeit	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
REM	rapid eye movement
RIMA	reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase-A

POLYPRAGMASIE IN DER GERIATRIE

SIAD	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SNRI	selektiver Noradrenalin-Re-Uptake-Inhibitor
SSRI	selektive Serotonin-Re-Uptake-Inhibitor
TZA	trizyklische Antidepressiva
UAE	unerwünschtes/unerwartetes Arzneimittelereignis
UAW	unerwünschte/unerwartete Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Allgemeines rund um den alternden Menschen

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und dem somit wachsenden Anteil an älteren Personen in unserer Gesellschaft gewinnt das Wissen um die Besonderheit ihrer Betreuung zunehmend an Bedeutung. Epidemiologische Daten zur alternden Bevölkerung werden in diesem Kapitel erörtert und wichtige Begriffe wie Geriatrie, Multimorbidität, Polypragmasie etc. definiert. Ziel ist, dem Leser einen Überblick über die Herausforderungen, die sich bei der Betreuung betagter Personen ergeben, zu verschaffen und sein Interesse, sich tiefer mit dem Thema zu beschäftigen, zu wecken.

1.1.1 Epidemiologie des Alterns

Derzeit leben in Österreich 1,43 Millionen Menschen im nicht mehr erwerbsfähigen Alter (65 Jahre oder älter), was 17% der Gesamtbevölkerung entspricht.¹ Diese Zahlen resultieren aus der steigenden Lebenserwartung, die wiederum einen wachsenden Anteil an betagten Personen zur Folge hat. Während im Jahre 1970/72 die Lebenserwartung bei Männern noch 66 Jahre und bei Frauen 73 Jahre betrug, lag sie 2000/02 schon bei 72 Jahren für Männer und 81 Jahren für Frauen.²

Auch international lässt sich diese Verschiebung hin zu einem steigenden Anteil der älteren Bevölkerungsgruppe verzeichnen. Laut WHO leben weltweit über 600 Millionen Menschen, welche über 60 Jahre alt sind. Schätzungen nach wird sich diese Zahl bis zum Jahre 2025 verdoppeln.³

¹http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html (17.11.08)

² http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_masszahlen/sterbetafeln/022520.html (18.11.08)

³ <http://www.who.int/ageing/en/> (10.03.09)

Die medizinische Versorgung muss sich dieser demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft anpassen und gezielt auf die Anforderungen der älteren Bevölkerungsgruppe eingehen. Altersspezifische physiologische Veränderungen, Multimorbidität und Polypragmasie sind als einige dieser Anforderungen zu nennen. Das Fachgebiet der Geriatrie stellt sich dieser Aufgabe mit einem ganzheitlichen medizinischen Konzept, in dessen Zentrum der betagte Mensch steht.

1.1.2 Geriatrie

Das Wort „Geriatrie“ kommt aus dem Griechischen Sprachraum. „Geron“ bedeutet „Alter“ oder „Greis“. Geriatrie versteht sich als Lehre der speziellen Krankheiten des alten Menschen („Altersheilkunde“).⁴ Insult, Demenz, Parkinson, Seh- und Hörstörungen, Gelenksdegeneration und Inkontinenz sind einige jener Erkrankungen, deren Auftreten mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher wird. Sie können für die betroffenen Personen erhebliche Einschränkungen ihrer Selbstständigkeit bewirken und zur Aufnahme in Alten- oder Pflegeheime führen.⁵

Geriatrie beschäftigt sich mit altersabhängigen Faktoren, die das Wissen vieler medizinischer Fachgebiete modifizieren.⁶ Prävention, Erkennung, Behandlung und Rehabilitation körperlicher und seelischer Erkrankungen im biologisch fortgeschrittenen Alter, welche zu dauernden Behinderungen und dem Verlust der Selbstständigkeit führen können, werden berücksichtigt.

Die geriatrische Behandlung setzt sich zum Ziel, den geriatrischen Patienten zur größtmöglichen Selbstständigkeit in seinem Alltag zurückzuführen, vor allem dann, wenn nach einer akut verlaufenden Erkrankung oder aus einer anderen Gegebenheit heraus Pflegebedürftigkeit oder Behinderung drohen oder eingetreten sind.⁷

⁴ http://www.ggz.graz.at/index.php/ggz/service/glossar/e_l

⁵ Mauerberg L, Wald B (2006) Patienteninformation zur Klinischen Geriatrie, Gerontologie, Gerontopsychiatrie Infotext der Praxis Wiesbaden-Biebrich 2/2006

⁶ <http://www.dggeriatrie.de/download/wasistgeriatrie.pdf>

⁷ Mauerberg L, Wald B (2006) Patienteninformation zur Klinischen Geriatrie, Gerontologie, Gerontopsychiatrie Infotext der Praxis Wiesbaden-Biebrich 2/2006

1.1.3 Geriatrisches Assessment

„Geriatrisches Assessment“ definiert einen diagnostischen Prozess zur systematischen Erfassung von Problemen und Bedürfnissen betagter Patienten. Es folgt die Erstellung eines umfassenden, individuellen Plans für die weitere Behandlung und Betreuung des geriatrischen Patienten. Dieser Ablauf wird durch ein interdisziplinäres Team bewerkstelligt, welches aus Ärzten, Pflegepersonal, Physio- und Ergotherapeuten und Sozialpädagogen besteht.⁸

1.1.4 Der geriatrische Patient

Nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie u. Geriatrie verkörpert der geriatrische Patient geriatrietypische Multimorbidität und erhöhtes Lebensalter (>70 Jahre), oder aber ein Alter über 80 Jahre und alterstypische erhöhte Vulnerabilität. Erhöhte Vulnerabilität meint in diesem Zusammenhang das Auftreten von Komplikationen und Folgeerkrankungen, die Gefahr der Chronifizierung sowie das erhöhte Risiko eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus.⁹

Die österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie nimmt Abstand von genauen Altersangaben und definiert den geriatrischen Patienten als einen biologisch älteren Menschen, der durch altersbedingte funktionelle Einschränkungen bei Erkrankungen akut gefährdet ist, zur Multimorbidität neigt und bei dem ein besonderer Handlungsbedarf in rehabilitativer, somato-psychischer und psychosozialer Hinsicht besteht.¹⁰

1.1.5 Multimorbidität

Die Multimorbidität ist eines der wichtigsten Merkmale des geriatrischen Patienten. Definiert durch das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer behandlungsbedürftiger Erkrankungen, bezieht sich Multimorbidität sowohl auf somatische, als auch auf

⁸ http://www.ggz.graz.at/index.php/ggz/service/glossar/e_

⁹ Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

<http://www.dg-geriatrie.de/php/showsite.php?menu=04&GSAG=eaf4c7af372c38387e3c222a535c4df9> (15.11.08)

¹⁰ Definition des Geriatrischen Patienten in Österreich. ÖGGG Bad Hofgastein März 2008

psychische Erkrankungen.¹¹ Es kann sich hierbei um kausalunabhängige Begleiterkrankungen handeln oder um kausalabhängige Kombinationskrankheiten. Die Entgleisung einer Begleiterkrankung oder das Neuauftreten eines Leidens kann somit die geriatrische Krankheitskette auslösen. Ein Beispiel hierfür wäre eine Pneumonie, die am Boden eines Lungenemphysems zur kardialen Dekompensation führt und in weiterer Folge eine bisher asymptomatische Karotisstenose kritisch werden lässt mit der Konsequenz eines Insultes.¹²

Die Versorgung geriatrischer Patienten fordert eine spezielle Beachtung. Die so genannten „Geriatrischen I's“ stellen eine Auswahl der Dysfunktionen des alternden Patienten dar und sollten bei der Behandlung geriatrischer Patienten betrachtet und in den Behandlungsprozess integriert werden.¹³

„Geriatrische I's“:

- Immobilität
- Inkontinenz
- Instabilität
- Intellektueller Abbau
- Isolation
- Immundefizite
- Inappetenz (Malnutrition)
- Impecunity (Armut)

Uijen et al. untersuchten in einer 2008 publizierten Studie die Prävalenz der Multimorbidität in den letzten 20 Jahren in Nijmegen, Niederlande. Ergebnisse dieser Analyse waren, dass zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht sowie eine niedrigere sozioökonomische Klassenzugehörigkeit mit steigender Multimorbidität in Verbindung stehen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass sich die Prävalenz chronischer Krankheiten im Zeitraum von 1985 bis 2005 verdoppelt hat und der

¹¹ ÖGGG Juli 2008: Positionierung älterer Patienten im Gesundheitswesen, S.5

¹² Bruder J, Lucke C, Schramm A, Tews HP, Werner H. Was ist Geriatrie? Expertenkommission der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie und Deutschen Gesellschaft für Gerontologie zur Definition des Faches Geriatrie. S.8

¹³ MDK Bayern, Medizinischer Dienst der Krankenversicherungen in Bayern: Geriatrie – Grundlagen der sozialmedizinischen Begutachtung, Verlag Ecomed, 1.Auflage (1.April 2008) S.12-13

Anteil an Patienten mit vier oder mehr chronischen Krankheiten um annähernd 300% gestiegen ist.¹⁴

Als unmittelbare Folge der Multimorbidität findet sich eine hohe Prävalenz der Polypragmasie.¹⁵

1.1.6 Polypragmasie

Aus dem Griechischen Sprachraum stammend bedeutet das Wort „polypragmas(s)ia“ Vielgeschäftigkeit. Erläuternde Definitionen hierfür gibt es unzählige, wie etwa „...die Anwendung zahlreicher Medikamente und Maßnahmen beim einzelnen Erkrankten, meist auf Grund der Unsicherheit, welches Medikament oder welche Maßnahme erfolgreich ist“¹⁶ oder „Polypragmasie bezeichnet ein therapeutisches oder diagnostisches Vorgehen, das durch eine große Anzahl verschiedener, unkoordinierter und oft sinnloser ärztlicher Maßnahmen gekennzeichnet ist.“¹⁷

Durchschnittlich konsumieren Patienten bei einem Alter von über 75 Jahren acht verschiedene ärztlich verordnete Substanzen und zusätzlich drei bis vier „Over the counter“-Medikamente. Die Risiken von Nebenwirkungen und Interaktionen, sowohl von „drug-drug interactions“, als auch „drug-disease interactions“, sind kaum mehr überschaubar. In einer von Lazarou et al. durchgeführten Metaanalyse wurde geschätzt, dass in den USA jährlich 106.000 Personen an den Folgen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (siehe Kapitel 1.1.7) sterben, was bedeutet, dass 0,19% aller hospitalisierten Patienten eine tödliche Arzneimittelwirkung erleiden.¹⁸ Diese Studie wurde allerdings kritisiert, da sie sich auf einen sehr langen Untersuchungszeitraum bezieht. Eine neuere in Norwegen durchgeführte Studie erhob prospektiv über einen Zeitraum von 2 Jahren die Daten fast aller an einer internistischen Abteilung aufgenommenen Patienten. Ihnen wurde bei Aufnahme

¹⁴ Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. Eur J Gen Pract. 2008;14 Suppl 1:28-32

¹⁵ Gosch M. Polypharmazie: Pharmakotherapie mit Qualität MMA Geriatrie Praxis 01/2008

¹⁶ Chan A, Deisenhammer F, Weber F, Ziemssen T. MS-Lexikon
<http://www.ms-lexikon.de/scripts/frameset.php> (15.12.08)

¹⁷ Schoenenberger R. Polypragmasie im diagnostischen Prozess Vorteile und Risiken PPP Folie 2
www.congress-info.ch/upload/handouts/162/WS4_Schoenenberger.ppt (15.12.08)

¹⁸ Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a metaanalysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5

sowie nach Ableben im Krankenhaus Blutproben entnommen und auf Arzneimittelkonzentrationen hin untersucht. Bei 78% der verstorbenen Patienten wurde zusätzlich eine Autopsie durchgeführt. Studienergebnis ist eine Inzidenz von 0,95%, ein tödliches UAE zu erleiden. Das bedeutet, von 13.992 Patienten, die in einem Zeitraum von 2 Jahren an der internistischen Abteilung behandelt wurden, sind insgesamt 732 verstorben, davon erlitten 133 ein UAE, die in 64 Fällen als direkte, in 69 Fällen als indirekte Todesursache eingestuft wurde.¹⁹

In Österreich liegt laut ÖGGG die Anzahl der an UAE versterbenden Patienten bei etwa 5000 jährlich, wobei zwei Drittel davon vermieden werden könnten.²⁰

1.1.7 UAW und UAE

Durch die Entwicklung hochwirksamer Arzneimittel in den letzten Jahrzehnten kann die Medizin deutliche Behandlungsfortschritte verzeichnen. Es ist jedoch für jede Therapieentscheidung wichtig, mögliche mit der Therapie einhergehende Risiken gegen den Nutzen der Therapie abzuwägen.²¹

Als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) werden laut WHO schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen verzeichnet, die in Dosierungen auftreten, welche eigentlich zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder Modifikation physiologischer Reaktionen üblich sind. Diese Definition geht also von einer sachgemäßen Anwendung eines Arzneimittels aus.

Unter unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) versteht man hingegen schädliche und unbeabsichtigte Ereignisse, die mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Medikationsfehler, wie etwa Dosierungen außerhalb des therapeutischen Bereichs oder fehlende Dosisanpassungen, sind hier ebenfalls inkludiert. Die Definition der UAE ist somit umfangreicher.²²

¹⁹ Ebbesen J et al. (2001) Drug-related deaths in department of internal medicine. Arch Intern Med 161: 2317-2323

²⁰ Gosch M. Polypharmazie: Pharmakotherapie mit Qualität MMA Geriatrie Praxis 01/2008

²¹ Schnurrer JU, Frölich JC. (2003) Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects Internist (Berl). 2003 Jul;44(7): 889-95

²² Schnurrer JU, Frölich JC. (2003) Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects

Internist (Berl). 2003 Jul;44(7): 889-95 und WHO, World Health Organisation 2005. Glossary of terms related to patient and medication safety. Expert Group on Safe Medication Practices. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). October 2005

Aus den USA stammende Studien beleuchten die Inzidenz von UAE genauer, diese beziehen sich auf stationär behandelte Patienten, einschließlich Patienten, die aufgrund von UAE in Krankenhäusern aufgenommen wurden. 5,7% der stationär behandelten Patienten sind diesen Studienergebnissen nach von einem UAE betroffen und 4,8% der Krankenhausaufnahmen durch UAE bedingt, wobei der Prozentsatz für betagte Personen doppelt bis dreifach so hoch ist.²³ Die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingten Krankenhausaufnahmen verursachten Kosten werden in den USA auf etwa 4 Mrd. \$ jährlich geschätzt.²⁴

1.2 Veränderungen im Alter

Die Behandlung von Symptomen gestaltet sich mit steigendem Lebensalter zunehmend schwieriger. In diesem Kapitel wird auf Veränderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des alten Menschen eingegangen, welche für therapeutisches Handeln ebenso Beachtung finden müssen wie oft vorliegende Multimorbidität.²⁵

1.2.1 Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Veränderungen im Alter umfassen die Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Wirkstoffen im Körper, wodurch stark erhöhte oder erniedrigte Substanzkonzentrationen erreicht werden können.²⁶

Eine Übersicht über altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

²³ Schnurrer JU, Frölich JC. ,Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects Internist (Berl). 2003 Jul;44(7): 889-95

²⁴ Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a metaanalysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5

²⁵ Lautenschlager M, et al. Psychopharmaka im Alter [Buchverf.] Holsboer F, et al. Handbuch der Psychopharmakotherapie s.l. :Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008, S.1082

²⁶ Lin P (2003). Drug Interaction and Polypharmacy in the Elderly. The Canadian Alzheimer Disease Review 10/2003. S.11

Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik	
Absorption	
Magensäuresekretion	vermindert
pH des Magensafts	erhöht
Gastrointestinale Motilität	reduziert
Gastrointestinaler Blutfluss	reduziert
Verteilung	
Anteil Fettgewebe	erhöht
Gesamtkörperwasser	reduziert
Plasmaproteingehalt	reduziert
Organ- und Gewebepfusion	vermindert
Metabolismus	
Metabolische Kapazität	reduziert
Hepatischer Blutfluss	reduziert
Lebermasse	reduziert
Renale Funktion	
Glomeruläre Filtrationsrate	reduziert
Renaler Plasmafluss	reduziert
Tubuläre Funktion	reduziert

Tabelle 1: Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik²⁷

1.2.1.1 Absorption/Resorption

Die Resorptionsrate eines Pharmakons ist schwer zu kalkulieren. Sie hat direkten Einfluss auf die Plasmakonzentration einer Wirksubstanz. Mit dem Alter nehmen die gastrointestinale Motilität, der Blutfluss und die Oberfläche intestinaler Epithelien ab. Durch die Abnahme der Schleimhautoberfläche reduziert sich die Resorptionsfläche für Wirkstoffe.

1.2.1.2 Verteilung

Beim betagten Patienten zeigen sich veränderte Verteilungsvolumina. Es kommt zu einer Abnahme der Muskelmasse mit relativer Erhöhung des Anteils an Körperfett. Folglich können fettlösliche Medikamente, wie TZA oder Benzodiazepine mit langer HWZ ein höheres Verteilungsvolumen aufweisen, während bei wasserlöslichen Arzneien wie Cimetidin mit einer Abnahme des Verteilungsvolumens zu rechnen ist.

²⁷ Vgl. Balogh A, 2007. Arzneitherapie im Alter und Anti-Aging. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. Verlag Hans Huber 2007, Bd.7, S.73

1.2.1.3 Metabolismus

Arzneimittelmetabolismus wird in erster Linie von der Leber bewerkstelligt. Dieser Mechanismus läuft in zwei Phasen ab (siehe Kapitel 1.5.2.1), wobei Biotransformationsreaktionen wie Oxidation, Reduktion und Hydrolyse im Alter reduziert ablaufen. Glucuronidierung, Acetylierung und Sulfatierung werden nur wenig beeinträchtigt.

1.2.1.4 Elimination

Durch den im Alter reduzierten Blutfluss in der Leber verlangsamt sich die Elimination von Stoffen wie TZA oder Benzodiazepinen, diese können im Körper akkumulieren. Durch die Abnahme der Nierenfunktion, v.a. des renalen Blutflusses, der GFR und der tubuläre Funktion kommt es ebenfalls zur verminderten Ausscheidung von Substanzen.

1.2.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkungseffektivität eines Pharmakons am Zielorgan. Altersabhängig kommt es zu pharmakodynamischen Abweichungen, die vor allem durch Veränderungen der Transmittersysteme entstehen. Der Organismus versucht, durch Steigerung der Transmitterproduktion und -freisetzung gegenzusteuern sowie mit postsynaptischer Rezeptor-Up-Regulierung oder vermindertem Transmitter-Re-Uptake am präsynaptischen Neuron Defizite auszugleichen. Sind alle Reserven zur Kompensation ausgeschöpft, kann das Gleichgewicht nicht mehr aufrechterhalten werden. Am stärksten ist das dopaminerge System betroffen, aber auch das noradrenerge, serotonerge und cholinerge System werden beeinträchtigt. Die transmitterspezifischen Nebenwirkungen zeigen sich in Form einer erhöhten zentralen Empfindlichkeit und werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Transmitterspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka		
Transmittersystem	Psychopharmaka	Nebenwirkungen
Dopamin	Hochpotente Neuroleptika, atypische Neuroleptika	Dyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie, Sedierung, Depression
Noradrenalin	Niederpotente Neuroleptika, atypische Neuroleptika, SNRI, NARI, tri- und tetrazykl. Antidepressiva	Verminderte Vigilanz, Sedierung, orthostat. Hypotension, Obstipation
Acetylcholin	Niederpotente Neuroleptika, hochpotente Neuroleptika, atypische Neuroleptika, tri- und tetrazykl. Antidepressiva	Vermind. Vigilanz, Akkomodationsstörung, Tachykardie, Verwirrtheit, Tachyarrhythmie, Gedächtnisstörung
Serotonin	Atypische Neuroleptika, trizykl. Antidepressiva, SSRI, SNRI	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Durchfall, Nervosität, Schlafstörung
Histamin	Niederpotente Neuroleptika, atypische Neuroleptika, trizykl. Antidepressiva, NaSSa	Sedierung, Appetitsteigerung

Tabelle 2: Transmitterspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka²⁸

1.3 Einschränkungen des Medikamenteneinsatzes im Alter

Durch kognitive Beeinträchtigungen, verringerten Antrieb des Patienten, Einschränkungen des Seh- und Hörvermögens, Abnahme der manuellen Geschicklichkeit im Umgang mit Medikamenten oder auch Misstrauen gegenüber der Schulmedizin kann es zu schwer einschätzbaren Risiken im Medikamentenmanagement kommen, zum Beispiel eine zu hohe oder zu niedrige Dosierung von Medikamenten oder das völlige Absetzen einer Arznei ohne Rücksprache mit dem Arzt. Der direkte Zusammenhang zwischen zusätzlicher Medikamentenverschreibung und Abnahme der Compliance sollte uns bei jeder Verordnung ins Bewusstsein gerufen werden.²⁹

Die Anzahl der verordneten Arzneimittel steigt mit zunehmendem Alter beinahe exponentiell. Im Jahre 2003 wurde für die Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen zehnmal mehr Medikamente verordnet als beispielsweise für die Gruppe der 20- bis

²⁸ Kopeinig-Kreissl M, Ramskogler K, Fischer P, Kasper S (2004) Risikofaktor Alter im Straßenverkehr. J Neurol Neurochir Psychiatr 2004;5(1): 24-7

²⁹ Yazid K, Aichhorn W. 2007. Wilde Mischung mit ungewissen Folgen, Polypharmazie im höheren Lebensalter. Ärzte Woche, Jahrgang 22 Nr.6, 2008 (Originalartikel erschienen in focus neurogeriatrie 04/07)

26-Jährigen.³⁰ Dabei ergeben sich gerade für die ältere Bevölkerungsgruppe Umstände, die den Einsatz von Medikamenten, besonders bei Polymedikation, komplex gestalten. Nachfolgend werden einige dieser Umstände erörtert.³¹

1.3.1 Orthostatische Dysregulation

Viele betagte Personen leiden unter degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates und sind in ihrer Gehfähigkeit eingeschränkt. Hinzu kommen verminderte Stellreflexe, weswegen mit einer erhöhten Sturzanfälligkeit zu rechnen ist. Substanzen, die über α -Rezeptorenwirkung zu orthostatischer Dysregulation führen oder das Auftreten von Synkopen begünstigen, sollten vermieden werden um die Sturzgefahr nicht zusätzlich zu erhöhen.

Für die Gruppe der Antidepressiva sind hier vor allem TZA zu nennen, deren Nebenwirkungsspektrum meist orthostatische Dysregulation und eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit beinhaltet. Benzodiazepine sollten nur unter strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen. Substanzen mit kurzer Halbwertszeit ist unbedingt Vorrang zu geben, um eine Akkumulation zu vermeiden. Generell ist, um einer orthostatischen Dysregulation mit der möglichen Konsequenz von Stürzen und Verletzungen auszuweichen, für den Medikamenteneinsatz eine niedrige Anfangsdosis mit nur langsamer Dosissteigerung zu empfehlen.

1.3.2 QTc-Verlängerung

Viele Medikamente können eine Verlängerung der QTc-Zeit bewirken und auf diesem Wege zu schweren Erregungsleitungsstörungen führen. Besonders für kardial vorgeschädigte Patienten sollten regelmäßig Plasmaspiegel- und EKG-Kontrollen durchgeführt werden, um etwaige gefährdende Veränderungen so früh wie möglich feststellen zu können. Näheres ist im Kapitel 1.5.1 nachzulesen.

³⁰ Balogh A, 2007. Arzneitherapie im Alter und Anti-Aging. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. s.l. : Verlag Hans Huber 2007, Bd.7, S.71

³¹ Lautenschlager M, et al. Psychopharmaka im Alter. In: Holsboer F, et al. Handbuch der Psychopharmakotherapie s.l. : Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008, S.1084f.

1.3.3 Unerwartete Wirkungsveränderungen

Substanzen, welche eigentlich keinen Gewöhnungseffekt besitzen, können nach jahrelanger Applikation plötzlich an Wirkung verlieren oder zu Nebenwirkungen führen. Ursache dafür können eine Hochregulation von Rezeptoren oder andere plastische Veränderungen im Wirkungsweg der Arznei sein (siehe Kapitel 1.2.2.). Mit der zusätzlichen Verordnung von Pharmaka mit einem anderen Wirkmechanismus oder der Umstellung auf solche kann dieser Effekt vermieden werden. Je länger die ursprüngliche Substanz eingenommen wurde, umso langsamer sollte sie ausgeschlichen werden, um eine Rebound-Exazerbation aufgrund des veränderten Rezeptorstatus zu vermeiden.

1.3.4 Einfluss des Ernährungszustandes

Durch reduziertes Durstempfinden, Exsikkose und verminderte Nahrungsaufnahme kann es durch Beibehalten gewohnter Arzneimitteldosierungen zu einer Intoxikation kommen. Bei Störungen der Resorption sollte auf alternative Applikationsformen zurückgegriffen werden, wie z.B. bei verminderter enteraler Aufnahme auf i.m.-Injektionen.

1.3.5 Anticholinerge Wirkungen und Delir

Hohes Lebensalter ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs. Die Ursachen für diesen pathologischen Verlauf ausfindig zu machen, gestaltet sich oft als schwierig und somit ist die Therapie vorerst symptomorientiert. Veränderte metabolische Funktionen und eine durch degenerative Prozesse verminderte Anzahl an cholinergen Neuronen kommen beispielsweise als Ursache für ein Delir in Betracht. Viele Substanzen besitzen ein anticholinerges Nebenwirkungsspektrum, was vor allem bei Verordnung mehrerer Medikamente einen potenzierenden Effekt haben kann. Aus der Gruppe der Psychopharmaka sind hier vor allem TZA und nieder- und mittelpotente Neuroleptika zu nennen. Andere Arzneimittelgruppen mit anticholinergem Nebenwirkungsprofil sind Diuretika, Spasmolytika und manche Antibiotika. Kommt ein fieberhafter Infekt oder Exsikkose hinzu, ist das Risiko, ein Delir zu entwickeln, besonders hoch.

1.3.6 Medikamenteninduzierte Störungen

Häufige arzneimittelbedingte Stoffwechsellentgleisungen sind das SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) und DM Typ 2. Auch arterielle Hypertonien und Hypotonien können oft mit Medikamentenwirkungen in Verbindung gebracht werden. Kommt es zu einer sich langsam entwickelnden Bewusstseinsintrübung oder dementiellen Zuständen, sollten medikamenteninduzierte Enzephalopathien angedacht werden. Die häufigste arzneimittelbedingte Psychosenform ist die dopaminerge paranoide Psychose bei Morbus Parkinson.

1.4 Psychopharmakotherapie im Alter

Epidemiologische Studien lassen darauf schließen, dass etwa ein Viertel der über 65-Jährigen an einer psychischen Störung leidet, die als behandlungsbedürftig einzustufen ist.³² Die Verteilung psychischer Störungen ist in den verschiedenen Lebensabschnitten unterschiedlich. Die Prävalenz dementieller Erkrankung steigt mit dem Alter exponentiell an. So wird in der Berliner Altersstudie von einer Prävalenz von 6% bei den über 65-Jährigen gesprochen, betrachtet man nur die über 90-jährige Bevölkerungsgruppe, sind bereits 40% an Demenz erkrankt.³³ Die psychische Gesamtmorbidität steigt im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen nicht an. Vergleiche dazu Kapitel 3, insbesondere Tabelle 10.

Substanzabhängigkeiten und Angststörungen nehmen mit steigendem Alter ab. Psychotische Syndrome sind als sehr heterogene Krankheitsgruppe zu werten, betrachtet man lediglich schizophrene Erkrankungen der über 65-jährigen Bevölkerungsgruppe, so ist ihre Prävalenz gering. Werden psychotische Symptome insgesamt gewertet, scheint ihr Auftreten mit dem Alter zuzunehmen.³⁴ Klinisch relevante depressive Syndrome treten ebenfalls häufig auf. Daten von neun europäischen Zentren, wurden in der Metaanalyse EURODEP betrachtet und ergaben eine Prävalenz von 12,3%. Etwa 10% der über 65-Jährigen leiden an

³² Strauß B, et al. 2007. Psychosomatische Erkrankungen und psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten im Alter. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. Verlag Hans Huber 2007, S.124 – S.125

³³ Helmchen H, Balthes MM, Geiselmann B, Kanowski S, Linden M, Reischies FM, et al. (1996). Psychiatrische Erkrankungen im Alter. In K.U. Mayer & P.B. Balthes (Eds.) Die Berliner Altersstudie Akademie Verlag S.185-219

Belastungs- und somatoformen Störungen. Ebenfalls mit einem Auftreten von 10% wird die Erstmanifestation von neurotischen Zustandsbildern bei über 60-Jährigen geschätzt.³⁵

Schlafstörungen sind unter betagten Patienten besonders häufig zu finden. Dabei werden sie oft nicht als eigene Diagnose erfasst, sondern als Bagatellerkrankung eingeordnet.

Nachfolgend werden Demenz und Depression als die häufigsten Vertreter psychiatrischer Störungen beim geriatrischen Patienten näher beschrieben.

1.4.1 Demenz

Unter Demenz versteht man eine neurodegenerative Hirnkrankheit. Es werden je nach Ursache mehrere Demenzformen unterschieden: die Alzheimer-Demenz ist mit 60% die häufigste Form, die vaskuläre Demenz tritt zu 15% auf, der Mischtyp aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz findet sich, wie auch die Demenz vom Lewy-Körper-Typ bei 5% der Erkrankten.

Für die Demenz vom Alzheimer-Typ als häufigster Demenztypus zeigen sich folgende Kennzeichen: progrediente kortikale Atrophie im Temporal- und Parietallappen, Alzheimer'sche Neurofibrillenveränderungen und Ablagerung von amyloiden Plaques. Als Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, Erkrankung von erstgradig Verwandten, eine leichte kognitive Störung („mild cognitive impairment“) in der Vorgeschichte sowie genetische Faktoren zu nennen. Das klinische Bild wird unter dem Begriff BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) subsumiert. In Tabelle 3 sind die wichtigsten BPSD - Symptome aufgelistet.

³⁴ Riedel-Heller SG: Das Spektrum psychischer Störungen im Alter – eine Bevölkerungsperspektive. [Mental Health in an Ageing Society.] Psychiatrische Praxis. 2004;31:327-329

³⁵ Strauß B, et al. 2007. Psychosomatische Erkrankungen und psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten im Alter. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. Verlag Hans Huber 2007, S.124 – S.125

BPSD - Symptome	
Psychomotorische Agitiertheit	ziellooses Herumlaufen Rastlosigkeit, Unruhe Schlafstörungen
Aggressives Verhalten	Reizbarkeit verbale Aggressivität physische Aggressivität
Psychische Symptome	Wahnvorstellungen Halluzinationen
Depressive Symptome	Niedergeschlagenheit Angst Insuffizienzgefühle Schuldgefühle
Psychomotorische Hemmung	Mangel an Energie Rückzug Apathie

Tabelle 3: BPSD - Symptome³⁶

Eine kausale Therapie der Alzheimer-Demenz, wie auch der vaskulären Demenz, existiert derzeit nicht. Großangelegte Studien haben aber bewiesen, dass Antidementiva bei Alzheimer-Demenz eine Verzögerung der Symptomverschlechterung um 6 bis 12 Monate bewirken. Für die Behandlung von leichten bis mittelschweren Formen sind Acetylcholinesterasehemmer Mittel erster Wahl. Memantin wird bei mittelschweren Demenzformen eingesetzt und sollte bei schwerer Alzheimer-Demenz in Kombination mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil Anwendung finden. Antidementiva erhalten nicht nur die kognitiven Leistungen, sie können auch die BPSD-Symptome positiv beeinflussen. Sie sind als Langzeitbehandlung anzuwenden.³⁷

Aufgrund der Tatsache, dass Antidementiva keine kausale Therapie der Demenzerkrankung darstellen und sie bei bestehender Polypharmakotherapie des geriatrischen Patienten auch nicht unbedenklich eingesetzt werden dürfen, wird ihr Nutzen sehr kontrovers diskutiert.³⁸ Gogol et al. meinen dazu: „Zusammenfassend können Antidementiva im Einzelfall begründet eingesetzt werden, haben aber in der Mehrzahl der Fälle keine Indikation. Insbesondere bei relevanter und (drohender) Multipharmakotherapie sollten sie nicht verordnet werden. Die Forderung nach

³⁶ vgl. Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien, S.187
³⁷ Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien, S.181ff.

Durchführung weiterer Studien von hoher interner Validität sowie angemessener Versorgungsforschung ist zu unterstützen.“³⁹

Zur Behandlung psychotischer Syndrome im Rahmen einer Demenz kommen häufig Antipsychotika zur Anwendung. Auf Basis zweier 2007 publizierten Kohortenstudien sprach die US Food and Drug Administration eine Warnung für den Einsatz von Antipsychotika bei älteren Patienten mit Demenz aus. Konventionelle Antipsychotika erhöhen laut Studienergebnissen ebenso wie Atypika das Mortalitätsrisiko dementer Patienten.⁴⁰ Es muss von einem Klasseneffekt ausgegangen werden. Bei zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren erhöht sich das Mortalitätsrisiko weiter und ist vor allem mit cerebrovaskulären und kardialen Ereignissen sowie Infektionen (Aspirationspneumonie) assoziiert.

Hinsichtlich der klinischen Konsequenzen, die daraus gezogen werden sollen, schreibt Müller:

1. „Die Indikationsstellung für Antipsychotika bei dieser Patientengruppe muss strikterfolgen. Atypische Antipsychotika sind unter der Berücksichtigung der Anwendungsbeschränkungen auch nach den derzeit vorliegenden Studienergebnissen für die Behandlung psychotischer Syndrome bei Demenz vorzuziehen (insbesondere Risperidon, weil zugelassen). Wenn möglich, sollte eine Verordnung vermieden werden. Auf der anderen Seite gibt es bei aggressiven Verhalten und Wahn kaum eine Alternative.
2. Es sollte eine möglichst niedrige Dosierung gewählt werden, die Notwendigkeit einer Weiterverordnung ist regelmäßig zu überprüfen, Absetzversuche sollten vorgenommen werden.

³⁸ Förstl H (2008) Antidementiva – wem nützen sie wirklich? Internist 2008 49: 353-359

³⁹ Gogol M, Förstl H (2008) Antidementiva – wem nützen sie wirklich? Internist 2008 49: 761-762

⁴⁰ Gill SS, et al. (2007) Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007 Jun 5; 146(11): 775-86 und Schneeweiss S, et al. (2007) Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients CMAJ. 2007 Feb 27; 176(5): 627-32

3. Die Aufklärung (informiertes Einverständnis) und sorgfältige Dokumentation der Behandlung mit atypischen Antipsychotika ist anzuraten.“⁴¹

1.4.2 Depression

Laut WHO wurden Depressionen bislang nach ihren drei postulierten hypothetischen Ursachen klassifiziert in psychogene, endogene und somatogene Depressionen. Diese Unterscheidungen konnten aber nicht ausreichend wissenschaftlich-empirisch belegt werden, und so basiert die derzeit für österreichische und deutsche Psychiater verbindliche Typisierung der verschiedenen Depressionsformen in der 10. Revision der ICD (ICD-10) auf primär klinischen Ordnungskategorien wie Verlauf, Polarität, Zeit, Stärke und Symptomatik.

Unter den Verlaufsformen werden zu 65% rein depressive Episoden, zu 30% bipolare Verläufe mit manischen und depressiven Episoden verzeichnet. Die analoge Bezeichnung für depressive Episoden oder rezidivierende depressive Episoden im DSM-IV ist die Major Depression. Leichte oder unterschwellige depressive Störungen werden im DSM-IV als Minor Depression bezeichnet.

Empirische Untersuchungen belegen eine multifaktorielle Ätiopathogenese:

- Einfluss genetischer Faktoren: Studienergebnisse zeigen eine Konkordanzrate eineiiger Zwillinge von 50% im Mittel.
- Störungen der Neurotransmission: bei unipolar depressiven Episoden wird von einem Mangel der Monoamine Noradrenalin und Serotonin im ZNS im Vergleich zu Gesunden ausgegangen. Die Aufklärung des Wirkmechanismus von Antidepressiva unterstützt diese Hypothese.
- Neuroendokrinologische Störungen: bei der Mehrzahl der Betroffenen liegt eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse vor. So lässt sich bei ca. 50% der an Depressionen erkrankten Personen die

⁴¹ Müller MJ. Konventionelle Antipsychotika – Warnung der FDA vor erhöhtem Mortalitätsrisiko bei älteren Patienten mit Demenz. 27.06.08 News zur Psychiatrischen Pharmakotherapie. www.kompendium-news.de/2008/06/konventionelle-antipsychotika-%e2%80%93-warnung-der-fda-vor-erhohtem-mortalitaetsrisiko-bei-alteren-patienten-mit-demenz/ (besucht 05.01.09)

endogene Cortisolsekretion durch Applikation von Dexamethason nicht unterdrücken.

- Chronobiologische Störungen: bei vielen Depressiven, v.a. bei jenen mit Biorhythmusstörungen und saisonaler Depression, liegen Veränderungen im REM-Schlafmuster vor.
- Psychosoziale Störungen: einschneidende Lebensereignisse wie Arbeitsplatzverlust, Verlust einer Bezugsperson, Erkrankung etc. können mitauslösende Faktoren eines depressiven Zustandbildes sein.
- Persönlichkeitsfaktoren: Züge des Typus melancholicus oder asthenischen Charakters können in der Primärpersönlichkeit des depressiv Erkrankten vorhanden sein.
- Somatische Faktoren: einige Erkrankungen sowie manche Arzneimittel zeigen eine klare Assoziation zu Depressionen. Typischerweise ist die Depression als Komorbidität bei Morbus Parkinson, Epilepsie, Demenz und Diabetes mellitus zu finden. Medikamente, die Depressionen auslösen können, sind ACE-Hemmer, Analgetika, Antibiotika, Antihistaminika, Antikonvulsiva, Antihypertensiva, Digitalis, nichtsteroidale Antiphlogistika und viele mehr.

Die klinischen Merkmale depressiver Zustandsbilder können drei Symptomgruppen zugeordnet werden:

- Psychische Symptomatik wie Traurigkeit, Freudlosigkeit, Interessensverlust, Konzentrationsstörungen, Grübelneigung, Entscheidungsunfähigkeit, Insuffizienzgedanken, Ängste, Gereiztheit, Apathie, Gefühl der Gefühllosigkeit etc.
- Psychomotorische Symptomatik, die mit Mangel an Energie, an Initiative oder Anteilnahme, Antriebsarmut, Wortkargheit, Hypomimie, Bewegungsarmut bis hin zu Stupor, oder umgekehrt, rastlose Unruhe, Getriebenheit, zielloses Herumirren und ähnliches.

- Somatische Symptomatik in Form von Biorhythmusstörungen, vegetativen Störungen, Vitalstörungen. Zu den Biorhythmusstörungen zählen Morgenpessimismus, unruhiger Schlaf und frühes Erwachen. Vegetativ zeigen sich Symptome wie Mundtrockenheit, Verstopfungen, Lichtempfindlichkeit, schweres Atmen, Nachlassen von Libido und Potenz und weiters. Vitalsymptome sind etwa Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Verlust der Lebensfrische, Magendruck, Spannungsschmerzen im Nacken oder Kopf, Schmerzen in der Herzgegend und vieles mehr.

Rothenhäusler schreibt in seinem Buch „Kompendium Praktische Psychiatrie“, dass jeder zehnte in einer Allgemeinarztpraxis behandelte Patient an einer Depression leidet, die Schweregrade variieren. Weniger als die Hälfte der Betroffenen werden vom Hausarzt erkannt, und nur 15% von den als depressiv diagnostizierten Personen bekommen Antidepressiva verordnet. Bei über 90% der mit Antidepressiva behandelten Patienten wird die Medikation nicht angemessen hoch dosiert oder nicht ausreichend lang verordnet, so Rothenhäusler.⁴²

Oft ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von Depression und Demenz schwierig. Für die Auswahl der optimalen Pharmakotherapie ist die exakte Diagnosestellung aber entscheidend. In Tabelle 4 sind die klinischen Merkmale zur Unterscheidung von Demenz und Depression festgehalten.

Klinische Merkmale zur Unterscheidung von Demenz und Depression	
Demenz	Depression
schleichender Beginn	rascher Beginn
Symptombdauer seit Monaten oder Jahren	Symptombdauer seit Wochen oder Monaten
stabiler kognitiver Funktionsverlust	fluktuierende, schwankende kognitive Defizite
zeitliche, oft auch räumliche Desorientiertheit	keine Desorientiertheit
Erstkontakt: Patient wird meist von Angehörigen, eventuell auch von der Polizei zum Arzt gebracht. Patient spürt, dass etwas nicht stimmt.	Erstkontakt: Patient kommt normalerweise selbst zum Arzt. Vegetative Vorzeigesymptomatik

Tabelle 4: Klinische Merkmale zur Unterscheidung von Demenz und Depression⁴³

⁴² Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien, S.337f.

Die optimale pharmakologische Behandlung von depressiven betagten Patienten erfordert ein Medikament ohne anticholinerge Wirkung, um das Risiko, ein Delir zu entwickeln, gering zu halten, ohne chinidinähnliche Wirkung, da die Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen hoch ist, und ohne orthostatische Nebenwirkungen, um die Sturzgefahr zu minimieren. Häufig ist eine internistische Medikation zu berücksichtigen. Die interaktionsarmen SSRI Citalopram, Escitalopram und Sertralin sind für die Anwendung beim geriatrischen Patienten geeignet. Ebenso der RIMA Moclobemid und das NaSSa Mirtazapin.⁴⁴

1.4.3 Paradoxe Medikamentenwirkungen

Sedierende Medikamente, insbesondere Benzodiazepine, können bei älteren Personen die Wachheit steigern und zu psychomotorischer Unruhe führen. Differentialdiagnostisch kommen dafür mehrere Ursachen in Betracht: langjähriger Gewöhnungseffekt kann die Wirksamkeit mindern, eine Überdosierung kann zu deliranten Zustandsbildern führen, verminderte Frontalhirnkontrolle kann distanzloses Verhalten und eine gestörte Impulskontrolle verstärken.

Es empfiehlt sich die Umstellung auf nieder- bis mittelpotente Neuroleptika mit sedierender Wirkung. Pipamperon und Melperon haben keine anticholinergen Nebenwirkungen und sind daher beim betagten Patienten Mittel erster Wahl.

Stimulierende Substanzen wie Koffein oder Theophyllin können zu Müdigkeit führen oder das Einschlafen erleichtern. Differentialdiagnostisch sollten kardiale und pulmonale Erkrankungen abgeklärt werden. Möglich wären beispielsweise Schlafapnoe, arzneimittelinduzierte nächtliche Hypotonie, Bradykardien, COPD, etc.⁴⁵

⁴³ Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien, S.195

⁴⁴ Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien, S.330-346.

⁴⁵ Lautenschlager M, et al. Psychopharmaka im Alter [Buchverf.] Holsboer F, et al. Handbuch der Psychopharmakotherapie s.I. :Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008, S.1090

1.5 Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen

Der Einsatz von Psychopharmaka bei Patienten mit internistischen Erkrankungen bedarf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Einerseits sind die vorhandenen Therapieoptionen aufgrund möglicher Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit bestehender internistischer Medikation oft eingeschränkt, andererseits können psychiatrische Störungen erheblichen Einfluss auf die Patientencompliance und somit auf Langzeitprognose und Mortalität internistischer Erkrankungen haben. DiMatteo beschreibt in einer im Jahre 2000 durchgeführten Metaanalyse das Risiko von depressiven Patienten, sich nicht an verordnete Therapien zu halten, als dreimal höher gegenüber nicht depressiven Personen.⁴⁶ Hinzu kommt, dass ältere Patienten mit depressiven Verstimmungen häufig eine hohe Anzahl an Komorbiditäten, funktionellen und kognitiven Einschränkungen aufweisen, was sich negativ auf die Mortalität auswirkt.⁴⁷

Psychopharmaka wirken über Rezeptoren und Ionenkanäle, die nicht ausschließlich im ZNS vorhanden sind. Die Konsequenz daraus sind unerwünschte periphere Wirkungen, beispielsweise im Gefäß- oder Bronchialsystem oder im kardialen Reizleitungssystem. Ein möglicher akuter Pathomechanismus wäre beispielsweise eine QTc-Zeit-Verlängerung, die lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien zur Folge hat. Im chronischen Verlauf könnte durch Gewichtszunahme das Risiko, an DM Typ 2 zu erkranken, oder das kardiovaskuläre Risiko erheblich steigen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind von Nebenwirkungen auf pharmakodynamischer Ebene gezeichnet (vorgeschädigtes Gewebe weist ähnliche Rezeptoren und Ionenkanäle wie das ZNS auf). Eingeschränkte hepatorenale Clearance durch Organschädigung oder physiologische Altersveränderungen führen Nebenwirkungen auf pharmakokinetischer Ebene mit sich.⁴⁸

⁴⁶ DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: metaanalysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 160:2101-2107

⁴⁷ Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS (1999) Depressive symptoms and 3-year mortality in the older hospitalized medical patients. Ann Intern Med 130:563-569

⁴⁸ Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-1078 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH

In diesem Kapitel werden die Besonderheiten psychopharmakologischer Therapie bei kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei Funktionseinschränkungen von Leber und Niere beschrieben. Die Inhalte wurden im Wesentlichen von Holsboer, Gründer und Benkert übernommen und durch Beiträge aus aktuellen Studien ergänzt.⁴⁹ Danach folgen Erörterungen zum Arzneimitteleinsatz bei Diabetes mellitus und zum Risiko von Blutungen unter psychopharmakologischer Therapie.

1.5.1 Wirkungen von Psychopharmaka auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1.5.1.1 Allgemeines

Ein Risiko für kardiotope Nebenwirkungen von Psychopharmaka lässt sich meist erst nach kardialer Vorschädigung ableiten. Da aber auch ein bisher klinisch nicht evident gewordenes Risiko bestehen kann, muss für die Praxis nicht nur das Risikoprofil des Medikaments, sondern auch jenes des Patienten evaluiert werden. Es gilt zu berücksichtigen:

- die mögliche Arrhythmogenität der Substanz
- kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patienten wie Hypertonus, DM, Hypercholesterinämie, Übergewicht
- Anamnese über Synkopen bzw. frühere kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter psychopharmakologischer Therapie
- EKG- Beurteilung

Zwar gibt es ausreichend Publikationen über die Anwendung von Psychopharmaka bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko, die Datenbasis für Hochrisikopatienten, wie nach kürzlich erlittenen Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz oder instabilen Hypertonus ist aber schmal. Diese kritische Patientengruppe wurde meist ausgeschlossen.

Die wichtigsten Faktoren im kardiovaskulären Risikoprofil von Psychopharmaka sind:

⁴⁹ Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag, Seite 1072ff

1. anticholinerge Wirkungen
2. orthostatische Wirkungen
3. arrhythmogene Wirkungen und Erregungsleitungsstörungen

ad 1. Anticholinerge Wirkungen:

Durch Antagonismus an muskarinischen Ach-Rezeptoren wird die protektiv wirkende, parasympathische Vagusfunktion beeinträchtigt. Es folgt ein Überwiegen des Sympathikus mit konsekutiver Erhöhung der Herzfrequenz, was einen erhöhten Sauerstoffverbrauch des myokardialen Gewebes nach sich zieht.

Auch kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität, was eine Verminderung der kardial-adaptiven Eigenschaften bedeutet, es kann von einer gewissen „Frequenzstarre“ gesprochen werden.

ad 2. Orthostatische Wirkungen:

Antagonistische Wirkung an α 1-Adrenozeptoren in glatten Muskelzellen peripherer Widerstandsgefäße führt zu Vasodilatation und Blutdruckabfall sowie Reflextachykardie. Dies kann Stürze durch kollaptische Zustände oder Synkopen nach sich ziehen. Diese orthostatische Wirkung ist vor allem beim Einsatz von trizyklischen Substanzen wie TZA, Carbamazepin oder Phenothiazine zu bedenken.

ad 3. Arrhythmogene Wirkungen und Erregungsleitungsstörungen:

Die Erregungsbildung in den Zellen des Reizleitungssystems sowie die Ausbreitung des Aktionspotentials in den Muskelzellen des Ventrikels kann durch Einwirkung psychotroper Substanzen auf Ionenkanäle beeinflusst werden.

Im EKG zeigt sich als Korrelat eine QTc-Zeit Verlängerung. Für Antidepressiva, v.a. TZA, sind Störungen der Depolarisation typisch. Sie können auch verzögernd auf die atrioventrikuläre Überleitung einwirken. Antipsychotika stören im Allgemeinen die Repolarisationsphase.

1.5.1.2 Anwendung bei Herzrhythmusstörungen

Durch ihre Affinität zum Natriumkanal führen trizyklische Substanzen zu einer Hemmung des Natriumeinstroms in die Zelle und somit zu einer Verzögerung der Depolarisation von Herzmuskelzellen und Zellen des Reizleitungssystems.

Trizyklische Psychopharmaka sind kontraindiziert bei allen Störungen der Erregungsüberleitung und wirken nachweislich proarrhythmogen bei ischämisch vorgeschädigten Herzen nach MI.

Die kardiotoxische Wirkung der heute gängigen atypischen Neuroleptika, konventioneller Neuroleptika vom Phenothiazin- und Butyrophenontyp, sowie vieler Antidepressiva, hier vor allem der trizyklischen, ist längst bekannt. Sie führen in unterschiedlichen Ausmaßen zu QTc-Verlängerungen, Torsades de point Arrhythmien oder zum plötzlichen Herztod. Unter Torsades de point Arrhythmie versteht man eine Sonderform der malignen polymorphen ventrikulären Arrhythmie, die zwar oft selbstlimitierend verläuft, aber auch fatal enden kann.⁵⁰

Witchel et al. untersuchten in einer 2003 durchgeführten Studie das Ausmaß von QTc-Verlängerungen anhand unterschiedlicher Atypika sowie Haloperidol und Thioridazin. Das Ergebnis war ausgehend von der größten QTc-Verlängerung hin zur geringsten folgendes: Thioridazin > Ziprasidon > Quetiapin > Risperidon > Olanzapin > Haloperidol.⁵¹

Das Auftreten der QTc-Verlängerung im Behandlungsverlauf ist je nach Präparat unterschiedlich: Haloperidol und Trazodon können bereits nach Minuten bis Stunden zu entsprechenden EKG-Veränderungen führen, Thioridazin, Pimozid, Nortriptylin oder Doxepin nach Wochen, für Clozapin, Olazapin und Carbamazepin kommen entsprechende Veränderungen erst nach Monaten bis Jahren zum Tragen.

Durch parasymphatisch bedingte Acetylcholinfreisetzung kommt es zu einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer und somit auch der QTc-Zeit, dieser protektive Effekt wurde tierexperimentell belegt. Kommt es zu einem Überwiegen

⁵⁰ Taylor D et al. (2005) Psychotropic drugs, torsades de pointes and sudden death. Acta Psychiatr Scand 2005; 111: 169-170 und Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. (2004) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med 2004; 164: 1293-1297

sympathischer Einflüsse, wie es in der Akutphase eines Myokardinfarkts unter anticholinergem Therapie oder bei Herzinsuffizienz der Fall ist, entfällt dieser Schutzeffekt mit der Folge erhöhter Vulnerabilität.

Eine zuverlässige Prognose über das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen unter psychopharmakologischer Therapie lässt sich dennoch nicht erstellen. Genannte Risiken sollten aber zum Wohle des Patienten unbedingt in die Therapieentscheidung mit einfließen.

1.5.1.3 Anwendung bei Koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Es ist ausführlich wissenschaftlich belegt, dass ein depressives Zustandsbild, unabhängig davon, ob es sich um eine Major Depression oder nur um depressive Symptome handelt, das Risiko, ein akutes kardiales Geschehen zu erleiden, massiv erhöht. Gründe hierfür werden beispielsweise in der Übersichtsarbeit „Depression and heart disease“ von Lesperance und Frasure-Smith diskutiert. Sie beschreiben das Risiko, einen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod zu erleiden für depressiv Erkrankte als um 2,5% erhöht gegenüber der Normalbevölkerung. Personen, die nur depressive Symptome aufweisen, haben ein um 1,5% höheres Risiko.⁵² Nach bereits stattgehabtem Myokardinfarkt ist die Major Depression als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität zu sehen, vergleichbar mit einer bestehenden Herzinsuffizienz oder MI-Anamnese.

Eine effiziente antidepressive Therapie bei Patienten mit KHK, vor allem nach erlittenen Myokardinfarkt, ist dringlichst anzuraten. Trizyklische Antidepressiva sind für die Post-MI-Phase streng kontraindiziert. SSRI hingegen haben bei gleicher Wirksamkeit auf die depressive Symptomatik eine viel bessere Verträglichkeit. Ihre Wirksamkeit wird weitgehend als blutdruck- und frequenzneutral beschrieben. Weder die ventrikuläre Auswurfraction, noch die Repolarisation werden beeinflusst, ein erhöhtes Auftreten ventrikulärer Arrhythmien wurde nicht beobachtet.

⁵¹ Witche HJ, Hancox JC, Nutt DJ (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 23:58-77

⁵² Lesperance F, Frasure-Smith N (2007) Depression and heart disease. *Cleve Clin J Med*. 2007 Feb; 74 Suppl 1: S63-3.

1.5.1.4 Anwendung bei chronischer Herzinsuffizienz

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz kommt es meist zu einer Störung der sympathovagalen Balance. Die sympathische Aktivierung ist aber mitunter als Kompensation der verminderten Pumpleistung zu werten und sollte so wenig wie möglich durch zusätzlich blutdruck- bzw. orthostatisch wirkende Psychopharmaka gehemmt werden. Die sympathoadrenerge Überaktivität macht das Herz besonders vulnerabel für Rhythmusstörungen. Dies muss bei der Anwendung von anticholinergen Substanzen bedacht werden.

Eine optimale Therapie der bekannten Herzinsuffizienz ist anzustreben, bevor Psychopharmaka zur Anwendung kommen. Mögliche Interaktionen auf pharmakokinetischer und -dynamischer Ebene mit internistischen Pharmaka sollten mit dem Kardiologen ebenso abgesprochen werden wie pathologische EKG-Veränderungen. Vorhandene Blockbilder, relevante Pausen oder höhergradige Arrhythmien sind von besonderer Relevanz für das therapeutische Vorgehen.

Trizyklische Substanzen sollten nicht angewendet werden. SSRI ist gegenüber allen anderen antidepressivwirksamen Substanzen Vorrang zu geben. Sie haben keinen negativen Einfluss auf die globale Herzfunktion und sind in der Behandlung des vorgeschädigten Herzens am besten evaluiert.⁵³

1.5.2 Einflüsse von Psychopharmaka auf die Leber

Bei psychiatrischen Patienten liegt eine erhöhte Prävalenz von Lebererkrankungen vor. Ursachen hierfür ergeben sich beispielsweise aus dem möglicherweise gleichzeitigen Vorhandensein von Alkohol- und sonstigen Substanzmissbrauch oder von psychopharmakologischen Kombinationstherapien mit erhöhter Beanspruchung der Entgiftungsmechanismen der Leber oder mit erhöhtem Interaktionspotential. Umgekehrt können chronische Lebererkrankungen und deren medikamentöse Therapie zu psychiatrischen Störungen, vor allem depressiven Syndromen, führen.

Die Studienlage zur Anwendung psychopharmakologischer Medikamente bei chronischen Leberschäden ist schmal. Allgemein gilt aber, dass bei

⁵³ Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-1078 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH

Leberinsuffizienz extensiv hepatisch metabolisierte Psychopharmaka mit äußerster Vorsicht angewandt werden sollten. Monotherapie ist zu bevorzugen, engmaschiges Monitoring sollte durchgeführt werden und ggf. Dosisanpassungen oder Alternativbehandlungen herangezogen werden.

1.5.2.1 Pharmakokinetische Aspekte der Leberschädigung

Eine bestehende Leberinsuffizienz bedingt meist eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit mit konsekutiver Plasmaspiegelerhöhung und Gefahr der Akkumulation von hepatisch metabolisierten Medikamenten. Dementsprechend ist je nach Substanz eine Dosisanpassung nötig. Lange-Asschenfels gibt als grobe Regel die „Dosisreduktion um mindestens 50% bei klinisch manifester Hepathopathie“ an.⁵⁴ Folgende Leberenzyme sollten regelmäßig kontrolliert werden: die Transaminasen als Marker der hepatozellulärer Schädigung (GPT und GOT), die Cholestaseparameter (AP und GGT), ggf. auch Bilirubin. Im Verlauf sollten Leberfunktion und Plasmaspiegel der Arznei kontrolliert werden. Es gibt einige Parameter, die im Rahmen einer Lebererkrankung den Plasmaspiegel einer Substanz beeinflussen können. Nach Kampfhammer das:

- Absorption: Aus einer Leberzirrhose resultierender portaler Hochdruck führt zur Verzögerung der Absorption und somit der Bereitstellung der Substanz.
- Phase-I-Metabolismus: Das Cytochrom-P450-System vermittelt hauptsächlich die oxidativ-enzymatische Phase der Arzneimittelverstoffwechslung. Sie findet vor allem in den perizentralen Hepatozyten statt und lässt aktive und inaktive Metaboliten entstehen. Bei akuten Hepatitiden ist bevorzugt die Perizentralregion betroffen, was die oxidative Phase-I-Reaktion beeinträchtigt.
- Phase-II-Metabolismus: Es folgt die Inaktivierung von Stoffen mittels Gucuronidierung, Acetylierung, Sulfatierung oder Methylierung. Die Substanz bzw. ihre Metabolite werden höhergradig polarisiert und hydrophilisiert, um auf renalem oder biliärem Wege ausgeschieden werden zu können. Die Phase-II-Metabilisierung wird vor allem von periportal gelegenen

⁵⁴ Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-10788 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH

Hepatozyten bewerkstelligt. Sie wird somit vorwiegend bei chronischer Leberschädigung mit zirrhotischem Umbau gestört.

- Verteilungsvolumen: Durch Flüssigkeitseinlagerung mit Entstehung von Ödemen und Aszites kommt es zur Vergrößerung des Verteilungsvolumens. Die Eliminationszeit für wasserlösliche Substanzen verlängert sich.
- Plasmaproteinbindung: Bei beeinträchtigter Syntheseleistung der Leber ist der Albuminspiegel erniedrigt. Als Folge steigt der Anteil der freien (nicht proteingebundenen) Substanz, und das Intoxikationsrisiko ist erhöht.
- Bioverfügbarkeit: Durch die verminderte Stoffwechselleistung der Leber kommt es zu einem verzögerten First-Pass-Effekt mit folglich erhöhter Bioverfügbarkeit. Dies kann eine Senkung der Initialdosen sinnvoll machen.⁵⁵

Potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen Psychopharmaka und internistischen Medikamenten müssen vor allem bei Leberfunktionsstörungen bedacht werden, da unterschiedliche Substanzen um metabolisierende Enzymsysteme, Plasmaproteine etc. konkurrieren.

1.5.2.2 Hepatotoxizität

Eine durch Psychopharmaka verursachte Leberschädigung ist in der Regel als idiosynkratisch anzusehen. Sie ist also nicht vorhersehbar und auch nicht dosisabhängig. Ihre Latenz kann von wenigen Tagen bis mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn variieren. Man kann zwischen zwei unterschiedlichen Formen der idiosynkratischen Arzneimittelschädigung unterscheiden, einer allergisch-immunologischen und einer metabolisch-toxischen Form. Bei der allergisch-immunologischen Variante wird die Substanz selbst bzw. ihr Metabolit durch Bindung an die Leberzellmembran zum Hapten und löst so als Neoantigen eine Hypersensitivitätsreaktion mit Bildung von Autoantikörpern aus. Bei der metabolisch-toxischen Form hingegen kommt es durch eine abnorme Stoffwechselreaktion bei genetisch bedingten Enzymdefekten zur Bildung von lebertoxischen Metaboliten, oder die Detoxifizierung ist fehlerhaft.

⁵⁵ Kampfhammer HP(1998) Internistische Aspekte der Behandlung mit Antidepressiva. In: Hewer W, Lederbogen F (Hrsg) Internistische Probleme bei psychiatrischen Erkrankungen. Enke Stuttgart
Gelesen in: Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-1078 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH

Je nach Substanz kann das gesamte Spektrum möglicher Leberschäden in Erscheinung treten. Dabei kann das Schädigungsmuster als vorwiegend hepatozellulär, vorwiegend cholestatisch oder aber gemischt hepatozellulär/cholestatisch eingeteilt werden (siehe Tabelle 5). Dabei geht jedes Schädigungsmuster mit unterschiedlicher Schwere und Letalität einher.⁵⁶

Bevorzugte hepatische Schädigungsmuster durch Psychopharmaka		
hepatozelluläre Schädigung (erhöhte GOT und GPT)	gemischte Schädigung (erhöhte GOT, GPT und AP und Bilirubin)	cholestatische Schädigung (erhöhte AP und Bilirubin)
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Fluoxentin ◆ Paroxetin ◆ Sertralin ◆ Trazodon ◆ Risperidon ◆ Valporinsäure 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Amitryptilin ◆ Carbamazepin ◆ Phenopbarbital ◆ Phenytoin ◆ Trazodon ◆ Paroxetin 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Chlorpromazin ◆ Mirtazapin ◆ TCA

Tabelle 5: Bevorzugte hepatische Schädigungsmuster durch Psychopharmaka⁵⁷

Klinische Symptome sind in der Regel unspezifisch, wie beispielsweise Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Druckgefühl im rechten Oberbauch etc. Bei allergisch bedingter Schädigung können gelegentlich extrahepatische Hypersensibilitätssymptome wie Fieber, Exantheme, Arthralgien oder Eosinophilie beobachtet werden. Als therapeutische Konsequenz einer Leberschädigung muss die auslösende Noxe abgesetzt werden. Diese ausfindig zu machen, kann sich bei Mehrfachverordnungen durchaus schwierig gestalten. Chronische Leberschäden bilden sich nach Absetzen aber meist zurück. Fulminante Hepatitiden, wie z.B. durch Halothan ausgelöst (Risiko = 1:30.000), haben eine schlechte Prognose.⁵⁸ Risikofaktoren für das Auftreten einer hepatischen Zellschädigung, sind neben dem Lebensalter und erhöhtem Körpergewicht, Substanzmissbrauch, Alkoholabhängigkeit, eine bereits bestehende Lebererkrankung und eine hohe Dosis oder Plasmakonzentration einer Substanz.

Häufig werden unter Psychopharmakatherapie vorübergehende, symptomlose Enzymanstiege beobachtet. Ursachen hierfür sind noch unklar, die Laborveränderungen gelten als benigne und reversibel. Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen sollten aber zum Ausschluss eines beginnenden

⁵⁶ Gelbmann C (2006) Organspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka. Leberschädigung – selten, aber beachtenswert NeuroTransmitter 12/2006 S.47-54

⁵⁷ Gelbmann C (2006) Organspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka. Leberschädigung – selten, aber beachtenswert NeuroTransmitter 12/2006 S.47-54

fulminanten Leberversagens durchgeführt werden. Ist ein dauerhafter Enzymanstieg über das Dreifache der Norm und/oder das Auftreten von Symptomen zu verzeichnen, sollte die Arznei abgesetzt werden.⁵⁹

1.5.3 Einflüsse von Psychopharmaka auf die Niere

Nierenerkrankungen können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität betroffener Personen führen. Vor allem höhere Schweregrade von Niereninsuffizienz, die eine Dialysepflicht bedingen, haben erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden. Die Prävalenz von Depressionen wird auf 20-25% aller Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz geschätzt.⁶⁰ Weitere häufige Komorbiditäten aus dem psychiatrischen Formenkreis sind Demenzen sowie akute organische Psychosen oder Verwirrheitszustände. Letztere resultieren aus Elektrolytverschiebungen und erfordern ein rasches therapeutisches Handeln.

Zur Risikoeinschätzung einer Medikamentenanwendung bei Niereninsuffizienz eignet sich eine Einteilung in Schweregrade:

- Leicht: GFR 89-69 ml/min Serumkreatinin normal bis 1,49 mg/dl
- Mittel: GFR 59-30 ml/min Serumkreatinin 1,5-8 mg/dl
- Schwer: GFR < 30 ml/min Serumkreatinin > 8 mg/dl

Das Serumkreatinin ist ein guter Screeningmarker für das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und deren Schweregrad. Dabei führen aber erst Einschränkungen der glomerulären Filtration ab 50% zu einem Anstieg des Serumkreatinins, beginnende Einschränkungen der Filtration werden nicht erkannt. Das Serumkreatinin wird außerdem von extrarenalen Faktoren mitbestimmt, wie der Muskelmasse, körperlicher Anstrengung, Ernährungsfaktoren und der Syntheseleistung der Leber. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance zur Abschätzung des Ausmaßes einer renalen Funktionseinschränkung scheint somit geeigneter. Die glomeruläre Filtrationsrate wird mittels Kreatinin-Clearance im 24h-

⁵⁸ Herold G (Hrsg) Herold - Innere Medizin 2004 Kap.4 S.459

⁵⁹ Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-10788 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH

⁶⁰ Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, Peterson RA (2007) Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. Adv Chronic Kidney Dis. 2007 Oct; 14(4): 328-34. Review

Sammelurin ermittelt. Bei eingeschränkter Compliance kann auch die DTPA-Radioisotopenmethode zur Bestimmung angewandt werden.⁶¹

1.5.3.1 Psychopharmakologische Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz

Das Ausmaß der renalen Elimination eines Pharmakons bzw. seiner Metaboliten korreliert mit dem Risikograd seiner Anwendung und bestimmt so die Notwendigkeit von Dosisanpassung und Verlaufskontrollen.

Aber auch bei überwiegend hepatisch eliminierten Substanzen können höhergradige Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erfordern: durch Erniedrigung des Serum-pH-Werts bei Urämie kommt es zur Abnahme der Bindungskapazität von Plasmaproteinen und zum Anstieg der freien, nicht proteingebundenen Substanz.

Das nephrotische Syndrom kann durch renalen Eiweißverlust eine Hypoproteinämie bedingen und so ebenfalls zu einem Anstieg der freien Wirksubstanz im Serum führen. Eine Dosisanpassung ist zur Therapieoptimierung indiziert.⁶²

1.5.3.2 Psychopharmakologische Behandlung von Hämodialyse-Patienten

Wie oben angeführt ist die Prävalenz von Depressionen unter dialysepflichtigen Patienten besonders hoch. Dabei geht ein depressives Zustandsbild mit gesteigerter Mortalität einher, was ein frühzeitiges Erkennen und Behandeln notwendig macht. Auch wenn wenig Daten über Behandlungsempfehlungen für chronisch niereninsuffiziente Patienten vorliegen, sollte von einer psychopharmakologischen Therapie, v.a. mit SSRI, sofern keine Kontraindikationen bestehen, nicht abgesehen werden.⁶³

Bei dialysepflichtigen Patienten mit Alter über 65 Jahren liegt eine erhöhte Inzidenz von organischen Psychosen bzw. affektiven Störungen vor. Kimmel et al. berichten in einer 1998 durchgeführten Studie, dass 9% aller in den USA registrierten

⁶¹ Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-10788 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag

⁶² Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-10788 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag und Benkert O, Hippus H (2008) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie Springer Verlag, 7. Auflage, Kap.14 S.627f.

Dialysepatienten im Beobachtungszeitraum eines Jahres psychiatrisch hospitalisiert wurden. Patienten mit Nierenleiden wurden 1,5 bis 3 Mal häufiger eingewiesen als Patienten mit anderen chronischen Krankheiten.⁶⁴

Für Dialysepatienten mit normaler oder zusätzlich eingeschränkter Leberfunktion sollten Substanzen mit hoher Plasmaproteinbindung eingesetzt werden, da diese durch die Dialyse kaum ausgeschieden werden. Für alle Psychopharmaka gilt, ein nicht zu kurzes Zeitintervall zwischen Applikation und Dialysebehandlung zu wählen. Anticholinerge bzw. α_1 -antagonistische Substanzen sollten aufgrund orthostatischer Nebenwirkungen vermieden werden. Zu Behandlungsbeginn sind wiederholte Plasmaspiegelkontrollen anzuraten, später sollten diese in monatlichen Intervallen durchgeführt werden.

1.5.4 Anwendung von Psychopharmaka bei Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wird definiert als „...eine erbliche chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht und in deren Folge zumeist erst nach längerer Krankheitsdauer Schäden an Blutgefäßen und Nervensystem auftreten können.“⁶⁵

Unterschieden wird der DM Typ 1, bei dem es immunologisch bedingt zur β -Zelldestruktion im Pankreas kommt, was einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat, vom DM Typ 2, welcher mit relativem Insulinmangel aufgrund einer peripheren Insulinresistenz oder gestörten Insulinsekretion einhergeht. Der DM Typ 2 gilt als erworben und tritt meist in der 2. Lebenshälfte auf. Überernährung mit Adipositas sind entscheidende Manifestationsfaktoren hierfür. 90-95% aller Diabetiker sind von DM Typ 2 betroffen.⁶⁶

Die Internationale Diabetes-Föderation (IDF) gab im Jahre 2007 neue Zahlen zur weltweiten Verbreitung von Diabetes bekannt. Demzufolge liegt die Diabetesrate bei geschätzten 7,3% unter der Erwachsenenbevölkerung. In Deutschland sind in

⁶³ Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, Peterson RA (2007) Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Oct; 14(4): 328-34. Review

⁶⁴ Kimmel PL, Thammer M, Richard CM, Ray NF (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 105: 214-221 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) *Handbuch der Psychopharmakotherapie* Springer Verlag

⁶⁵ Herold G (Hrsg) *Herold - Innere Medizin* 2004 Kap. 9 S.595

der Gruppe der über 65-Jährigen zwischen 16 und 23% Diabetiker. Die Dunkelziffer bei Erwachsenen wird jedoch auf ca. 50% geschätzt. Dies würde bedeuten, dass weit über 10 Millionen Personen betroffen sind. Mehr als die Hälfte aller Erkrankten sind über 65 Jahre alt. Experten meinen, dass sich die Zahl der Betroffenen in den nächsten 10 Jahren verdoppeln wird.⁶⁷

Durch die zunehmende Prävalenz der Erkrankung steigt ihre Bedeutung auch für die Psychopharmakotherapie. Diabetes mellitus ist die häufigste endokrine Stoffwechselstörung bei internistischen Patienten mit Psychopharmakaverordnungen. Psychiatrische Patienten leiden signifikant häufiger an Diabetes mellitus als die Allgemeinbevölkerung. Unabhängig von der psychiatrischen Medikation ist vor allem das Auftreten von Hyperglykämien, Glukoseintoleranz und diabetischen Komplikationen bei Patienten mit Major Depression und Schizophrenie erhöht. Weiters muss festgehalten werden, dass ein klinisch manifester Diabetes mellitus einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Demenz sowie einer depressiven Störung darstellt.

Diabetes mellitus bzw. eine Störung der Glukosetoleranz ist häufig Teil des metabolischen Syndroms. Darunter versteht man ein „Wohlstandssyndrom, das sich durch gehäuftes Zusammentreffen von 4 Risikofaktoren charakterisiert: Stammbetonte Adipositas, Dyslipoproteinämie, essenzielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. DM Typ 2. Das metabolische Syndrom führt häufig zu Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, vor allem der KHK. Atypische Neuroleptika können ein metabolisches Syndrom auslösen, da sie negative Einflüsse auf Körpergewicht, Fettstoffwechsel und Glukosetoleranz haben. Von jenem Antipsychotikum mit größtem Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms hin zu jenem mit geringsten Risiko ergibt sich folgende Reihung: Clozapin gleicht Olanzapin > Quetiapin > Risperidon > Aripiprazol gleicht Ziprasidon.

Wie oben angeführt sind Übergewicht sowie höheres Alter entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung eines DM. Bei manifester Erkrankung verschlechtert zunehmendes Körpergewicht die Kontrollierbarkeit des

⁶⁶ vgl. Herold G (Hrsg) Herold - Innere Medizin 2004 Kap. 9 S.595 f.

⁶⁷ <http://www.diabetes-deutschland.de/aktuellesituation.html> (besucht 08.03.09)

Blutzuckerspiegels. Daher sollten Medikamente, die häufig eine Erhöhung des Körpergewichts bewirken, vermieden werden, wie etwa TZA, H₁- und 5-HT₂-antagonistisch wirkende Substanzen.

Ein weiteres Risiko für die Anwendung von Psychopharmaka bei Patienten mit DM ist die Entwicklung einer Hypoglykämie. So gibt es Medikamente, die eine Gewichtsreduktion fördern können und zum Teil auch die Insulinsensitivität steigern. Beides bewirkt eine Besserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage, was bei einem medikamentös eingestellten DM zur Unterzuckerung führen kann. Einige SSRI, v.a. Fluoxetin, und MAO-Hemmer bergen dieses Risiko.

Pharmakokinetische Interaktionen mit oralen Antidiabetikern sollten ebenfalls Berücksichtigung finden, um Blutzuckerschwankungen zu vermeiden. So werden Tolbutamid und Glimepirid über CYP2C9, Nateglinid über CYP2C9 und CYP3A4 und Pioglitazon und Repaglinid v.a. über CYP3A4 metabolisiert. Metformin ist aufgrund seiner renalen Exkretion unbedenklich.⁶⁸

1.5.5 Blutungsrisiko unter Psychopharmakotherapie

Die Anwendung von Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme kann die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Insbesondere bei Kombination mit Antikoagulantien oder Substanzen, wie Acetylsalicylsäure und NSAR, steigt das Risiko für das Auftreten einer verlängerten Blutungszeit oder Blutung (z.B. gynäkologischer Blutung, gastrointestinaler Blutung). Zwar stehen in Diskussionen um ein erhöhtes Blutungsrisiko die Gruppe der SSRI im Vordergrund, im Hinblick auf den Pathomechanismus, welcher der Thrombozytenfunktionsstörung zugrunde liegt, und auf die aktuelle Studienlage kann aber von einem Gruppeneffekt ausgegangen werden. Dieser betrifft alle Substanzen mit relevanter Serotonin-Re-Uptake Hemmung.⁶⁹

Betrachtet man jüngste Publikationen, sind die Ergebnisse gegensätzlich:

⁶⁸ Benkert O, Hippus H (2008) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie Springer Verlag, 7. Auflage, Kap.14 S.635f.

⁶⁹ Regen F. SSRI und SNRI (Venlafaxin): Blutungsrisiko unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. www.kompendium-news.de/2008/08/ssri-und-snri-venlafaxin-blutungsrisiko-unter-antidepressiva-mit-selektiver-hemmung-der-serotoninweideraufnahme/ 26.08.2008 (cited 05.01.09)

Vidal et al. berichten von keinem signifikant erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen unter SSRI und ebenso wenig von einer Risikosteigerung bei einer Kombination von SSRI mit NSAID.⁷⁰

De Abajo et al. hingegen schreiben von einer OR von 1,8 unter SSRI und SSNRI eine gastrointestinale Blutung zu erleiden, unter gleichzeitiger Einnahme von NSAID (OR: 4,8) oder Kortikosteroiden (OR: 4,0) kommt es zu einer überadditiven Risikosteigerung. Bei zusätzlicher Einnahme von Antazida kann eine deutliche Risikoreduktion verzeichnet werden (OR: 1,4).⁷¹

Regen empfiehlt, folgende klinische Konsequenzen aus den teils widersprüchlichen Aussagen zu ziehen:

„Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme gehen mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen vergleichbar mit demjenigen unter einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern einher. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen steigt bei der gleichzeitigen Verordnung von gastrotoxischen und/oder die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Substanzen überadditiv an. Eine deutliche Risikoreduktion für gastrointestinale Blutungen scheint durch die gleichzeitige Gabe von Antazida erreicht werden zu können. Auch wenn eine Risikoreduktion durch Antazida zur Zeit noch wenig belegt ist, sollte aufgrund der Studienergebnisse die Gabe eines Antazidums insbesondere bei einer gleichzeitigen Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogisitka, Kortikosteroiden und Thrombozytenaggregationshemmern oder bei Bestehen anderer Risikofaktoren für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen erwogen werden. Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme gehen bei einer gleichzeitigen Verordnung mit oralen Antikoagulantien mit einem erhöhten Risiko für Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts einher. Die Erhöhung des Blutungsrisikos ist vergleichbar derjenigen einer gleichzeitigen Verordnung oraler Antikoagulation mit NSAID oder Thrombozytenaggregationshemmern. Wenn neben Antidepressiva NSAID, Thrombozytenaggregationshemmer oder orale Antikoagulantien verordnet

⁷⁰ Vidal X et al. (2008) Risk of gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008; 31(2): 159-68

⁷¹ De Abajo FJ et al. (2008) 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 Jul; 65(7): 795-803

werden müssen, ist zu erwägen, ob nicht Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter (überwiegende oder selektive NA-Rückaufnahme-Inhibitoren, TZA mit überwiegender NA-Rückaufnahmehemmung, Mirtazapin oder Bupropion) vorzuziehen sind.⁷²

Grundsätzlich macht das Vorhandensein einer internistischen Erkrankung und eines behandlungsbedürftigen psychiatrischen Leidens eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich. Eine rationale Psychopharmakotherapie ist ebenso indiziert wie die kontinuierliche hausärztliche und internistische Kontrolle und Einstellung von Risikofaktoren.

1.6 Monitoring- Systeme

1.6.1 Medication Appropriateness Index

Zur Identifizierung einer inadäquaten medikamentösen Therapie eignet sich der „Medication Appropriateness Index“ (MAI) von Hanlon et al., der mittels eines standardisierten Fragenkatalogs (siehe Tabelle 6) eine therapeutische Maßnahme bewertet. Der behandelnde Arzt kann so die Vor- und Nachteile jeder Verordnung anhand eines Punktesystems abwägen. Die angegebenen Fragestellungen sollen eine strukturierte Analyse des Therapieschemas ermöglichen und inadäquat eingesetzte Medikamente identifizieren. Evaluiert werden Indikation, Wirkung, Dosierung, Einnahmemodus, mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Erkrankungen, die Anwendbarkeit für den Patienten, Hinweise auf Doppelverschreibungen, die Dauer der Therapie und anfallende Kosten. Als Nachteil ist der hohe Zeitaufwand für die Beurteilung anzugeben, vor allem wenn bei einem Patienten bereits Polypharmakotherapie betrieben wird, sowie die

⁷² Regen F. SSRI und SNRI (Venlafaxin): Blutungsrisiko unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. www.kompendium-news.de/2008/08/ssri-und-snri-venlafaxin-blutungsrisiko-unter-antidepressiva-mit-selektiver-hemmung-der-serotoninwiederaufnahme/ 26.08.2008 (cited 05.01.09)

Tatsache, dass der Patient nicht in den Entscheidungsprozeß miteinbezogen wird, was negative Auswirkungen auf die Compliance nach sich zieht⁷³

Medication Appropriateness Index (modifiziert nach Hanlon JT et al. 1996)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gibt es eine Indikation für das Medikament? 2. Ist das Medikament wirksam für die verordnete Indikation? 3. Stimmt die Dosierung? 4. Sind die Einnahmевorschriften korrekt? (Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, -zeit) 5. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten? 6. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten/Zuständen? 7. Sind die Anwendungsvorschriften für meinen Patienten praktikabel? 8. Wurden unnötige Doppelverschreibungen vermieden? 9. Ist die Dauer der medikamentösen Therapie adäquat? 10. Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?

Tabelle 6: Medication Appropriateness Index⁷⁴

1.6.2 Beers Kriterien

Ein amerikanisches Expertenteam bemühte sich 1991 erstmals darum, explizite Empfehlungen für die medikamentöse Therapie von älteren Patienten zu verfassen. Erstellt wurde eine Liste mit Wirkstoffen, die beim geriatrischen Patienten zu Komplikationen führen können.⁷⁵ 1997 wurde das erste Update dieser Empfehlungen veröffentlicht: die angeführten Substanzen sollen per se, ab einer gewissen Dosis, Anwendungshäufigkeit oder beim Vorliegen bestimmter Gegenanzeigen nach Möglichkeit bei Patienten über 65 Jahren vermieden werden.⁷⁶ Zahlreiche Studien belegen die Anwendbarkeit der Beers Kriterien.⁷⁷ Fick et al. aktualisierten 2003 die Beers Kriterien abermals unter der Berücksichtigung der aktuellen Studienlage. So kamen etwa 40 neue Präparate hinzu, während andere, die nach neuem Wissenstand doch für die Anwendung beim alten Menschen in

⁷³ Côte I et al. (2003) Assessing the usefulness of the medication appropriateness index in a community setting. working paper 03.01 <http://www.ihe.ca/documents/2003-01paper.pdf>

⁷⁴ Hanlon JT et al. (1996) A randomized, controlled trial of clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* 1996 Apr;100(4):428-37

⁷⁵ Beers MH et al. (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991 Sep;151(9):1825-32. Review

⁷⁶ Beers MH et al. (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997 Jul 28;157(14):1531-6. Review.

⁷⁷ Mort JR, Aparasu RR (2006) Prescribing Potentially Inappropriate Psychotropic Medications to the Ambulatory Elderly. *Arch Intern Med.* 2000;160:2825-283 und Aparasu RR, Mort JR (2000) Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother.* 2000 Mar;34(3):338-46. Review

Betrachtet kommen, von der Liste gestrichen wurden. Resultat ist eine Liste von 20 „drug-disease“ Kombinationen und 48 Medikamenten oder Arzneimittelgruppen, die beim alternden Menschen zu vermeiden sind. Entsprechende Risikoschätzungen für ihre Anwendung sind ebenfalls angegeben.⁷⁸

1.6.3 Canadian Guidelines

McLeod et al. erstellten im Jahre 1997 ebenfalls Leitlinien für die medikamentöse Behandlung von älteren Personen. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Identifizierung von „drug-drug interactions“ bzw. „drug-disease interactions“, umso die Anwendung von Medikamenten, die für ältere Personen ungeeignet sind, zu minimieren. Das 32-köpfige Expertenteam gibt hierfür eine Klassifikation in drei Gruppen vor:

1. Generell kontraindizierte Medikamente, aufgrund von hohem Nebenwirkungsrisiko oder unzureichender Nutzen-Risiko-Relation
2. Medikamente, die mit anderen Medikamenten interagieren können
3. Medikamente, die zu Interaktionen mit vorbestehenden Erkrankungen führen können

Die endgültige Liste ist in vier Arzneimittelgruppen unterteilt: Herz-Kreislaufmedikamente, Psychopharmaka, NSAIDs und andere Analgetika und eine Gruppe, die verschiedene Präparate zusammenfasst. Für die 71 angeführten Anwendungen sind jeweils effektivere oder risikoärmere Alternativen angegeben sowie die Beurteilung ihrer klinischen Signifikanz festgehalten.⁷⁹

Besonders die Liste der Anwendung von psychotropen Medikamenten ist von hoher Relevanz für die klinische Praxis, da bisher keine vergleichbaren Empfehlungen publiziert wurden und jene von McLeod einen raschen Überblick über mögliche Problemfelder bietet.

⁷⁸ Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003) Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003 Dec 8-22; 163(22): 2716-24. Erratum in: Arch Intern Med. 2004 Feb 9; 164(3): 29

⁷⁹ McLeod PJ, Huang AR, Tambllyn RM, Gayton DC (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. CMAJ. 1997 Feb 1; 156(3): 385-91

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der Polypragmasie geriatrischer Patienten im akuten Spitalssetting mit Betrachtungsschwerpunkt auf psychopharmakologischen Behandlungskriterien.

Anhand der binnen zwei Monaten gesammelten Patientendaten soll ein aktueller Überblick über Morbiditäten und Medikation geriatrischer Patienten an der Medizinischen Universitätsklinik Graz gegeben werden. Untersucht wird die Anzahl an Diagnosen und verschriebenen Medikamenten zum Aufnahmezeitpunkt. Weiters wird versucht, in Anlehnung an die aktuelle Studienlage, gültige Aussagen über die Auswirkungen psychotrop wirksamer Medikamente und psychiatrischer Krankheitsbilder auf internistische Erkrankungen zu untermauern. Analysiert werden auch Fragestellungen hinsichtlich der Beachtung internationaler Leitlinien zur Behandlung geriatrischer Patienten.

2.2 Patientensammlung

Retrospektiv wurden die Daten aller über 65-jährigen Patienten erhoben, welche im Zeitraum von 16. August 2007 bis 16. Oktober 2007 aufgrund eines akuten Krankheitsereignisses an der Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorstellig wurden. Für die statistischen Auswertungen wurden die Daten jener Patienten herangezogen, welche entweder nach Behandlung des Akutereignisses nach Hause und somit in die Obhut ihres Hausarztes entlassen oder in eine andere Hospitalsanstalt überstellt wurden.

Die Datenerfassung fokussierte neben den Grunddaten der Patienten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, BMI, Zuweisungsgrund, behandelnder Hausarzt)

alle definitiven Diagnosen nach Art und Anzahl sowie die derzeitig laufende Medikation nach Qualität und Quantität.

Für die Erhebung sämtlicher Daten wurden die Befundberichte der Notaufnahme herangezogen. Waren diese Aufnahmeprotokolle nicht vollständig oder unleserlich, wurde zuerst die Kartei des Patienten, dann das „MEDOCS“, das Dokumentationsnetzwerk der steirischen Landeskrankenhäuser, nach Vorbefunde durchsucht (maximaler Suchzeitraum 1 Jahr). Konnten die fehlenden Daten nicht auffindig gemacht werden, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Dies kam bei ca. 180 Patienten zutragen.

Die von den restlichen Patienten (479 Patienten gesamt) gesammelten Daten wurden tabellarisch aufgearbeitet. Die Medikamente wurden zusätzlich zur namentlichen Dokumentation in Untergruppen, meist Arzneimittelgruppen entsprechend, eingeteilt, um die Auswertung anschaulicher zu gestalten.

2.3 Statistische Aufarbeitung

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 11.5 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL). Die Verteilung der erhobenen Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnoff Test ermittelt. Für die Feststellung potentieller Unterschiede zwischen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen, der Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen verwendet. Als statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

Zur graphischen Darstellung wurde Microsoft Excel 4.0 verwendet.

3 Resultate und Ergebnisse

Die erhobenen Patientendaten zeigen folgende Charakteristik:

Das untersuchte Patientengut umfasst 479 Personen, davon sind 186 Männer (38,8%) und 293 Frauen (61,2%) (siehe dazu Tabelle 7).

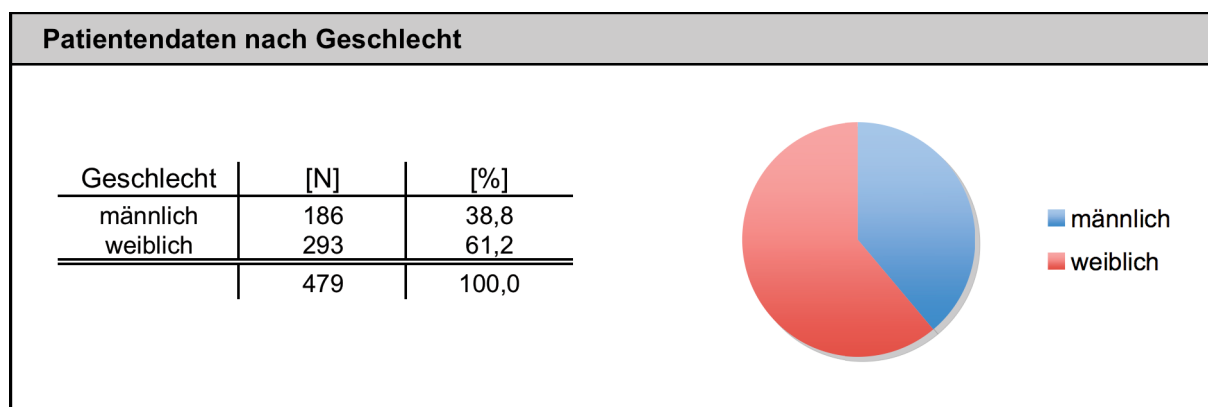


Tabelle 7: Patientendaten nach Geschlecht

Das Alter der Studienpopulation beträgt im Mittel 77,5 Jahre. In der Gruppe der 65-69 Jährigen finden sich 23%, 14,6% fallen in die Gruppe der 70-74 Jährigen, 17,7% finden sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung in der Gruppe der 75-79 Jährigen, 21,9% sind zwischen 80 und 84 Jahren alt, 22,8% über 85 Jahre (siehe dazu Tabelle 8).

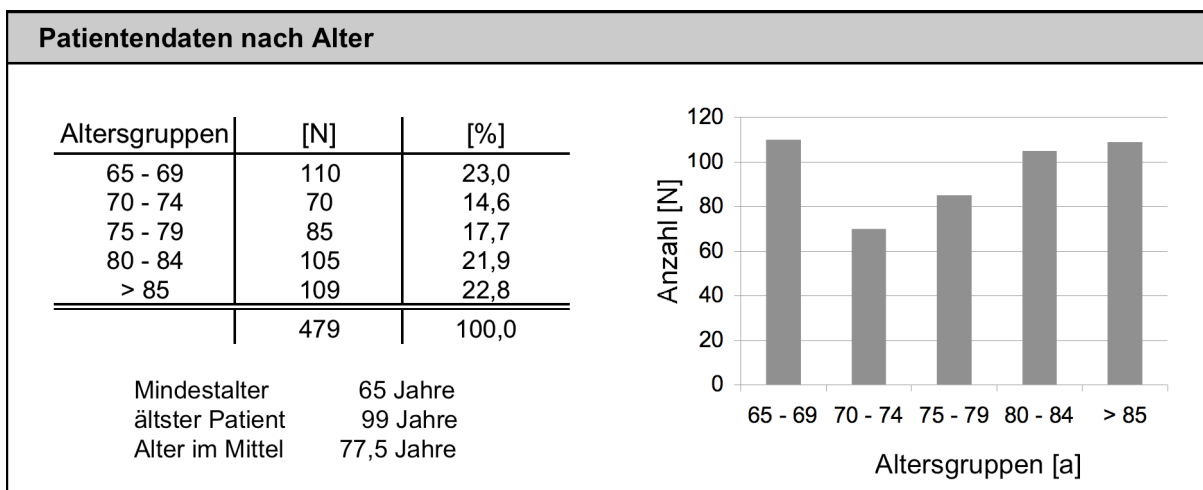


Tabelle 8: Patientendaten nach Alter

Die Anzahl der Nebendiagnosen variiert zwischen 0 und 18, im Mittel kann von 5 Erkrankungen pro Person (Standardabweichung 2,74) gesprochen werden. Bei den Männern haben 40,3% keine bis vier dokumentierte Erkrankungen, 50% der erfassten Männer leiden an fünf bis neun Krankheiten, und 9,7% weisen über zehn dokumentierte Diagnosen auf. Bei den Frauen bildet mit 51,2% den größten Anteil jene Gruppe, die keine bis vier Erkrankungen aufwies, 39,6% leiden an fünf bis neun Krankheiten, 9,2% haben mehr als zehn festgehaltene Diagnosen (siehe dazu Tabelle 9).

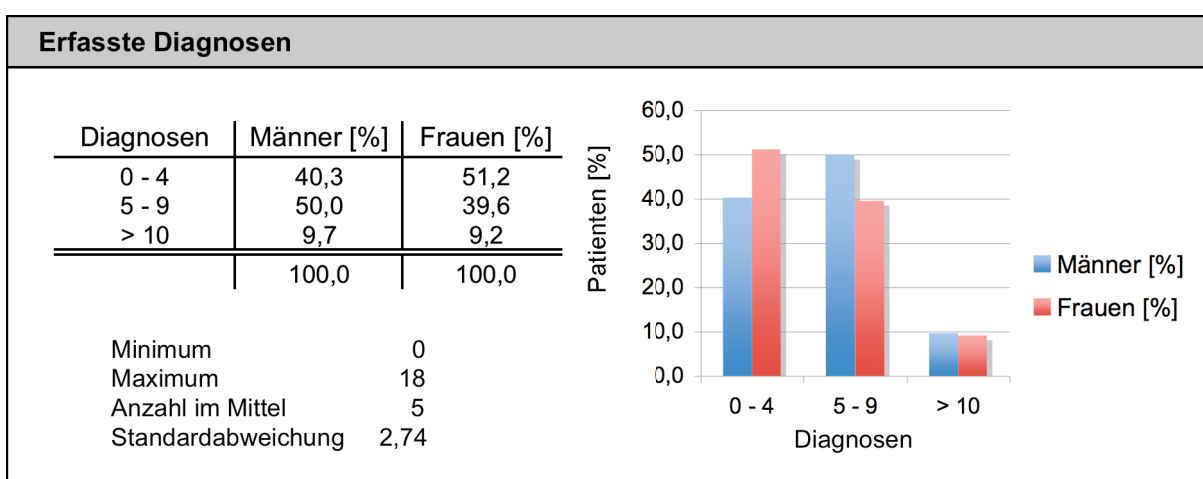


Tabelle 9: Erfasste Diagnosen

Wenn man die Gruppe der psychiatrischen Krankheitsbilder näher betrachtet, findet sich ein Auftreten bei 19% des Studienkollektivs. Psychosen werden bei 1,9% aller Untersuchten gefunden, unterteilt in Altersgruppen sind Psychosen bei den 65 bis

69-Jährigen mit 3,6% am häufigsten, in der Gruppe der über 85-Jährigen sind sie mit 2,8% ebenfalls deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt der laut Gouzoulis-Mayfrank bei einer Lifetime-Prävalenz von 1% bis 1,5% liegt.⁸⁰ Dabei gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen Männern und Frauen (siehe dazu Tabelle 10).

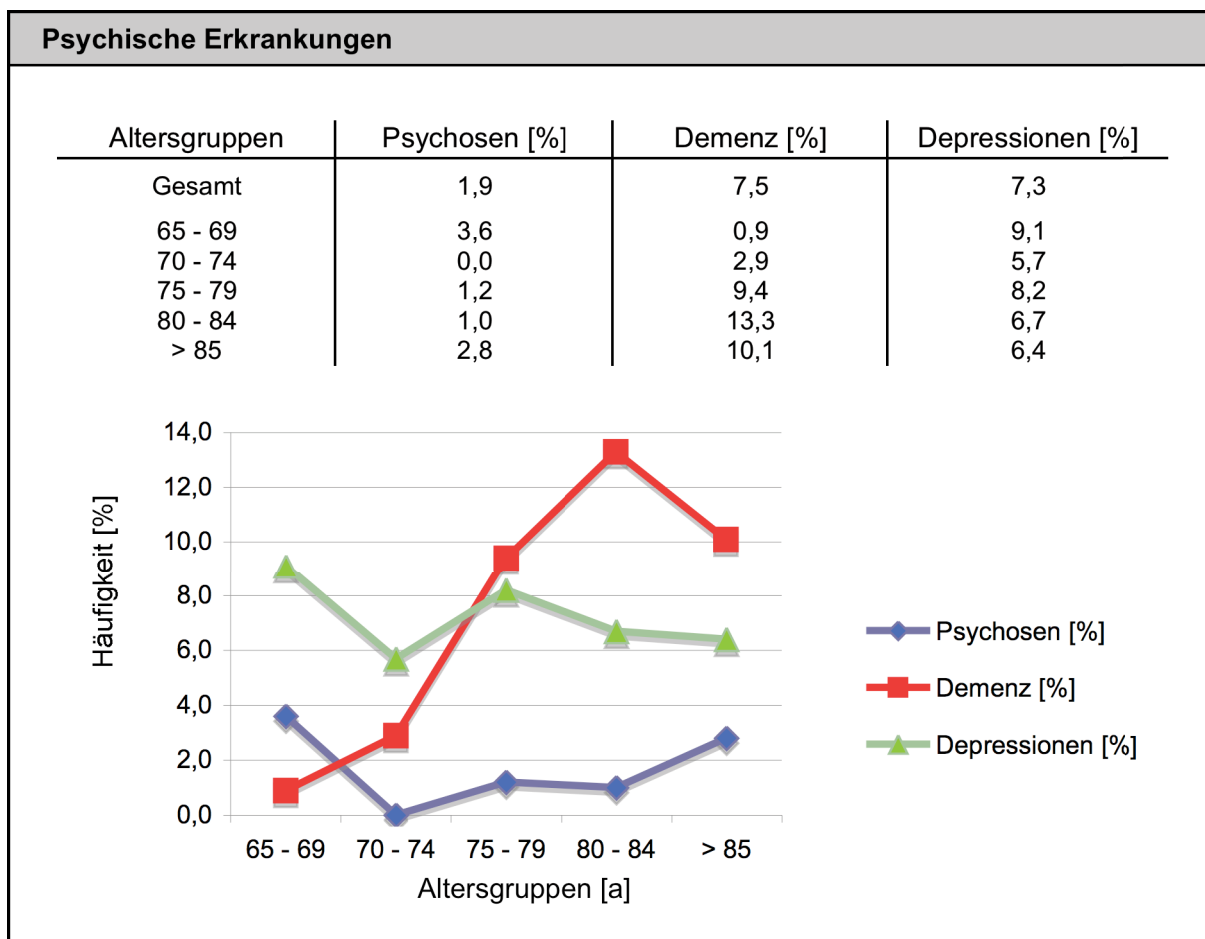


Tabelle 10: Psychische Erkrankungen

Eine Erkrankung aus dem dementiellen Formenkreis findet sich bei 7,5% der Studienpopulation (in Zahlen sind das 10 Männer und 26 Frauen). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Während die Gruppe der 65 bis 69-Jährigen mit einer Häufigkeit von 0,9% betroffen ist, die Gruppe der 70 bis 74-Jährigen mit 2,9%, steigt das Auftreten der Demenz in der Altersgruppe der 75 bis 79-Jährigen auf 9,4% und findet in der Gruppe der 80 bis 84-Jährigen ihr

⁸⁰ Gouzoulis-Mayfrank, E. 2007. Komorbidität Psychose und Sucht, zweite erweiterte Auflage Grundlagen und Praxis, Steinkopff Verlag 2007, S. 3-6

Maximum mit 13,3%, bei den über 85-Jährigen ist die Erkrankung mit beachtlichen 10,1% vertreten.

11% der an Demenz erkrankten Patienten leiden laut Aufzeichnungen an Depressionen. Die Anzahl der dokumentierten Diagnosen insgesamt beläuft sich auf 6,2 im Mittel. Zum Medikamentenkonsum der dementiell Erkrankten lässt sich folgendes festhalten: die Anzahl der Medikamentenverordnungen bei Aufnahme beträgt im Mittel 7 Medikamente. Neuroleptika (1 bis 3 Präparate) werden von 50% der Dementen eingenommen, TZA von 2,3%, Benzodiazepine (1 oder 2 Präparate) von 27,8% (siehe dazu Tabelle 11).

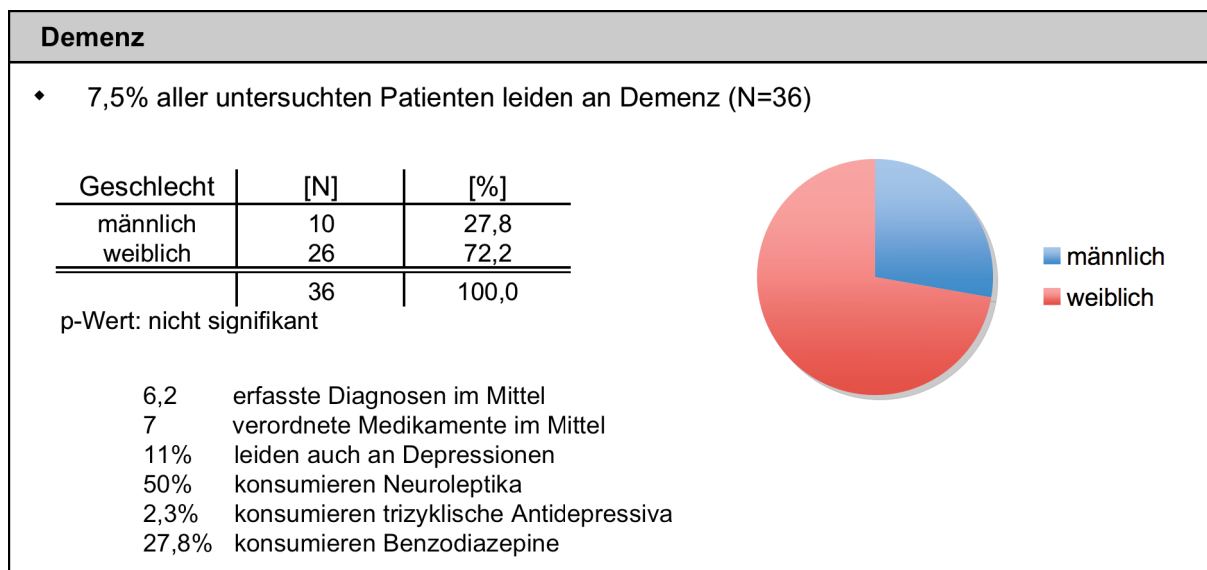


Tabelle 11: Demenz

Das Krankheitsbild der Depression findet sich als Nebendiagnose bei 7,3% der untersuchten Patienten. Hier findet sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p < 0,01$). Der Anteil der depressiv erkrankten Männer liegt bei 17,1% und bei 82,9% bei Frauen, in Zahlen ausgedrückt sind 6 Männer und 29 Frauen betroffen. Hier ist die Gruppe der 65 bis 69-Jährigen mit einem Anteil von 9,1% am stärksten betroffen. In den restlichen Gruppen nimmt die Häufigkeit gegenüber den 65 bis 69-Jährigen ab. In der Gruppe der 70 bis 74-Jährigen beträgt sie 5,7%, bei den 75 bis 79-Jährigen 8,2%, für die Gruppe der 80 bis 84-Jährigen ergeben sich 6,7% und für die über 85-Jährigen zeigen sich 6,4%. Die Anzahl der dokumentierten Diagnosen insgesamt beläuft sich bei Depressiven auf 6,7 im Mittel. Der Mittelwert an konsumierten Medikamenten beläuft sich auf 7,5. TZA haben

5,7% verschrieben, Benzodiazepine nehmen 42,9% der Erkrankten ein, dabei wurden bis zu 3 unterschiedliche Präparate pro Person verordnet. SSRI werden von 42,9% der Depressiven eingenommen. An Diabetes mellitus leiden 17,1% der Patienten mit depressivem Zustandsbild, einen Myokardinfarkt haben bereits 5,7% erlitten. Eine Herz-Kreislaufkrankung, wie art. Hypertonus, KHK, HRST liegt sogar bei 77,1% der depressiven Untersuchungsgruppe vor (siehe dazu Tabelle 12).

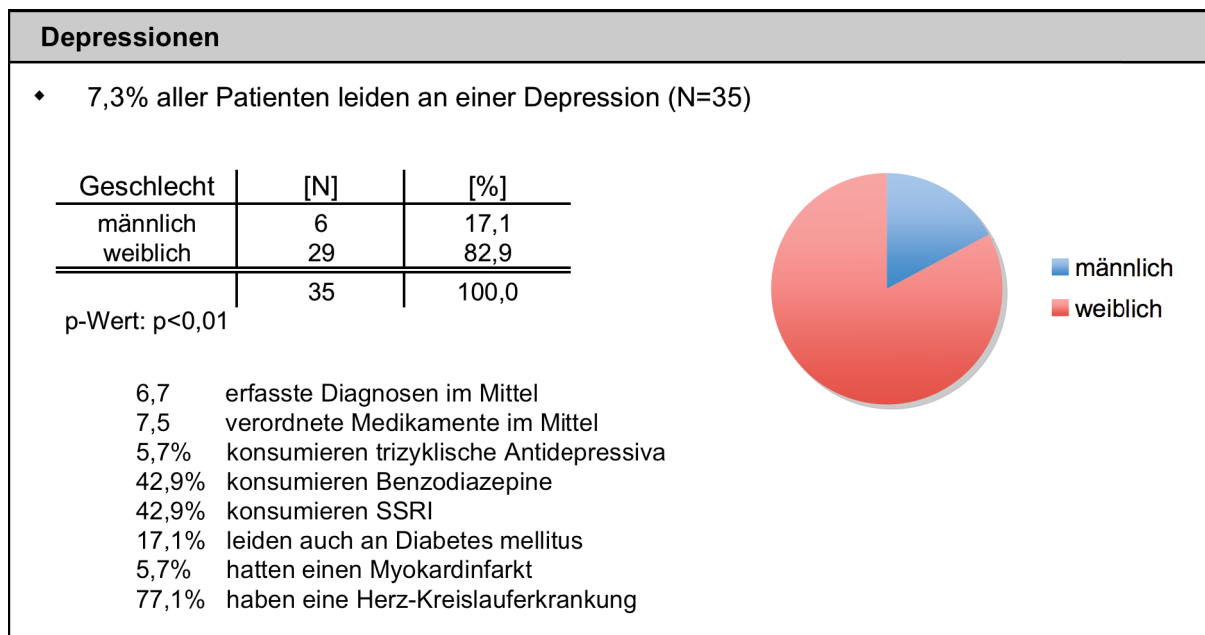


Tabelle 12: Depressionen

Schlafstörungen sowie Angst- und Panikstörungen wurden in eine weitere Komorbiditätsgruppe zusammengefasst. Ihr Auftreten liegt im gesamten Patientenkollektiv bei 1%, es finden sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, und auch das Vorkommen in den einzelnen Gruppen ist annähernd gleich.

Bezüglich der Suchterkrankungen war ein Nikotinabusus bei 2,9% und ein Alkoholabusus bei 1,3% der Studienpopulation nachweisbar, was erkennen lässt, dass Männer in beiden Fällen signifikant häufiger ($p < 0,05$) betroffen sind als Frauen.

Beschwerden der orthostatischen Dysregulation, inklusive orthostatischer Hypotension und Vertigo, wurden bei 6,3% der untersuchten Personen festgestellt.

Stürze, Kollaps bis hin zu Synkopen wurden bei 16,2% (15,4% entweder Sturz oder Kollaps oder Synkope, 0,8% Sturz mit Kollaps oder Sturz mit Synkope) beobachtet.

Zum Arzneimittelkonsum des untersuchten Patientenkollektivs wurden folgende Ergebnisse evaluiert und in Tabelle 13 zusammengefasst:

Der Mittelwert der Arzneimittelverordnungen pro Patient liegt bei 6,7 (Standardabweichung 4,2). Dies entspricht im Minimum 0 konsumierten Medikamenten, im Maximum 25 verschiedenen verschriebenen Arzneien. Diese Zahlen beziehen sich lediglich auf die Anzahl der unterschiedlichen Präparate. Berücksichtigt man die Arzneimittelgaben, also die morgens, mittags, abends und nachts einzunehmenden Arzneimittleinheiten, ergeben sich im Mittel 9,5 pro Patient, das sind null Arzneimittleinheiten im Minimum, 32 als Maximum, 8 im Modus.

Zwar wurde eine psychiatrische Erkrankung nur bei 19% der Patienten festgehalten, 44,6% aller Patienten konsumieren aber Psychopharmaka. Wobei zu beachten ist, dass sich die 44,6% auf eine geänderte Gesamtsumme der Patienten bezieht, da bei 156 Personen keine Angaben über Psychopharmakakonsum erhoben wurde, gerechnet wurde somit mit einer Gesamtsumme von 323 Patienten. Mit 21,5% ist die Gruppe der Benzodiazepine und benzodiazepinähnlichen Substanzen die am meisten konsumierte Arzneimittelklasse der psychotrop wirksamen Medikamente.

Nachfolgend werden zu Neuroleptika, TZA und SSRI detaillierte Fragestellungen bearbeitet und in Tabelle 14 zusammengefasst.

Für die Gruppe der Neuroleptika (bei der Erhebung der Daten wurde nicht zwischen konventionellen Präparaten und atypischen Neuroleptika unterschieden) gilt eine Verordnungshäufigkeit von 12,9% des gesamten Patientenkollektivs. 4,8% der NL-Konsumenten leiden an Adipositas, Demenz wurde bei 29% festgehalten, einen Insult haben bereits 25,8% erlitten. Ein Sturz, Synkopen oder Kollaps lies sich bei 14,5% in der Krankengeschichte nachweisen. Antikoagulantien werden sogar von 58% der NL-Konsumenten eingenommen. An Schwindel und orthostatischer Dysregulation leiden 3,2% der Patienten mit Neuroleptikamedikation.

Zur antidepressiven Therapie wird festgehalten, dass 3,1% der untersuchten Personen trizyklische Antidepressiva verordnet bekamen, 15,5% konsumieren ein (oder 2) Präparate aus der Klasse der SSRI. Der Konsum von MAO-Hemmer kann bei keinen der untersuchten Personen festgestellt werden. Andere Antidepressiva, wie NaSSA, NARI, SNRI Kombinationspräparate, aber auch tetrazyklische Antidepressiva, werden von 8,9% der untersuchten Patienten konsumiert.

Für Patienten unter SSRI wurden folgende Fakten festgehalten: Elektrolytstörungen liegen bei 8,1% vor, unter Nierenerkrankungen leiden 21,6% und zusätzliche Antikoagulantien werden von 62,2% eingenommen.

Unter den TZA-Konsumenten wurde folgendes belegt: 80% leiden an Herz-Kreislaufkrankungen, 20% haben eine KHK, 26,7% haben bereits einen Myokardinfarkt erlitten, 13,3% haben mit einer Herzinsuffizienz zu leben, an Herzrhythmusstörungen leiden 26,7%.

Erkrankungshäufigkeiten bei speziellen Arzneimittelverordnungen					
Neuroleptika		SSRI		TCA	
12,9% aller Patienten [N=479]		15,5% aller Patienten		3,1% aller Patienten	
	[%]		[%]		[%]
Adipositas	4,8	Elektrolytstörungen	8,1	Herz-Kreislaferkrank.	80,0
Demenz	29,0	Nierenerkrankungen	21,6	KHK	20,0
Insult	25,8	Antikoagulation	62,2	Myokardinfarkt	26,7
Sturz/Synkope/Kollaps	14,5			Herzinsuffizienz	13,3
Antikoagulation	58,0			Herzrhythmusstörungen	26,7
Orthostat. Dysregulation	3,2				

Tabelle 14: Erkrankungshäufigkeiten bei speziellen Arzneimittelverordnungen

Benzodiazepine und Substanzen mit benzodiazepinähnlicher Wirkungsweise finden sich in 21,5% der dokumentierten Verordnungslisten. Ob es sich hierbei um lang- oder kurzwirksame Benzodiazepine handelt, wurde nicht erfasst. 3,1% der gesamten Patientengruppe erhalten zwei Präparate dieser Substanzklasse, für 0,2% (1 Person in Zahlen) wurde die Verordnung von drei unterschiedlichen Benzodiazepinen bzw. Substanzen mit benzodiazepinähnlicher Wirkungsweise festgestellt.

4 Diskussion

Die vorliegenden Daten untermauern die aktuelle Studienlage und somit den momentanen Stand der medizinischen Wissenschaft. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Thema der „Polypragmasie beim geriatrischen Patienten“ für behandelnde Allgemeinmediziner des Bundeslandes Steiermark ebenso wie für das Universitätsklinikum Graz von hoher Relevanz ist.

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs liegt bei 77,5 Jahren und die Anzahl der Komorbiditäten bei fünf Erkrankungen pro Person, wobei Männer mehr Erkrankungen aufweisen als Frauen. Die Menge an täglich konsumierten unterschiedlichen Präparaten liegt im Mittel bei 6,7, im Modus bei 5 unterschiedlichen Präparaten. Für die Anzahl der täglich zu konsumierenden Arzneimittelheiten ergibt sich ein Mittelwert von 9,5, bei 8 Einheiten im Modus. Ab einer Anzahl von fünf Medikamenten ist von Polypragmasie zu sprechen, sieben gleichzeitig verordnete Präparate führen mit einer Wahrscheinlichkeit von 82% zum Auftreten einer Nebenwirkung.⁸¹

Psychische Erkrankungen werden bei 19% der Studienpopulation gefunden und liegen somit unter dem Wert von 24%, der bei untersuchten Personen der Berliner Altenbevölkerung festgestellt wurde.⁸² Festzuhalten ist aber, dass bei 44,6% der Patienten der Psychopharmaka-Konsum belegt wurde, was eine hohe Dunkelziffer an psychiatrischen Krankheitsbildern nahe legt. Die Verordnung von Psychopharmaka bei 44,6% des untersuchten Patientenkollektivs ist somit fast doppelt so häufig wie in der repräsentativen Stichprobe der BASE, hier liegt der Anteil bei 25%. Eine mögliche Ursache für den verbreiteten Konsum von Psychopharmaka in der untersuchten Patientengruppe liegt sicher an einer

⁸¹ Goldberg, R M, et al. 1996. Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in the ED: Analysis of a high risk population. American Journal of Emergency Medicine. 09/1996 Bd. 14, 5, S.447-450.

⁸² Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M (1996) Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer KU, Baltus PB (Hrsg) Die Berliner Altersstudie. Akademie Verlag, Berlin, S. 151-183

mangelnden Therapieoptimierung. Zu schnell wird beispielsweise bei Änderungen der Stimmungslage ein Psychopharmakon verschrieben, ohne den Ursprung dieser Änderung abzuklären und somit die tatsächliche Indikation einer Verordnung zu stellen. Darüber hinaus ist die Einnahmedauer selten begrenzt.

Das Auftreten von Psychosen bei 1,9% des gesamten untersuchten Kollektivs liegt deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt, der sich laut Gouzoulis-Mayfrank bei einer Lifetime-Prävalenz zwischen 1% und 1,5% bewegt.⁸³ Bei der Altersgruppe der 65 bis 69-Jährigen ist mit einem Auftreten von 3,6% und bei der Gruppe der über 85-Jährigen mit 2,8% der Unterschied zur Gesamtbevölkerung noch höher. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür, findet sich in der mit zunehmendem Alter steigenden Anzahl an verordneten Medikamenten, die aufgrund von Interaktionen zu Verwirrheitszuständen und psychotischen Veränderungen führen können. Oft werden Arzneimittelwechselwirkungen als mögliche Ursache solcher Zustände und Veränderungen nicht angedacht. Es erfolgt keine dringend indizierte Therapieoptimierung wie Dosisreduktion, Begrenzung der Einnahmedauer oder Absetzen von Präparaten, somit bleibt das Risiko weitere psychotische Episoden zu erleiden bestehen.

Eindeutig ersichtlich ist, dass um vieles mehr antidepressiv wirksame Präparate konsumiert, als depressive Zustandsbilder in den Patientenakten vermerkt werden. Natürlich muss beachtet werden, dass die Wirkung von vielen antidepressiv wirksamen Medikamenten auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern als nur bei Depression Anwendung finden. Auch nicht psychiatrische Patienten, beispielsweise chronische Schmerzpatienten, profitieren von der Wirkungsweise antidepressiver Mittel. Dennoch belegen die beschriebenen Daten eine hohe Dunkelziffer an konsumierten psychotropen Medikamenten im Vergleich zu ihren dokumentierten Diagnosen.

Die nach wie vor häufig verordneten trizyklischen Antidepressiva und Benzodiazepine sollten nach der Liste der Beers' Kriterien mit höchster Vorsicht verschrieben werden, da sie aufgrund ihres Nebenwirkungs- und Interaktionsprofils massive Auswirkungen auf die Lebensqualität geriatrischer Patienten haben. Vor

⁸³ Gouzoulis-Mayfrank, E. 2007. Komorbidität Psychose und Sucht, zweite erweiterte Auflage Grundlagen und Praxis, Steinkopff Verlag 2007, S. 3-6

allein die Häufung an Herz-Kreislauferkrankungen allgemein und einzelner Krankheitsvertreter dieser Gruppe ist sehr alarmierend und unterstreicht umso deutlicher das Risiko der Anwendung von trizyklischen Antidepressiva. Positiv zu werten ist, dass keiner der untersuchten Patienten MAO-Hemmer in seinen medikamentösen Verordnungen aufweist, welche ebenfalls nach Beers bei betagten Menschen zu vermeiden sind.

Der Anteil der SSRI-Verschreibungen ist mit 15,5% erfreulich hoch. Hier hat verglichen mit der internationalen Studienlage in den letzten 10 Jahren eindeutig ein Wandel weg von den TZA hin zu SSRI stattgefunden.⁸⁴ Erschreckend hingegen ist der Prozentsatz jener Patienten, die zusätzlich Antikoagulantien konsumieren, sie haben ein stark erhöhtes Risiko, eine gastrointestinale Blutung zu erleiden.

29% der Neuroleptika-Konsumenten leiden an Demenz. Umgekehrt betrachtet konsumieren 50% der Demenzkranken Neuroleptika. Aus welchem Blickwinkel man diese Zahlen auch betrachten mag, sie reflektieren ein erschreckendes Resultat, zumal aktuelle Studien belegen, dass die Anwendung von Neuroleptika das Mortalitätsrisiko älterer Patienten mit Demenz erhöht.

Zum Blutungsrisiko von Patienten unter OAK lässt sich folgendes festhalten: die Indikation zu antikoagulativer Therapie wird derzeit mittels CHADS2-Score ermittelt. Je nach Vorliegen von Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Alter über 75 Jahre, DM Typ 2 und bereits stattgehabter Schlaganfall oder TIA) werden Punkte vergeben, danach wird über Art und Notwendigkeit einer OAK entschieden. Dass Polypragmasie, unter den Psychopharmaka vor allem Neuroleptika und SSRI, das Blutungsrisiko unter OAK überproportional steigern, ist zwar in zahlreichen Studien belegt, findet in der Praxis aber kaum Beachtung. So finden sich unter den Neuroleptika-Konsumenten 58% und unter den Patienten mit SSRI-Therapie 62,2% mit zusätzlicher antikoagulativer Therapie. Diese Personen haben ein stark erhöhtes Risiko, eine Blutung zu erleiden. Vor Einleitung einer OAK sollte eine Risikostratifizierung durchgeführt werden, und während einer laufenden Therapie dürfen medikamentöse Interaktionen nicht außer Acht gelassen werden. Durch

⁸⁴Damitz BM (1997) Arzneimittelverbrauch älterer Menschen in Bremer Alten- und Pflegeheimen unter besonderer Berücksichtigung von Psychopharmaka. Gesundheitswesen 59: 83-86 und Pittrow D, Krappweis J, Kirch W (2002) Arzneimittelanwendung bei Alten- und Pflegeheimbewohnern im Vergleich zu Patienten in ambulanter Pflege bzw. ohne Pflegebedarf. Dtsch Med Wochenschr 127: 1995-2000

Aufklärung der Patienten und durch ein engmaschiges klinisches und laborchemisches Monitoring kann das Risiko einer Blutung reduziert werden.

Für die Behandlung geriatrischer Patienten in einer Akutambulanz ist meiner Meinung nach die alleinige internistische Abklärung und Versorgung nicht ausreichend. Ohne Bewusstsein über die Komplexität, die sich in der Behandlung multimorbider Patienten unter Polymedikation ergibt, kann keine adäquate Versorgung stattfinden. Die bisher zur Verfügung stehenden Monitoringsysteme sind nur beschränkt anwendbar. Die Beers' Kriterien oder die Canadian Guidelines von McLeod sind von der Praktikabilität ihrer Umsetzung, der Prozessoptimierung und Einfachheit ihrer Anwendung allgemein gültige und verwendbare Kriterien. Sie beinhalten jedoch Wirkstoffe, die nicht mit den im europäischen Raum geläufigen übereinstimmen, weshalb sie hierorts wenig Anwendung finden. Der Medication Appropriateness Index eignet sich dazu, vorliegende Therapieempfehlungen zu überarbeiten, Verordnungen zu optimieren und an die individuellen Bedürfnisse einzelner Patienten anzupassen. Negativ zu werten ist der hohe zeitliche Aufwand, der für eine korrekte Umsetzung benötigt wird. Somit ist auch der MAI für die Anwendung in einer Akutambulanz ungeeignet.

Um abwendbare Interaktionen zwischen Arzneimitteln untereinander oder Arzneimitteln und internistischen Erkrankungen frühzeitig festzustellen, sollte ein einheitliches Monitoringsystem installiert werden, welches folgenden Anforderungen gerecht wird:

- Leichte Anwendbarkeit
- Minimaler zeitlicher Aufwand
- Evidence-basierte Indikatoren
- Überblick über Kontraindikationen, Interaktionen und mögliche Nebenwirkungen
- Individuell adaptierbare Dosisempfehlungen

Als Hilfestellung für die Arzneimittelverordnung an ältere Personen nennen Beubler und Donnerer 5 Punkte, diese sollen einen Leitfaden für eine zielführende Behandlung betagter Personen darstellen:

- Alle behandelnden Ärzte sollen gemeinsam ein genaues schriftliches Therapieschema führen
- Es muss laufend überprüft werden, ob die eine oder andere Therapie nicht unterbrochen oder abgesetzt werden könnte
- Zusätzliche Selbstmedikation muss erfragt und dokumentiert werden
- Medikamente, die zu Kupierung von Nebenwirkungen eingesetzt werden, sollen auf ein Minimum reduziert werden
- Regelmäßige Funktionskontrollen sollen durchgeführt werden (Beachtung kognitiver Veränderungen, Mobilitätsscreening etc.)⁸⁵

Neben der Installation eines geeigneten Monitoringsystems muss die Dokumentation und Vernetzung verbessert werden. Im Rahmen der Datenevaluierung zeigten sich Lücken in der Dokumentation vor allem der vorhandenen Diagnosen und verordneten Medikation. Der in einer Akutambulanz gegebene Zeitdruck und möglicherweise auch eine Unterschätzung der Wichtigkeit genauer und vollständiger Angaben zum Patienten sowie mangelnde Kooperation einzelner Berufssparten können für diese Lücken verantwortlich gemacht werden. Als Konsequenz daraus kann es zu schwerwiegenden Folgen für den Patienten kommen, die sich beispielsweise aus Mehrfachverordnungen, Doppelverschreibungen oder auch unzureichender Behandlung ergeben. Vor allem bei geriatrischen Patienten, die selbst keinen Überblick über ihre Therapieschemata haben, häufig Ärzte und Spitalseinheiten wechseln, muss ein nahtloses Schnittstellenmanagement erfolgen.

Behandelnde Ärzte sollten einige Punkte bei der Verordnung von Pharmaka beachten, um unerwünschte und abwendbare Verläufe zu vermeiden:

Grundsätzlich sollten möglichst wenige Medikamente gleichzeitig verschrieben werden, nach dem Prinzip „start low – go slow“ sollte mit einer, im Vergleich zur jüngeren Bevölkerung, geringeren Anfangsdosis begonnen werden und die Dosissteigerung langsamer und in kleineren Schritten erfolgen, da der therapeutische Effekt bei älteren Personen oft verzögert einsetzt. Ist die Medikamenteneinnahme durch kognitive Defizite erschwert, sollte das

⁸⁵ Beubler E, Donnerer J (2003) Polypragmasie. GKK med info 13. Jg. / Nr.7 / 2003

Einnahmeschema einfach gestaltet werden, zum Beispiel durch den Einsatz von Medikamenten mit längeren HWZ, um Einmalgaben zu ermöglichen. Dies gilt aber nicht für den Einsatz von Sedativa, vor allem nicht bei eingeschränkten Nieren- oder Leberleistungen. Hier ist den kurzwirksamen Präparaten Vorrang zu geben, da es durch Akkumulation zu Sedierung mit Gangunsicherheit und infolgedessen zu Stürzen kommen kann. UAW können beim geriatrischen Patienten oft atypische Symptome verursachen und zu einer nicht indizierten Polypharmazie als Reaktion auf diese nicht erkannten Wirkungen führen. Deswegen sollten durch genaues Beobachten bereits erste Anzeichen von UAW erfasst werden. Bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite, wie etwa Lithium, ist es notwendig, den Plasmaspiegel engmaschig zu kontrollieren. Die Beurteilung der Nierenleistung ist wichtig, um die Abnahme der renalen Eliminationsleistung festzuhalten, die eine entscheidende altersbedingte pharmakokinetische Veränderung darstellt. Da die Non-Compliance mit der Anzahl der verordneten Medikamente steigt und die Medikamenteneinnahme durch kognitive und funktionelle Defizite oft zusätzlich beeinträchtigt wird, ist es wichtig, eine unerwünschte Wirkung frühzeitig zu erkennen und somit gesundheitsschädliche Folgen für den Patienten abzuwenden.⁸⁶

⁸⁶ Kralovec, K, Yazdi K., Aichhorn W. (2007) Polypharmazie im höheren Lebensalter. Polypharmazie, Pharmakokinetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen Focus NeuroGeriatric, Volume 1, 04/07

5 Resümee

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Thema der Polypragmasie bei geriatrischen Patienten von hoher therapeutischer Relevanz ist. Interaktionen zwischen Psychopharmaka und internistischen Erkrankungen gibt es zahlreiche, weshalb vor jeder Neuverordnung eine Risikostratifizierung durchgeführt werden sollte. Ein regelmäßiges Überarbeiten und Optimieren vorhandener Therapieschemata ist nötig, um die Qualität medizinischen Handelns langfristig gewährleisten zu können.

Durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist es möglich, Polypragmasie zu vermeiden und negative Folgen für den Patienten abzuwenden. Eine bessere Vernetzung einzelner Komponenten des Gesundheitssystems kann die Qualität der medizinischen Versorgung erhöhen. Einheitliche Dokumentationsstandards würden eine zentrale Datenerfassung sowie -verarbeitung ermöglichen und somit eine adäquate Qualitätssicherung darstellen.

Durch die österreichweite Installation des E-Card-Systems wurde meiner Meinung nach ein Schritt in die richtige Richtung gemacht, dessen Ressourcen aber bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind. Würden beispielsweise laufende Therapieschemata und Diagnosen auf der E-Card abgespeichert, könnten Fehler in der Datenerhebung, die sich aus mangelnder Kooperation, fehlerhafter Kommunikation oder Zeitdruck ergeben, umgangen werden. Vor allem für geriatrische Patienten brächte dies erhebliche Vorteile. Natürlich ist das Thema der Transparenz der Krankenakte gerechtfertigterweise sehr umstritten, für geriatrische Patienten gäbe es aber keinerlei Nachteile am Arbeitsmarkt oder bei der Abschließung von Versicherungen zu befürchten, da sie zum überwiegenden Teil in keinem festen Arbeitsverhältnis mehr stehen und auch Versicherungen bereits in jüngeren Jahren abgeschlossen wurden. Was spricht also gegen die Nutzung des vorhandenen Mediums zum Wohle des Patienten? Aus meiner Sicht nichts.

Als letzten Punkt möchte ich einige persönliche Anregungen zur Optimierung der Lehre anführen. Jeder Medizinstudent verfügt früher oder später über die Fertigkeit, enorme Stoffmengen zu lernen und wiederzugeben, weil er im Laufe seines Studiums darauf getrimmt wird. Würde man die Lehre lebendiger gestalten und uns frühzeitig in der selbstständigen Entscheidungsfindung schulen, damit wir geübter werden, würde, meiner Ansicht nach, Jungmediziner der Einstieg ins Berufsleben erleichtert werden. Für das Fachgebiet der Pharmakologie könnte beispielsweise anhand von Diagnosen eines Patienten vom Student ein mögliches Therapieschema ausgearbeitet werden, welches im Anschluss mit dem Lehrenden diskutiert wird. Frühzeitig würden Studenten auf mögliche Fehlverordnungen aufmerksam gemacht und in der individuellen Therapieoptimierung geschult werden. Lernen anhand von Patientenfällen, Umsetzen des theoretischen Wissens in die Praxis bereits während der Ausbildung mit anschließendem Feedback unserer Experten steigert gewiss die Qualität der Lehre sowie die Kompetenzen der Absolventen.

Da mit der steigenden Lebenserwartung sich auch der Anteil der älteren Bevölkerungsgruppe erhöht, werden Mediziner zunehmend mit betagten Patienten und geriatritypischen Problemstellungen konfrontiert sein. Es ist somit sinnvoll, bereits jetzt eine bessere und intensiver geriatrische Lehre zu installieren, um die Qualität der Medizinversorgung langfristig sichern zu können.

Literaturverzeichnis

Aparasu RR, Mort JR (2000) Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother.* 2000 Mar;34(3):338-46. Review

Balogh A, 2007. Arzneitherapie im Alter und Anti-Aging. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. s.l. : Verlag Hans Huber 2007, Bd.7

Beers MH et al. (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991 Sep;151(9):1825-32. Review

Beers MH et al. (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997 Jul 28;157(14):1531-6. Review.

Benkert O, Hippus H (2008) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie Springer Verlag, 7. Auflage, Kap.14

Beubler E, Donnerer J (2003) Polypragmasie. *GKK med info* 13. Jg. / Nr.7 / 2003

Bruder J, Lucke C, Schramm A, Tews HP, Werner H. Was ist Geriatrie? Expertenkommission der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie und Deutschen Gesellschaft für Gerontologie zur Definition des Faches Geriatrie.

Côte I et al. (2003) Assessing the usefulness of the medication appropriateness index in a community setting. working paper 03.01 <http://www.ihe.ca/documents/2003-01paper.pdf>

Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS (1999) Depressive symptoms and 3-year mortality in the older hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 130:563-569

Damitz BM (1997) Arzneimittelverbrauch älterer Menschen in Bremer Alten- und Pflegeheimen unter besonderer Berücksichtigung von Psychopharmaka. *Gesundheitswesen* 59:83-86

de Abajo FJ et al. (2008) 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 Jul;65(7):795-803

Definition des Geriatriischen Patienten in Österreich. ÖGGG Bad Hofgastein März 2008

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: metaanalysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 160:2101-2107

Ebbesen J et al. (2001) Drug-related deaths in department of internal medicine. *Arch Intern Med* 161: 2317-2323

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003) Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. Erratum in: *Arch Intern Med.* 2004 Feb 9;164(3):29

Förstl H (2008) Antidementiva – wem nützen sie wirklich? *Internist* 2008 49:353-359

- Gelbmann C (2006) Organspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka. Leberschädigung – selten, aber beachtenswert NeuroTransmitter 12/2006
- Gill SS, et al. (2007) Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007 Jun 5;146(11):775-86
- Gogol M, Förstl H (2008) Antidementiva – wem nützen sie wirklich? Internist 2008 49:761-762
- Goldberg, R M, et al. 1996. Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in the ED: Analysis of a high risk population. American Journal of Emergency Medicine. 09/1996
- Gosch M. Polypharmazie: Pharmakotherapie mit Qualität MMA Geriatrie Praxis 01/2008
- Gouzoulis-Mayfrank, E. 2007. Komorbidität Psychose und Sucht, zweite erweiterte Auflage Grundlagen und Praxis, Steinkopff Verlag 2007, S. 3-6
- Hanlon JT et al. (1996) A randomized, controlled trial of clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. Am J Med. 1996 Apr;100(4):428-37
- Helmchen H, Baltes MM, Geiselmann B, Kanowski S, Linden M, Reischies FM, et al. (1996). Psychiatrische Erkrankungen im Alter. In K.U. Mayer & P.B. Baltes (Eds.) Die Berliner Altersstudie Akademie Verlag
- Herold G (Hrsg) Herold - Innere Medizin 2004 Kap. 9
- Herold G (Hrsg) Herold - Innere Medizin 2004 Kap.4
- Kampfhammer HP(1998) Internistische Aspekte der Behandlung mit Antidepressiva. In: Hewer W, Lederbogen F (Hrsg) Internistische Probleme bei psychiatrischen Erkrankungen. Enke Stuttgart
- Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, Peterson RA (2007) Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. Adv Chronic Kidney Dis. 2007 Oct;14(4):328-34. Review
- Kimmel PL, Thammer M, Richard CM, Ray NF (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. Am J Med 105: 214-221 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH
- Kopeinig-Kreissl M, Ramskogler K, Fischer P, Kasper S (2004) Risikofaktor Alter im Straßenverkehr. J Neurol Neurochir Psychiatr 2004;5(1):24-7
- Kralovec, K, Yazdi K., Aichhorn W. (2007) Polypharmazie im höheren Lebensalter. Polypharmazie, Pharmakokinetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen Focus NeuroGeriatric, Volume 1, 04/07
- Lange-Asschenfels C (2007) Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. Kapitel 54, S.1072-10788 In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg) Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer Verlag GmbH
- Lautenschlager M, et al. Psychopharmaka im Alter. In: Holsboer F, et al. Handbuch der Psychopharmakotherapie s.l. :Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a metaanalysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5
- Lesperance F, Frasura-Smith N (2007) Depression and heart disease. Cleve Clin J Med. 2007 Feb;74 Suppl 1:S63-3.
- Lin P (2003). Drug Interaction and Polypharmacy in the Elderly. The Canadian Alzheimer Disease Review 10/2003.

- Mauerberg L, Wald B (2006) Patienteninformation zur Klinischen Geriatrie, Gerontologie, Gerontopsychiatrie Infotext der Praxis Wiesbaden-Biebrich 2/2006
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. CMAJ. 1997 Feb 1;156(3):385-91
- MDK Bayern, Medizinischer Dienst der Krankenversicherungen in Bayern: Geriatrie – Grundlagen der sozialmedizinischen Begutachtung, Verlag Ecomed, 1.Auflage (1.April 2008)
- Mort JR, Aparasu RR (2006) Prescribing Potentially Inappropriate Psychotropic Medications to the Ambulatory Elderly. Arch Intern Med. 2006;166:2825-283
- ÖGGG Juli 2008: Positionierung älterer Patienten im Gesundheitswesen, S.5
- Pittrow D, Krappweis J, Kirch W (2002) Arzneimittelanwendung bei Alten- und Pflegeheimbewohnern im Vergleich zu Patienten in ambulanter Pflege bzw. ohne Pflegebedarf. Dtsch Med Wochenschr 127:1995-2000
- Riedel-Heller SG: Das Spektrum psychischer Störungen im Alter – eine Bevölkerungsperspektive. [Mental Health in an Ageing Society.] Psychiatrische Praxis. 2004;31:327-329
- Rothenhäusler HB, Täschner KL (Hrsg). Kompendium Praktische Psychiatrie. 2007 Springer-Verlag Wien
- Schneeweiss S, et al. (2007) Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients CMAJ. 2007 Feb 27;176(5):627-32
- Schnurrer JU, Frölich JC. (2003) Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects Internist (Berl). 2003 Jul;44(7):889-95
- Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M (1996) Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer KU, Baltus PB (Hrsg) Die Berliner Altersstudie. Akademie Verlag, Berlin
- Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. (2004) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med 2004;164:1293-1297
- Strauß B, et al. 2007. Psychosomatische Erkrankungen und psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten im Alter. In: Wedding U et al. 2007. Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. s.l. : Verlag Hans Huber 2007
- Taylor D et al. (2005) Psychotropic drugs, torsades de pointes and sudden death. Acta Psychiatr Scand 2005;111:169-170
- Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. Eur J Gen Pract. 2008;14 Suppl 1:28-32
- Vidal X et al. (2008) Risk of gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. Drug Saf 2008;31(2):159-68
- WHO, World Health Organisation 2005. Glossary of terms related to patient and medication safety. Expert Group on Safe Medication Practices. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). October 2005
- Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol 23:58-77
- Yazid K, Aichhorn W. 2007. Wilde Mischung mit ungewissen Folgen, Polypharmazie im höheren Lebensalter. Ärzte Woche, Jahrgang 22 Nr.6, 2008 (Originalartikel erschienen in focus neurogeriatrie 04/07)

Linkverzeichnis

<http://www.ms-lexikon.de/scripts/frameset.php> (besucht 15.12.08) Chan A, Deisenhammer F, Weber F, Ziemssen T. MS-Lexikon

<http://www.dg-geriatrie.de/php/showsite.php?menu=04&GSAG=eaf4c7af372c38387e3c222a535c4df9> (besucht 15.11.08) Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

<http://www.dggeriatrie.de/download/wasistgeriatrie.pdf> (besucht 15.12.08)

<http://www.diabetes-deutschland.de/aktuellesituation.html> (besucht 08.03.09)

http://www.ggz.graz.at/index.php/ggz/service/glossar/e_l (besucht 15.12.08)

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html (besucht 17.11.08)

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_messzahlen/sterbetafel_n/022520.html (besucht 18.11.08)

<http://www.who.int/ageing/en/> (besucht 10.03.09)

<http://www.kompendium-news.de/2008/06/konventionelle-antipsychotika-%e2%80%93-warnung-der-fda-vor-erhoehtem-mortalitaetsrisiko-bei-aelteren-patienten-mit-demenz/> (besucht 05.01.09) Müller MJ. Konventionelle Antipsychotika – Warnung der FDA vor erhöhtem Mortalitätsrisiko bei älteren Patienten mit Demenz. 27.06.08 News zur Psychiatrischen Pharmakotherapie.

<http://www.kompendium-news.de/2008/08/ssri-und-snri-venlafaxin-blutungsrisiko-unter-antidepressiva-mit-selektiver-hemmung-der-serotoninwiederaufnahme/> (besucht 05.01.09) Regen F. SSRI und SNRI (Venlafaxin): Blutungsrisiko unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

http://www.congress-info.ch/upload/handouts/162/WS4_Schoenenberger.ppt (besucht 15.12.08) Schoenenberger R. Polypragmasie im diagnostischen Prozess Vorteile und Risiken PPP Folie 2,

Lebenslauf

Karin Scharler

Geburtsdaten	19.07.1984	in Kirchdorf an der Krems, OÖ
Staatsbürgerschaft		Österreich
Wohnort		Weinzierl 40 4560 Kirchdorf a.d. Krems
E-mail		karin.scharler@stud.meduni-graz.at
Ausbildung	2002-2009	Medizinische Universität Graz, Studium Humanmedizin
	1994-2002	Bundesrealgymnasium Kirchdorf a.d. Krems
	1990-1994	Volkschule Kirchdorf a.d. Krems, Unterricht nach Maria Montessori
Berufl. Praxis / Famulatur	05.07. - 30.07.04	Abteilung für Allgem. Chirurgie, LKH Kirchdorf
	04.07. - 05.07.06	Abteilung für Unfallchirurgie u. Sporttraumatologie, LKH Kirchdorf
	11.10. - 29.10.06	Abteilung für Unfallchirurgie u, Sporttraumatologie, LKH Kirchdorf
	09.07. - 10.08.07	S1 Ess-, Anpassungs- u. dissoziative Störungen, Klinik für Psychosomatik u. Psychotherapie Bad Aussee
	17.03 - 28.03.08	Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Kirchdorf
Fremdsprachen		Englisch Französisch
Zusätzliche Ausbildungen	April 2001 Jänner 2009	Prüfung zum Rettungssanitäter ÖAK Diplom Ernährungsmedizin

Karin Scharler, 19.06.2009