



## Polypharmazie

**IMPRESSUM:**

**Herausgeber: Österreichische Gesellschaft  
für Geriatrie und Gerontologie**

SMZ – Sophienspital, Apolllogasse 19, 1070 Wien  
ilse.howanietz@extern.wienkav.at, www.geriatrie-online.at

Stand: Juli 2016

Produktion: Medizin Medien Austria GmbH  
Grünbergstraße 15/Stiege 1, 1120 Wien  
Telefon: (01) 54600-0, Fax: DW 50 611  
Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz

**Anmerkung der Redaktion:**

Zur besseren Lesbarkeit wurde an einigen Stellen die männliche Schreibweise gewählt, z.B. „Ärzte“ statt „Ärztinnen“. Dabei handelt es sich ausdrücklich um keine Bevorzugung eines Geschlechts.

Die erwähnten Handelsnamen sind lediglich Beispiele und erfolgen ausdrücklich ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die sich aktuell in Österreich nicht im Handel befinden, wurden nur in Ausnahmefällen berücksichtigt.

ISBN: 978-3-7089-1478-7



## Autoren

### **Autorenteam** (in alphabetischer Reihenfolge):

Dr. Reinhard Alzner, Universitätsklinik für Geriatrie, Christian-Doppler-Klinik,  
Ignaz-Harrer-Straße 79, 5020 Salzburg, r.alzner@salk.at

Dr. Ursula Benvenuti-Falger, Landeskrankenhaus Hochzirl-Natters,  
Anna-Dengel-Haus, 6170 Hochzirl, ursula.benvenuti-falger@tirol-kliniken.at

Mag. Dr. Birgit Böhmendorfer, Krankenhaus Hietzing mit NZR, Anstaltsapotheke,  
Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien, birgit.boehmdorfer@wienkav.at

Prim. Dr. Peter Dovjak, Salzkammergut-Klinikum Gmunden,  
Miller-von-Aichholzstraße 49, 4810 Gmunden, peter.dovjak@gespag.at

Univ.-Prof. Dr. Markus Gosch, Medizinische Klinik 2, Schwerpunkt Geriatrie,  
Universitätsklinik der PMU, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg,  
markus.gosch@klinikum-nuernberg.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Iglseder, Uniklinikum Salzburg,  
Christian-Doppler-Klinik, Universitätsklinik für Geriatrie der PMU,  
Ignaz-Harrer-Str. 79, 5020 Salzburg, g.iglseder@salk.at

Mag. Martina Jeske, MSc, Landeskrankenhaus – Univ.-Kliniken Innsbruck,  
Anstaltsapotheke, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, martina.jeske@tirol-kliniken.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner, Landeskrankenhaus Hochzirl-Natters,  
Hochzirl 1, 6170 Hochzirl, monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Schippinger, Albert Schweitzer Klinik, Abteilung  
für Innere Medizin, Albert-Schweitzer-Gasse 36, 8020 Graz,  
walter.schippinger@stadt.graz.at

Mag. pharm. Susanne Schlacher, Klinikapotheke Univ. Klinikum Graz,  
Auenbruggerplatz 1, 8036 Graz, susanne.schlacher@klinikum-graz.at

Prim. Dr. Ulrike Sommeregger, Donauspital, Abteilung für Akutgeriatrie,  
Langobardenstraße 122, 1220 Wien, ulrike.sommeregger@wienkav.at

Mag. Bettina Thurner, Paracelsus Apotheke, Ressavarstraße 48,  
8230 Hartberg, thurner.bettina@gmail.com

## **Sehr geehrte Frau Kollegin! Sehr geehrter Herr Kollege!**

Im Mittelpunkt der Geriatrie stehen Patientinnen und Patienten im höheren Lebensalter, Frailty, Sarkopenie und Multimorbidität zeigen eine hohe Prävalenz. Sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich führt die hohe Zahl an Diagnosen oft zu einer erheblichen Polypharmazie.

Die Anzahl und Art von Interaktionen und Nebenwirkungen sowie die damit verbundenen Risiken sind für klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte kaum mehr überschaubar – nicht zuletzt finden die negativen Auswirkungen unseres Handelns unter dem Synonym „iatrogene Schäden“ bei den geriatrischen „I’s“ ihren Platz.

Die interdisziplinäre und interprofessionelle Arbeitsgruppe „Polypharmazie und Pharmakotherapie im Alter“ der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie hat diesen Flyer gestaltet. Es ist nach 2010 und 2013 (Leitung der AG: Univ.-Prof. Mag. Dr. Markus Gosch) bereits die dritte, überarbeitete Auflage. Alle Kapitel wurden überarbeitet, mehrere neue wurden aufgenommen. Geändert wurde auch die Bewertung. Wichtige und häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen wurden mit einem „!“ versehen. Bei der Auswahl sowie der Beurteilung nach der Wertigkeit im Alltag orientierten wir uns an der aktuellen Literatur, der Häufigkeit und dem Schweregrad sowie an unserer klinischen Erfahrung. Praxisnahe Tipps am Ende der einzelnen Kapitel bieten eine weitere Hilfestellung.

Mit unserem Flyer wollen wir Ihnen eine Hilfsstellung im Umgang mit dem Problem der Polypharmazie geben. Wir entschieden uns, das Symptom in den Mittelpunkt zu stellen. Bei den verschiedenen Symptomen gelistet finden Sie mögliche auslösende Substanzen sowie relevante Interaktionen.

Einzelnen großen Themenbereichen haben wir ganze Seiten gewidmet, um Ihnen strukturierte Lösungsvorschläge anzubieten.

Bewusst gehen wir vom Anspruch der Vollständigkeit ab, um Ihnen eine rasche und übersichtliche Darstellung in die Hand zu geben. Wir hoffen, Ihnen mit unserem neuem Flyer eine Hilfestellung im klinischen Alltag bieten zu können und freuen uns über ein hoffentlich positives Feedback, aber auch über kritische Anmerkungen und Ergänzungen. Sie finden weitere Informationen auf unserer Homepage [www.geriatrie-online.at](http://www.geriatrie-online.at).

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Iglseder**

Leiter d. AG Polypharmazie/Pharmakotherapie im Alter der ÖGGG

## Inhalt

1. Allgemeiner Teil – Grundlagen – ausgewählte Substanzgruppen	8
Grundlagen	8
Schmerztherapie	29
Antikoagulation	33
Antibiotika	40
Immunsuppressiva	42
Virustatika/HIV-Therapeutika	46
2. Symptom-orientierter Teil	53
Anfallprovozierende Medikamente	53
Bewegungsstörungen	56
Blutbildveränderungen	57
Bradykardien	60
Depression/Manie – medikamenteninduziert (SIMD)	61
Diarrhoe	63
Exsikkose	64
Frakturrisiko	65
Gastrointestinale Blutung	66
Geruchsstörungen	66
Harnverhalten	67
Hautreaktionen	68
Herzinsuffizienz	70
Hörstörungen	71
Hyperglykämie	72
Hyperkaliämie	75
Hypernatriämie	76
Hypertonie	77
Hypoglykämie	78
Hypokaliämie	79
Hyponatriämie	80
Hypotonie	81
Inappetenz/Übelkeit/Erbrechen	82
Inkontinenz	84
Kopfschmerz	85
Mundtrockenheit und Dysphagie	87

**Inhalt**

Myopathien	89
Nierenfunktionsstörungen	91
Obstipation	92
Ödeme	93
Polyneuropathien	94
QT-Zeit-Verlängerung	96
Schlafstörungen	98
Schwindel	100
Sehstörungen	102
Sexualfunktionsstörungen	104
Stürze	106
Synkopen	109
Tachykardien	110
Verwirrheitszustand/Delir	111
3. Verzeichnis der Abkürzungen	114

## Grundlagen

### ► Definition

Eine allgemein anerkannte Definition der Polypharmazie gibt es nicht. Die Breite reicht von zwei oder mehr Substanzen an 240 oder mehr Tagen im Jahr (Veehof 2000) bis hin zu fünf oder mehr (Jørgensen 2001) bzw. auch die regelmäßige Einnahme verschiedener „High-Risk“-Medikamente (Golden 1999).

### ► Prävalenz der Polypharmazie

Die Prävalenz zeigt in der Bevölkerung eine große Schwankungsbreite von 5 (Bjerrum 1998) bis zu 78 % (Jørgensen 2001). Ältere Patienten (> 75 Jahre) nehmen durchschnittlich acht verschiedene Medikamente zu sich. Das weibliche Geschlecht scheint stärker betroffen zu sein. Zu beachten sind neben den ärztlich verordneten Substanzen auch die frei erhältlichen („over the counter“) Medikamente, welche in der Summe ebenfalls zur Polypharmazie beitragen.

### ► Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

35 % der älteren, selbstständig lebenden Bevölkerung leiden an unerwünschten Wirkungen ihrer Medikation, als Folge davon nimmt ein Drittel ärztliche Hilfe in Anspruch.

Jährlich versterben in den Vereinigten Staaten von Amerika geschätzte 100.000 Personen durch unerwünschte Nebenwirkungen bzw. als Folge von Medikamenteninteraktionen. Zwei Drittel dieser Fälle könnten vermieden werden.

### ► Arzneimittelinteraktionen (AI)

Unter Arzneimittelinteraktion (drug-drug-interaction) versteht man die qualitative und/oder quantitative Veränderung des Wirkungsprofils eines Pharmakons, die bei therapeutischer Anwendung in Gegenwart eines anderen Pharmakons auftritt.



## Grundlagen

► **Pharmakokinetik**

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Pharmaka.

Veränderungen im Alter	
renale Clearance ↓ bei oft normalem Serumkreatinin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- renale Atrophie ↓</li> <li>- renaler Blutfluss ↓</li> <li>- Glomerulumfiltrat ↓</li> <li>- Konzentrationskapazität ↓, dadurch verzögerte Wasserausscheidung</li> <li>- Renin-Aldosteron-System ↓</li> <li>- Natrium- und Säure-Exkretion ↓</li> </ul>
hepatische Clearance ↓	Lebervolumen und Durchblutung ↓
Verteilung	Proteinbindung ↓ (Albumin?) Fett ↑, Körperwasser ↓

► **Pharmakodynamik**

Die Pharmakodynamik ist die Lehre von der biologischen Wirkung der Pharmaka.

Veränderungen im Alter	
Mechanismus	Problem-Arzneimittel
Empfindlichkeit gesteigert	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzodiazepine</li> <li>- extrapyramidale Nebenwirkungen durch Antipsychotika</li> <li>- anticholinerge Nebenwirkungen durch trizyklische Antidepressiva</li> <li>- bradykarde Rhythmusstörungen durch Digitalisglykoside</li> </ul>
Empfindlichkeit erniedrigt	Betablocker
gestörte Kompensationsmechanismen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthostase durch Antihypertensiva</li> <li>- Dehydratation durch Diuretika</li> <li>- Niereninsuffizienz mit NSAR</li> </ul>
paradoxe Reaktionen	Erregung durch Benzodiazepine

## Grundlagen

### ► Leitlinien

Leitlinien stellen eine wesentliche Hilfe in der Behandlung unserer Patienten dar. In jedem Fall muss geprüft werden, ob aktuelle Leitlinien auf den zu behandelnden Patienten anzuwenden sind. Gerade geriatrische bzw. multimorbide Patienten wurden und werden bei der Erstellung von Leitlinien nicht ausreichend berücksichtigt. Unrealistisch ist daher die Erwartung, dass Leitlinien alle Fragen beantworten, realistisch ist, dass Behandlungsziele formuliert, potenziell wirksame Therapien spezifiziert und die Variabilität der medizinischen Betreuung reduziert werden.

### ► Tipps für den klinischen Alltag

Die Therapie bestehender Erkrankungen bei einer vorliegenden Multimorbidität muss nach Prioritäten geordnet werden. Diese Hierarchisierung der Probleme kann nur in einer engen Zusammenarbeit mit dem betroffenen Patienten bzw. nach einer partnerschaftlichen Zielvereinbarung erfolgen. Als hilfreiches Instrument in diesem Zusammenhang darf auf das Geriatrische Assessment verwiesen werden.

Ein weiteres Instrumentarium ist der Medication Appropriateness Index (MAI, Hanlon 1992). Mithilfe standardisierter Fragen kann eine medikamentöse Maßnahme bewertet werden.

Frage
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, Einnahmezeit, Relation zu den Mahlzeiten)
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 (seit wann verordnet) adäquat?
10. Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?

### ► **Teilbarkeit und Sondierbarkeit von Arzneimitteln**

Die **Teilbarkeit** von Arzneiformen ist von ihrer Galenik abhängig. Die Teilung von Weichgelatine-Kapseln, Dragees und Tabletten ohne Bruchkerbe (bis auf wenige Ausnahmen) ist nicht möglich. Das Zerkleinern von Mantletabletten zerstört die optimierte Darreichungsform, mit der die Wirkstoffe zeitverzögert freigesetzt werden. Manche Tabletten sind nur teilbar, um die Einnahme zu erleichtern, nicht zur Dosisanpassung. Falls dem Beipackzettel oder der Fachinformation keine Information zur Teilbarkeit liefern, beim Hersteller oder in der Apotheke nachfragen!

Darüber hinaus ist sicherzustellen, dass ein Teilen von Medikamenten für den Patienten mental und physisch machbar ist.

Die Einstufung der **Sondierbarkeit** von Medikamenten resultiert aus Ergebnissen von In-vitro-Prüfungen und grundsätzlichen Überlegungen zu Pharmakokinetik und Galenik. Die nötigen Angaben zur Sondierbarkeit sind Beipackzettel oder Fachinformation oft nicht zu entnehmen. Informationen zur Sondengängigkeit liefern viele Hersteller und Apotheken, einige Herstellerfirmen von enteralen Ernährungssystemen bieten Nachschlagewerke an (z.B. [http://fresenius-kabi.at/de/files/Medikamentengabe\\_ueber\\_Sonde\\_\\_7346841.pdf](http://fresenius-kabi.at/de/files/Medikamentengabe_ueber_Sonde__7346841.pdf)).

### **Einige Grundregeln seien kurz dargestellt:**

Tabletten müssen – wenn zulässig – vor der Sondengabe fein gemörtelt und in Wasser suspendiert werden – dies ist für viele Medikamente keine bestimmungsgemäße Anwendung. Bei Arzneimittelgabe durch die Sonde sollten möglichst flüssige Darreichungsformen gewählt werden (Tropfen, Sirup, Suspensionen). Arzneimittel dürfen nicht mit der Nahrung, sondern müssen separat verabreicht werden. Vor und nach der Gabe muss die Sonde gespült werden. Mehrere Arzneimittel nicht mischen, sondern nacheinander geben. Zwischen den einzelnen Applikationen muss ebenfalls gespült werden. Zum Spülen der Sonde und zum Verabreichen von Medikamenten sollte nur Wasser verwendet werden.

Die Sondengabe von Medikamenten ist besonders kritisch zu hinterfragen ist, wenn eine hohe Dosiergenauigkeit erforderlich ist bzw. wenn ein hohes Risiko des Verstopfens der Sonde besteht.

Bei Dünndarmsonden ist zu beachten, dass es vor allem bei Anwendung von magensaftresistenten Präparaten zu einem beschleunigten Wirkungseintritt kommen kann. Bei Dünndarmsonden müssen möglichst isotonische Lösungen verabreicht werden. Daher sind Lösungen, Sirupe oder Suspensionen immer 1:5 oder 1:10 zu verdünnen (maximal 50 ml Flüssigkeit als Bolus geben, sonst ist mit Diarrhoe zu rechnen).

## Grundlagen

### ► Medikamentöse Unterversorgung – Undertreatment

Neben dem bereits erwähnten hohen Grad der Polypharmazie bei älteren Patienten besteht in vielen Bereichen eine medikamentöse Unterversorgung trotz bestehender Erkrankungen und etablierter Therapien.

Medikamentöse Unterversorgung (Kuijpers 2007)		
Erkrankung/Umstände	Fehlende Verschreibung	% der Unterversorgung
Morphine	Laxans	61,5 %
Myokardinfarkt	Betablocker	60 %
Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer	47 %
Vorhofflimmern	Kumarine	42 %
Osteoporose	Bisphosphonate/ Raloxifen	29 %
Hypercholesterinämie	Statine	23 %
Hypertonie	Antihypertensiva	23 %
Arteriosklerose	Thrombozytenaggre- gationshemmer	21 %
NSAR-Verordnung	Magenschutz mit PPI	21 %

### ► Nierenfunktion

Die Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan für Arzneimittel und viele UAW entstehen auf der Basis einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Im klinischen Alltag erfolgt die Abschätzung der Nierenfunktion meist anhand des Serumkreatininwertes. Dieser ist jedoch insgesamt nicht sehr sensitiv und vor allem bei alten Menschen mit reduzierter Muskelmasse dazu nicht geeignet.

Die gebräuchlichen Näherungsformeln zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationrate (GFR) wie jene nach Cockcroft-Gault oder die MDRD-Formel sind für ambulante, chronisch nierenkranke Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Stadium 3 und 4) validiert, nicht jedoch für Patienten mit akuter Nierenfunktionsverschlechterung, Menschen mit schwerem Übergewicht, stark verminderter Muskelmasse (Unterernährung, Amputation von Gliedmaßen) oder Menschen mit besonders niedriger oder besonders hoher Kreatinzufuhr mit der Nahrung.

Eine genauere Abschätzung der GFR erlaubt der endogene Marker Cystatin C, dessen Bildungsrate unabhängig von Entzündungsprozessen, Lebererkrankungen, Muskelmasse, Ernährungsgewohnheiten und Alter ist. Schon ein leichter Anstieg deutet auf eine verringerte GFR hin.

**Nachteil:** Die Laborbestimmung des Cystatin C ist deutlich teurer als die des Kreatinins.

**Tipp:** In der Praxis zeigt sich, dass die Cockcroft-Gault-Formel, der häufig eine Unterschätzung der GFR nachgesagt wird, den GFR-Berechnungen auf Cystatin-C-Basis sehr nahe kommt.

#### Cockcroft-Gault-Formel:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{kg KG} \times \text{FG}^*}{\text{Krea mg/dl} \times 72}$$

\* FG: für Männer = 1,0  
für Frauen = 0,85

Tipp: [www.dosing.de](http://www.dosing.de)

## Grundlagen

### ► Lebererkrankungen

Die hepatische Clearance ( $CL_H$ ) eines Arzneistoffes hängt vom Blutfluss durch die Leber ( $Q_H$ ) und vom Ausmaß der Extraktion (E) bei einmaliger Leberpassage ab (First-Pass-Effekt).

#### Hepatische Elimination im Alter:

- Lebergewicht im Vgl. zur Körpermasse herabgesetzt – Durchblutung um 50 %↓ → hepatische Clearance↓ v.a. bei perfusionslimitierten Stoffen
- Abnahme der Plasmaproteinbindung, restriktive Elimination bei Stoffen mit hoher Plasmaproteinbindung (z.B. Diazepam, Phenprocoumon)
- v.a. arzneimittelabbauende Reaktionen durch CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 und CYP3A4 betroffen
- verminderte Elimination von Pethidin, Phenytoin, Phenylbutazon und Lidocain

**Klinisch relevante Beeinträchtigung der Metabolisierung** in der Regel erst bei schweren Lebererkrankungen (Klassifizierung nach Child-Pugh), aber sehr variabel und im Einzelfall nicht vorhersehbar.

- v.a. oxidativer Arzneimittel-Abbau (Phase-I-Reaktionen↓, CYP-450-System↓)
- Konjugationsreaktionen (Phase-II-Reaktionen) besser erhalten

**Laborparameter** lassen nur ungenaue Rückschlüsse auf die Metabolisierungskapazität zu, am ehesten als Indikator gelten: Verminderung des Serumalbumins und/oder Verlängerung der Prothrombinzeit bzw. auch Anstieg des Serumbilirubins.

#### Dosisanpassung bei Leberzirrhose

**Wichtig:** Schweregrad der Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifizierung) und hepatische Metabolisierung des Arzneistoffes – berücksichtigt werden extrarenale Ausscheidungsfraktion, die Proteinbindung und First-Pass-Effekt bei peroraler Gabe:

- 1. Hohe hepatische Extraktion:  $E > 0,6$  d.h.  $> 60\%$  des AM während einer Leberpassage eliminiert = ausgeprägter First-Pass-Effekt**
  - besonders hohes Risiko für Akkumulation und erhöhte Toxizität
  - orale Gabe möglichst meiden
  - Vorsicht bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite
- 2. Mittlere hepatische Extraktion:  $E 0,3-0,6$**
- 3a. Geringe hepatische Extraktion ( $< 0,3$ ) und Proteinbindung  $> 90\%$** 
  - Bei Albuminmangel kann die ungebundene und damit wirksame Plasmafraktion erheblich ansteigen.
- 3b. Geringe hepatische Extraktion ( $< 0,3$ ) und Proteinbindung  $< 90\%$**

**Kritische Arzneistoffe/Arzneistoffgruppen sind insbesondere:**

- NSAR: kontraindiziert (akutes Nierenversagen)
- ACE-Hemmer (akutes Nierenversagen)
- Arzneistoffe mit hoher hepatischer Extraktion
- Arzneistoffe mit langen Halbwertszeiten
- zentral aktive Arzneistoffe

**Allgemein gilt:** langsam starten, vorsichtig auftitrieren, Interaktionen und UAW beachten.

**Cave:** Auch die Pharmakodynamik kann sich verändern, wie z.B.:

- Die verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber verstärkt die Wirkung oraler Antikoagulantien wie Warfarin oder Phenprocoumon.
- Patienten mit hepatischer Enzephalopathie reagieren empfindlicher auf zentral wirksame Stoffe wie Tranquillanzien, Antipsychotika, Hypnotika, Antidepressiva, Antiepileptika und Opiate.
- Eine Enzephalopathie kann durch eine diuretikabedingte Hypokalämie ausgelöst oder verstärkt werden.
- Nicht-steroidale Antiphlogistika und Glukokortikosteroide können Ödeme und Aszites bei chronischen Lebererkrankungen verstärken.
- Beim hepatorenalen Syndrom kann auch die Ausscheidung von Arzneistoffen, die unverändert über die Niere ausgeschieden werden, beeinträchtigt sein.
- Das Verteilungsvolumen von hydrophilen Substanzen kann bei Patienten mit Aszites und Ödemen vergrößert sein. Die Initialdosis muss möglicherweise erhöht werden.
- **Die Toxizität hepatotoxischer Stoffe steigt bei einer Lebererkrankung an:**
  - **hepatotoxisch – initial Anstieg der ALT(GPT):** Acarbose, Allopurinol, Amiodaron, Atorvastatin, Baclofen, Bupropion, Diclofenac, Fluvastatin, HIV-Kombinationstherapie, Isoniazid, Lovastatin, Methotrexat, NSAR, Omeprazol, Paracetamol, Paroxetin, Pravastatin, Pyrazinamid, Rifampicin, Risperidon, Sertralin, Simvastatin, Tetrazykline, Trazodon, Valproat, Verapamil
  - **cholestatisch – initial Anstieg der AlkP:** Amoxicillin-Clavulansäure, Anabolika, Clopidogrel, Erythromycin, Estrogene – Östrogene, Fluphenazin, Irbesartan, Terbinafin
  - **gemischt ALT(GPT) und AlkP erhöht:** Amitriptylin, Azathioprin, Captopril, Carbamazepin, Clindamycin, Enalapril, Flutamid, Mirtazapin, Nitrofurantoin, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Trazodon

**Dosisanpassung in Abhängigkeit von hepatischer Extraktion E des Arzneistoffes**

	1. $E > 0,6$	2. $E 0,3$ bis $0,6$
orale Bioverfügbarkeit	niedrig	mittel
<b>Einfluss einer Leberinsuffizienz</b>		
Bioverfügbarkeit	erhöht	gering erhöht
Effekt v. Shunt	hoch	gering
Clearance	reduziert	reduziert
Dosierung (oral):		
initial	stark reduziert	reduziert
Erhaltungsdosis	ca. 25 % (der Normaldosis)	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)
Dosierung (i.v.):		
initial	normal	normal
Erhaltungsdosis	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)
Beispiele (E)	Biperiden Bromocriptin (0,60) Buspiron (0,96) Chlorpromazin (0,68) Chlorprothixen Ciclosporin (0,72) Clomethiazol (0,9) Dibenzepin (0,75) Doxepin (0,72) Flupenthixol Fluvastatin (0,71) Idarubicin (1) Imipramin (0,61) Isosorbiddinitrat (0,78) Labetolol Levodopa Lovastatin (0,95) Mercaptopurin (0,80) Metoprolol (0,67) Mianserin (0,67) Morphin (0,76) Nicardipin (0,82) Nitroglycerin (1) Pentazocin (0,8) Perphenazin (0,8) Promethazin (0,76) Propoxyphen Propranolol (0,75) Quetiapin (0,91) Selegilin (1) Sertralin (1) Sildenafil (0,62) Sirolimus Sulpirid Sumatriptan (0,82) Tacrin Tacrolimus (0,75) Trimipramin (0,67) Venlafaxin (0,73) Verapamil (0,70) Zaleplon (0,73)	Amisulprid (0,52) Amiodaron (0,54) Amitriptylin (0,6) Atorvastatin (0,55) Azathioprin (0,4) Carvedilol (0,41) Ciprofloxacin (0,4) Clomipramin (0,5) Clozapine (0,45) Codein (0,52) Diltiazem (0,55) Entacapon (0,48) Erythromycin (0,38) Felodipin (0,56) Fluphenazin (0,47) Haloperidol (0,55) Itraconazol (0,4) Lidocain (0,4) Medroxyprogesteron (0,55) Methylphenidat (0,54) Midazolam (0,31) Mirtazapin (0,43) Nifedipin (0,33) Nortriptylin (0,34) Olanzapin (0,4) Omeprazol (0,35) Paroxetin (0,38) Pravastatin (0,32) Ranitidin (0,48) Simvastatin (0,35) Zuclopenthixol (0,51)



	3a. E < 0,3 + Proteinbindung > 90 %	3b. E < 0,3 + Proteinbindung < 90 %
	hoch	hoch
	unverändert	unverändert
	nicht relevant	nicht relevant
	meist reduziert	reduziert
	normal	normal
	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)
	normal	normal
	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)	ca. 50 bis 25 % (der Normaldosis)
	Ceftriaxon Chlorambucil Chlordiazepoxid Clarithromycin Clindamycin Clofibrat Cyproterone Diazepam Gemfibrozil Glipizid Lansoprazol Lorazepam Maprotilin Mycophenolat Oxazepam Phenprocoumon Phenytoin Prednisolon Rifampicin Sertindol Tamoxifen Temazepam Tiagabin Tolbutamid Tolcapon Toremifen Trazodon Valproat Zolpidem	Alprazolam Bromazepam Carbamazepin Citalopram Clobazam Cyclophosphamid Diphenhydramin Doxycyclin Ethosuximid Flunitrazepam Fluoxetin Flurazepam Fluvoxamin Hydroxycarbamid Isoniazid Lamotrigin Letrozol Levetiracetam Melphalan Methaqualon Methylprednison Metoclopramid Metronidazol Moclobemid Nitrazepam Paracetamol Phenobarbital Pramipexol Prednison Primidon Risperidon Temozolomid Theophyllin Topiramid Triazolam Zopiclon

## Grundlagen

### Pharmakogenetik und CYP-System

#### ► Pharmakogenetik

beschreibt die interindividuellen genetischen Variationen (Polymorphismen) und deren Einfluss auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Arzneimitteln.

#### ► Pharmakogenomik

betrachtet die Wechselwirkung von Wirkstoffen mit der Gesamtheit aller Gene. Unter diesem Aspekt wird eine „individualisierte Arzneimitteltherapie“ angestrebt, bei der Patienten das ihrem Genmaterial angepasste Medikament in der vorhergesagte wirksamen Dosierung erhalten sollen.

Das hauptsächlich in Leber und Darmschleimhaut lokalisierte CYP 450 ist der wichtigste Katalysator des Arzneistoffwechsels, wobei durch Sauerstoffübertragung (Oxidation) fettlösliche Substanzen wasserlöslicher werden – meist entstehen unwirksame Metabolite. Einige der Cytochrom-P450-Isoenzyme (z.B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) unterliegen genetischen Polymorphismen, die zu sehr unterschiedlichen konstitutiven Enzymaktivitäten führen. Bei manchen Patienten arbeiten diese Enzyme langsamer als bei anderen: Sie sind sogenannte „poor metabolizer“, und entsprechend träge verläuft bei ihnen der Arzneimittelmetabolismus; im Gegensatz dazu kann beim „ultra rapid metabolizer“ gar kein Wirkspiegel aufgebaut werden. Es besteht auch eine gewisse Altersabhängigkeit: In Hinblick auf die Funktion der CYP-450-Isoenzyme: Im Alter ist die Aktivität von CYP1A2 und CYP2C19 reduziert, die von CYP3A4 und CYP2C9 unverändert bis reduziert. CYP-bedingte Interaktionen beruhen auf Hemmung (Inhibition) oder Verstärkung (Induktion) der Enzymaktivität.

- Inhibition eines Isoenzym mit der Folge eines verlangsamten Abbaus eines Arzneistoffs und der Gefahr der Akkumulation/Intoxikation.
- Induktion eines Isoenzym mit der Folge eines beschleunigten Abbaus und einer geringeren Wirkung des Arzneistoffs.

Häufigste Ursache für CYP-Hemmung ist die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die um dasselbe Enzym konkurrieren (kompetitive Hemmung).

Die Induktion der CYP-Enzyme beruht darauf, dass der Induktor an einen Transkriptionsfaktor bindet und so die Expression des entsprechenden CYP-Gens verstärkt. Dies wiederum führt zur vermehrten Bildung des jeweiligen Enzyms. Der Effekt tritt nicht sofort ein: Die maximale Enzyminduktion wird erst nach zwei bis drei Wochen beobachtet und kann über vier Wochen nach dem Absetzen des Induktors andauern. Eine CYP-Hemmung beginnt in der Regel innerhalb von Minuten bis Stunden nach erster Einnahme des Inhibitors.

(Arznei-Telegramm: Zytochrom P450: viele Interaktionen, wenige Grundregeln)

## Grundlagen

## Auswahl von Wirkstoffen, die als Substrate der Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 oder CYP2C19 dienen:

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
Antihistaminika, z.B.: Astemizol Terfenadin	Antiarrhythmika, z.B.: Flecainid	NSAR und Coxibe, z.B.: Diclofenac Ibuprofen Celecoxib Meloxicam	Protonenpumpenhemmer: Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol (geringer) Rabeprazol
Steroide, z.B.: Hydrocortison Estradiol Progesteron Testosteron	Antidepressiva, z.B.: Amitriptylin Clomipramin Fluoxetin Venlafaxin	Orale Antidiabetika, z.B.: Glibenclamid Tolbutamid	Antiepileptika, z.B.: Diazepam Phenytoin Primidon
Benzodiazepine, z.B.: Diazepam	Duloxetine Paroxetin	Angiotensin-II-Blocker: Losartan Irbesartan	Antidepressiva, z.B.: Amitriptylin Citalopram Clomipramin
HIV-Medikamente, z.B.: Indinavir Ritonavir	Antipsychotika, z.B.: Haloperidol Perphenazin Risperidon Aripiprazol	Weitere Wirkstoffe, z.B.: Amitriptylin Fluvastatin Tamoxifen Torasemid Fluoxetin Warfarin Phenprocoumon ...	Malariamittel: Proguanil
Immunmodulatoren, z.B.: Tacrolimus, Ciclosporin	Betarezeptorenblocker, z.B.: Carvedilol Metoprolol Propranolol Nebivolol		Weitere Wirkstoffe, z.B.: Cyclophosphamid Indometacin Nelfinavir Progesteron Propranolol Moclobemid
Calciumkanalblocker, z.B.: Amlodipin Verapamil Diltiazem Lercanidipin Nifedipin Felodipin Nitrendipin	Opioide, z.B.: Codein Oxycodon Dextromethorphan Tramadol		
Makrolidantibiotika: Clarithromycin Erythromycin (NICHT Azithromycin, Telithromycin)	Weitere Wirkstoffe, z.B.: Chlorpromazin Metoclopramid Ondansetron Tamoxifen Donepezil ...		
Statine: Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin (NICHT Rosuvastatin, Pravastatin)			
Weitere Wirkstoffe: Dextrometorphan, Fentanyl, Finasterid, Haloperidol, Aripiprazol, Ondansetron, Propranolol, Sildenafil, Tamoxifen, Zolpidem, Trazodon, ...			

## Grundlagen

### Enzyminhibitoren

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
Amiodaron Cimetidin Ciprofloxacin Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Fluconazol Itraconazol Norfloxacin Verapamil Grapefruit	Amiodaron Bupropion Cimetidin Fluoxetin Levomepromazin Paroxetin Ranitidin Sertralin Terbinafin Diphenhydramin	Amiodaron Fluconazol Fluvastatin Paroxetin Sertralin Trimethoprim	Cimetidin Fluoxetin Indomethacin Lansoprazol Paroxetin Topiramat
HIV-Therapeu- tika: Indinavir Ritonavir Saquinavir	HIV-Therapeu- tika: Ritonavir		

## Enzyminduktoren

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
Johanniskraut Barbiturate Carbamazepin Glukokortikoide, Phenytoin Rifampicin Pioglitazon  HIV-Therapeu- tika: Efavirenz Nevirapine	Dexamethason	Rifampicin	Carbamazepin Prednisolo Rifampicin

Adaptiert nach: Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>

Wie bereits vom CYP-450-Isoenzymssystem bekannt, können Medikamente sowohl Substrate als auch Inhibitoren oder Induktoren von **P-Glykoprotein** sein und damit die Resorption von Substanzen erheblich verändern. P-Glykoproteine (P-gp) sind Transportproteine aus der Familie der ABC-Transporter (ATP-Binding-Cassette).

P-Glykoprotein transportiert Medikamente aus den Zellen und vermindert so die Wirkung der Medikamente. Die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes wird erhöht, wenn gleichzeitig zu diesem P-gp-Substrat ein P-gp-Inhibitor gegeben wird. Zwei P-gp-Substrate können sich im Sinne eines kompetitiven Antagonismus gegenseitig beeinflussen. Gleichzeitig sind diese Substrate oftmals auch Substrate von CYP-Isoenzym 3A4. Sowohl für die P-gp als auch für einige CYP-Isoenzyme und für verschiedene Rezeptoren sind Polymorphismen bekannt, die die Pharmakokinetik beeinflussen. Substrate von P-gp sind zumeist lipophile und basische bis neutrale Arzneistoffe. Die Tabelle auf Seite 22 zeigt einige Substrate, Inhibitoren und Induktoren des P-Glykoproteins.

## Grundlagen

Substrate, Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins		
Substrate	Induktoren	Inhibitoren
<u>Zytostatika:</u> Vinca-Alkaloide, Doxorubicin	<u>Zytostatika:</u> Doxorubicin	
		<u>Antiarrhythmika:</u> Amiodaron, Lidocain
<u>Immunsuppressiva:</u> Ciclosporin, Tacrolimus		<u>Immunsuppressiva:</u> Ciclosporin
<u>Herzglykoside:</u> Digitoxin, Digoxin		
<u>Statine:</u> Pravastatin		<u>Statine:</u> Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
<u>Kalziumantagonisten:</u> Diltiazem		<u>Kalziumantagonisten:</u> Verapamil, Diltiazem
<u>Säureblocker:</u> Cimetidin, Lansoprazol, Ranitidin		<u>Säureblocker:</u> Lansoprazol, Omeprazol
<u>Antibiotika:</u> Amoxicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin		<u>Antibiotika:</u> Erythromycin, Clarithromycin, Ofloxacin
<u>Antimykotika:</u> Ketoconazol		<u>Antimykotika:</u> Ketoconazol, Itraconazol
<u>Antiepileptika:</u> Carbamazepin, Phenytoin	<u>Antiepileptika:</u> Phenobarbital	
<u>Psychopharmaka:</u> Amitriptylin, Quetiapin	<u>Psychopharmaka:</u> Trazodon, Venlafaxin, Johanniskraut	<u>Psychopharmaka:</u> Amitriptylin, Haloperidol, Maprotilin, Midazolam
<u>HIV-Proteasehemmer:</u> Ritonavir, Indinavir, Saquinavir		<u>HIV-Proteasehemmer:</u> Ritonavir (initial), Saquinavir
<u>Steroidhormone:</u> Aldosteron, Kortikosteroide, Estradiol	<u>Steroidhormone:</u> Dexamethason	<u>Steroidhormone:</u> Hydrocortison, Progesteron, Testosteron; auch der Hormonantagonist Tamoxifen
<u>Orale Antikoagulanzen:</u> Dabigatran		<u>Nahrungsmittel:</u> Grapefruitsaft, grüner Tee, Knoblauch

**► Compliance**

Der englische Begriff „Compliance“ kann mit „Unterwürfigkeit“, „Fügsamkeit“ und „Folgsamkeit“ übersetzt werden. Diese Formulierung wird von vielen als nicht mehr zeitgemäß angesehen, sodass sich in den letzten Jahren neue Begriffe etabliert haben:

**Persistence:** Beibehalten einer Therapie über einen bestimmten Zeitraum (üblicherweise 1 Jahr) bzw. Regelmäßigkeit des Einnahmeverhaltens

**Adherence:** Übereinstimmen des Patientenverhaltens mit akzeptierten Empfehlungen

**Concordance:** Akzeptanz der Empfehlungen des Arztes durch den Patienten in einem partnerschaftlichen Verhältnis

**Medication Possession Rate (MPR):** Prozentsatz der Tage unter Therapie

Am häufigsten wird der Begriff „Adherence“ bzw. „Adhärenz“ herangezogen, welcher mit „Befolgen“ übersetzt werden kann. Ebenfalls eine wichtige Rolle spielt die Medication Possession Rate (MPR). Sie gibt den Prozentsatz der Tage unter Therapie an. Um von einer ausreichenden Adhärenz sprechen zu können, ist eine MPR von 80 bis 90 % erforderlich, d.h. dass der Patient an acht bzw. neun von zehn Tagen seine Medikation wie verordnet einnimmt.

In der Allgemeinbevölkerung geht man von einer Adhärenz-Rate von 50 % bei laufender medikamentöser Dauertherapie aus. Jedes zweite Medikament wird nicht entsprechend den Empfehlungen eingenommen. Häufig wird mit zunehmendem Lebensalter eine verminderte Adhärenz assoziiert. Tatsächlich jedoch dürfte die Adhärenz im Alter höher sein, allerdings können verschiedene funktionelle Einschränkungen des Patienten diese beeinträchtigen (z.B. Kognition, Mobilität, Handkraft u.Ä.).

**Tipp:** Bei ungenügendem Therapieerfolg muss auch an eine fehlende Therapieadhärenz gedacht werden. Diese Problematik sollte offen, aber nicht vorwurfsvoll angesprochen werden. Meist liegen Gründe vor, warum ein Patient eine geplante medizinische Maßnahme nicht umsetzen will oder kann.

## Grundlagen

### ► Tools zur Verbesserung laufender Medikamentenlisten

Die schrittweise klinische Vorgangsweise unter Berücksichtigung evaluierter Techniken integriert die bisher erfolgreich in die Praxis eingesetzten Einzelmethoden zur Optimierung (Reduktion, Ersatz oder Ergänzung) laufender medikamentöser Therapiepläne. Es sind acht Schritte dafür nötig: Anamnese, Geriatrisches Assessment, Prüfung der Adhärenz, Erstellung der Problemliste, Erstellung des neuen Therapieplans, Änderung der Medikation durch Absetzen, Ersetzen oder Reduktion, Einsatz der Interdisziplinarität, Monitoring.

Aufgabe	Beschreibung
<b>Anamnese erheben</b>	Erhebung aller in Verwendung stehenden Pharmaka
<b>Geriatrisches Assessment durchführen</b>	Statuserhebung mit Erhebung von Kognitionstests, Funktionalitätstests, Mobilitätstests, Ernährungsfragen und sozialem Umfeld
<b>Adhärenz prüfen</b>	Erhebung von möglichen Störfaktoren zur exakten Einnahme der Verschreibung
<b>Problemliste erstellen</b>	Zusammenfassung aller erhobenen medizinischen Daten, Problemliste gewichtet nach Prognose und Lebensqualitätsfaktoren
<b>neuen Therapieplan erstellen</b>	Umstellung der Medikation unter Identifikation von fehlenden Indikationen, Diskrepanzen zur erhobenen Problemliste
<b>Absetzen von Medikamenten</b>	Umsetzen des neuen Therapieplans
<b>Interdisziplinarität nützen</b>	klinische Pharmakologie, Pharmazie, Nahtstellenmanagement
<b>Monitorisierung</b>	Reboundphänomene beachten, neue Nebenwirkungen



**Weiterführende Literatur:**

1. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C et al. (2007): START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment): an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing*; 36: 632–638
2. Dovjak P (2012): Tools in polypharmacy. *Z Gerontol Geriat*; 45: 468–472
3. Gallagher P and O'Mahony D (2008): STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers criteria. *Age and Ageing*; 37: 673–679
4. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. (1992): A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidem*; 45: 1045–1051

**Für die Praxis**

- Zählung
- „Sackerlmethode“ – alle Medikamente werden in einem Behältnis zur Durchsicht gebracht
- Außenanamnese mit betreuenden Angehörigen
- alle medizinischen Kontakte und Verordnungen erheben

Testzusammenfassung in der Broschüre der ÖGGG  
 „Geriatrisches Basisassessment“ – erhältlich im Sekretariat der ÖGGG

- Verwendung von Medikamentenschiebern
- Kalender
- individuelle Blisterpackungen
- einfache medikamentöse Therapiepläne
- Zugang zur Medikation prüfen
- preisorientierte Verordnung
- Kooperation mit Patient

- Verwendung von evidence-basierten Daten
- Anzahl der notwendigen Behandlungen für einen Effekt berücksichtigen
- Zeitspanne des Erreichens eines möglichen Benefits berücksichtigen

- START – Liste von möglichen Situationen der Unterbehandlung
- STOPP – Liste von möglicher unpassender Medikation zur gegebenen Situation
- Beers-Liste – Liste von möglicherweise unpassenden Medikamenten (USA), regionale Listen (PRISCUS, PIM-AUT)
- MAI – Medication Appropriateness Index

- Festlegung des abzusetzenden Medikaments
- Priorisieren in der Medikamentenliste
- ausreichende Besprechung des Vor- und Nachteils
- Planung des richtigen zeitlichen Vorgehens
- Kommunikation mit anderen beteiligten Ärzten
- Überprüfung des Effektes

- medizinische Dokumentation optimieren
- elektronische Krankenakte
- interdisziplinäre Visiten

- geplante Kontrolluntersuchungen
- ausreichende Aufklärung

## Grundlagen

### ► Checkliste „Tablette hilft nicht“

FRAGE	TIPP
1. Wurde das Rezept in der Apotheke eingelöst?	Zusammenhang Symptome und pharmakologische Therapie neu klären, Motivation zur Therapie, Apothekengang organisieren
2. Konnte die Medikamentenpackung geöffnet werden?	Unterstützung organisieren, Hilfsmittel besorgen, Präparatwechsel erwägen
3. Stimmt der tatsächliche Verbrauch mit dem kalkulierten Verbrauch gemäß Verordnung überein?	Zusammenhang Symptome und pharmakologische Therapie neu klären, Motivation zur Therapie, Medikamentenschieber, Erinnerungssystem elektronisch oder Kalender
4. Sind die berichteten Einnahmegewohnheiten des Patienten passend mit der Pharmakokinetik des Präparates?	Einnahme gemäß der Pharmakokinetik schulen
5. Sind die berichteten Einnahmegewohnheiten des Patienten passend mit der Begleitmedikation?	Medikamentenliste mit Einnahmezeiten präzise vorschreiben
6. Ist die Diagnose richtig?	Diagnostik erweitern
7. Bestehen weitere Diagnosen, die den Behandlungserfolg beeinträchtigen (Psyche, Funktionalität)?	Behandlung der Begleitdiagnosen
8. Ist die Dosis anzupassen?	Dosisanpassung
9. Individuelles Nichtansprechen? Genetische Disposition?	Präparatwechsel
10. Therapie auf andere Rezeptoren oder Ziele nötig?	Kombinationstherapie

**TIPP:** Die vorliegende Tabelle zielt auf die Verbesserung der Arzt-Patient-Kommunikation, der Adhärenz und Optimierung von langen Medikamentenlisten ab.

## Grundlagen

## ► Datenbanken, Internetseiten

Topic	Datenbanken, Internetseiten
Arzneimittelwechselwirkungen	mediQ (kostenpflichtig): <a href="http://www.mediq.ch">www.mediq.ch</a>
	Diagnosia (kostenpflichtig): <a href="http://enterprise.diagnosia.com">enterprise.diagnosia.com</a>
	Uptodate: Interaktionscheck mit lexicomp-Datenbank (kostenpflichtig): <a href="http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction">www.uptodate.com/contents/drug-interaction</a>
	Drugs.com – Drug Interactions Checker (kostenfrei): <a href="http://www.drugs.com/drug_interactions.html">www.drugs.com/drug_interactions.html</a>
	Epocrates® online (kostenfrei): <a href="http://online.epocrates.com/interaction-check">online.epocrates.com/interaction-check</a>
Cytochrom-Infos	Indiana University – Division of Clinical Pharmacology: <a href="http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx">medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx</a>
	Kardiolab – zur Analyse von pharmakokinetischen Interaktionen auf der Ebene des Cytochrom P450 und des P-Glycoproteins (freier Internetzugang): <a href="http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSl.html">www.kardiolab.ch/CYP450_2JSl.html</a>
Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen	Priscus-Liste: <a href="http://www.priscus.net">www.priscus.net</a>
	FORTA „Fit for the aged“: <a href="http://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta">www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta</a>
Medikamenteninduzierte QT-Verlängerung	CredibleMeds® Worldwide: <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a>
Anticholinergic Burden	Anticholinergic Cognitive Burden Scale: <a href="http://indydiscoverynetwork.org/resources/idnd-developed-clinical-tools/">http://indydiscoverynetwork.org/resources/idnd-developed-clinical-tools/</a>
	Anticholinergic Risk Scales – A Systematic Review BMC, Geriatrics (2015): <a href="http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12877-015-0029-9.pdf">www.biomedcentral.com/content/pdf/s12877-015-0029-9.pdf</a>
Dosierung bei Niereninsuffizienz	Dosing.de (Universität Heidelberg): <a href="http://www.dosing.de">www.dosing.de</a>
Arzneimittelsicherheit	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>
	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): <a href="http://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk">www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk</a>

## Grundlagen

Topic	Datenbanken, Internetseiten
Arzneimittelsicherheit	BASG Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: <a href="http://www.basg.gv.at/basg-bundesamt-fuer-sicherheit-im-gesundheitswesen">www.basg.gv.at/basg-bundesamt-fuer-sicherheit-im-gesundheitswesen</a> <a href="http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/amtliche-nachrichten">www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/amtliche-nachrichten</a>
	FDA U.S. Food and Drug Administration/Drug Safety Communication: <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/">www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/</a>
	EMA European Medicines Agency – Patient safety: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema">www.ema.europa.eu/ema</a>
	Arzneitelegramm (kostenpflichtig): <a href="http://www.arzneitelegramm.de">www.arzneitelegramm.de</a>
	Der Arzneimittelbrief: <a href="http://www.der-arzneimittelbrief.at">www.der-arzneimittelbrief.at</a>

## Ausgewählte Substanzgruppen

► **Medikamentöse Schmerztherapie – Besonderheiten beim geriatrischen Patienten**

Zahlreiche ältere Patienten leiden an Schmerzen. Zur Erhaltung der Selbstständigkeit ist eine effiziente Schmerztherapie unter Beachtung der Komorbiditäten und der Begleitmedikation unumgänglich. Grundsätzlich basiert die Therapie auf dem WHO-Stufenschema, allerdings erfordern die Besonderheiten des geriatrischen Patienten in vielen Fällen eine individuelle Anpassung. Im Folgenden werden einzelne Analgetikagruppen in Hinsicht auf Nebenwirkungen und Interaktionen aufgeführt.

**Tipp:** Dem „Schmerz im Alter“ ist eine eigene Broschüre der ÖGGG gewidmet: ISBN: 978-3-7089-1251-6

**NSAR:**

Prinzipiell gilt für ältere Patienten eine strenge Indikationsstellung aufgrund der multiplen, schweren Nebenwirkungen dieser Gruppe. Die unbestritten gute Wirksamkeit der NSAR beruht neben ihrer analgetischen, vor allem auch auf der antiphlogistischen Komponente. Eine Verordnung sollte so kurz wie möglich, am besten nicht über drei Tage, und mit einem begleitenden Magenschutz durch Protonenpumpenblocker erfolgen.

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ACE-Hemmer	↓ Wirkung der antihypertensiven Medikation ↑ Risiko der Hyperkaliämie Verschlechterung der Nierenfunktion
	Allopurinol	↑ Wirkung von ASS
!	Angiotensin-II-Rezeptorantagonist	↓ Wirkung der antihypertensiven Medikation ↑ Risiko der Hyperkaliämie Verschlechterung der Nierenfunktion
!	Antikoagulation	↑ Wirkung der Antikoagulationstherapie ↑ Risiko für gastrointestinale Blutungen
	Antazida	↑ Elimination von ASS ↓ Absorption von Naproxen
	Antidiabetika, oral	↑ Wirkung der Antidiabetika
	Ajmalin	↑ Risiko für langanhaltende Cholestasen

## Ausgewählte Substanzgruppen

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ASS	verminderte Hemmung der Thrombozytenaggregation, zeitversetzte Gabe zu empfehlen, erhöhtes Blutungsrisiko
	Betablocker	↓ Wirkung der antihypertensiven Medikation
	Chinolone	↑ Krampfneigung bei gleichzeitiger Einnahme von Diclofenac
	Digitalisglykoside	↑ Digoxinspiegel
	Diuretika	↓ diuretische und antihypertensive Wirkung Verschlechterung der Nierenfunktion
	Glukokortikoide	↑ Risiko für gastrointestinale Blutungen
	Methotrexat	↑ Methotrexat-Toxizität
	Penicilline	↓ Elimination von Benzyl- und Aminopenicillinen
	Phenytoin	↑ Phenytoin-Serumkonzentration
	Sulfonamide	↑ Wirkung von Sulfonamide
!	SSRI	↑ Risiko für gastrointestinale Blutungen
!	Spironolacton	Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie Wirkungsverlust bei gleichzeitiger Gabe von ASS
	Sulfonylharnstoffe	↑ blutzuckersenkende Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Salicylaten
	Ticlopidin	↑ antiaggregatorische Wirkung, Blutungsneigung
	Trijodthyronin	↑ Hormonwirkung bei gleichzeitiger Gabe von ASS
	Valproinsäure	↑ Blutungsneigung und Valproin-Konzentration im Serum

## Schmerztherapie

**Paracetamol (Acetaminophen):**

Paracetamol sollte in einer Dosierung von 4-mal 500 mg bis 1000 mg täglich verordnet werden. Es hat eine gute analgetische Wirkung. Zu beachten ist die enge therapeutische Breite mit der Gefahr der raschen Überdosierung (cave: Leberversagen mit durchschnittlich 24 g).

Bei einer Dosis > 2 g pro Tag erhöhtes Blutungsrisiko.

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Kumarine	nach der 3 bis 4 Tagen signifikante Zunahme der INR
	Cholestyramin	↓ Resorption von Paracetamol
	Insulin	↓ Wirkung von Insulin bei hoher Paracetamol-Dosis
	Zidovudin	↑ Risiko für Neutropenie

**Novaminsulfon/Metamizol:**

Dosis 500 mg bis 1000 mg alle 4 Stunden. Im Allgemeinen gute Verträglichkeit, bei längerer Anwendung Gefahr der Leukopenie bis zur Agranulozytose (selten und nach Absetzen reversibel, Blutbildkontrollen), bei zu rascher i.v.-Applikation Blutdruckabfall bis zum Schock möglich.

Es sind keine relevanten Interaktionen bekannt, mit Ausnahme einer möglichen additiven blutbildschädigenden Wirkung in Kombination mit anderen Substanzen.

## Ausgewählte Substanzgruppen

### Tramadol:

Gute analgetische Wirkung, aufgrund der emetischen und obstipierenden Wirkung sollte die Gabe von Tramadol mit Metoclopramid und einem Laxans kombiniert werden. Bei Morbus Parkinson ist als Antiemetikum Domperidon zu bevorzugen, da Metoclopramid ungünstig auf die Extrapyramidalmotorik wirkt. Tramadol ist ein Prodrug und wird über CYP2D6 metabolisiert (Pharmakogenetik beachten, bis zu 10 % poor metabolizer).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen.

W	Substanz	Anmerkungen/Interaktionen
	Carbamazepin	↓ Wirkung des analgetischen Effektes von Tramadol
	Erythromycin	↓ Elimination, gilt auch für andere CYP3A4-hemmende Substanzen
	Antipsychotika	↑ Risiko für Krampfanfälle
	Ondansetron	erhöhter Bedarf von Tramadol bei postoperativen Patienten
	orale Antikoagulation	INR-Erhöhung mit Blutungsgefahr möglich
!	SSRI	↑ Risiko für Krampfanfälle ↑ Risiko für Serotonin-Syndrom
	trizyklische Antidepressiva	↑ Risiko für Krampfanfälle

### Opiate:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen.

Gute analgetische Wirkung, aufgrund der emetischen und obstipierenden Wirkung sollte die Gabe von Opiaten mit Metoclopramid und einem Laxans kombiniert werden. Eine mögliche Alternative in Hinblick auf die unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen könnte die Kombination von Oxycodon/Naloxon darstellen.

Die Einstellung sollte primär oral erfolgen, bei Langzeittherapie und Schluckproblemen kann auf transkutane Applikationssysteme umgestellt werden. Zu beachten ist, dass die transkutanen Systeme nur bei einigermaßen intaktem Subkutangewebe vorhersagbar wirken. Das pharmakokinetische Interaktionspotenzial ist gering, bei gemeinsamer Anwendung von CYP3A4-Hemmern (Ritonavir, Itraconazol, Makrolide) kann die Wirksamkeit verstärkt werden. Für Opiate (u.a. Fentanyl, auch Tramadol) wurde in Kombination mit SSRI ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom beschrieben.



## Antikoagulation

### ► Antikoagulation beim alten Patienten

Allen gerinnungshemmenden Substanzen gemeinsam sind neben den pharmakokinetischen auch pharmakodynamische Interaktionen untereinander sowie mit weiteren Substanzen – insbesondere NSAR, SSRI sowie SNRI.

**Cave:** Zeitliche Begrenzung von 2- und 3-fach-Therapien nach Stents beachten! (Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern)

### Vitamin-K-Antagonisten

#### Therapieeinleitung

- Basisbestimmung Gerinnungsstatus (PZ, INR, evtl. PTT, Fibrinogen, BB)
- mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten abschätzen
- Initialdosis entspricht der durchschnittlich zu erwartenden Erhaltungsdosis (start slow, go slow) nicht mehr als 3 mg täglich initial
- NMH oder Heparin wird abgesetzt, wenn INR im therapeutischen Bereich

#### Monitoring der Therapie

- bis zur erhofften Stabilität tägliches INR-Monitoring
- in den ersten 2 Therapiewochen bis zu 3x wöchentlich INR, danach individuell wöchentlich bis monatlich INR,
- Achtung bei Therapieumstellungen (Antibiotika) und Diätumstellungen

#### Hohe INR-Werte

##### 3,0–5,0: keine signifikante Blutung

- eine Tagesdosis auslassen oder Dosis reduzieren
- Wiederaufnahme Therapie, wenn INR im therapeutischen Bereich
- tägliche INR-Kontrolle

##### 5,0–9,0: keine signifikante Blutung

- 1–2 Dosen auslassen, tägliche INR-Kontrolle, Wiederaufnahme OAK bei INR im therapeutischen Bereich
- bei individuell erhöhtem Blutungsrisiko Konaktion® 1–2,5 mg p.o.
- bei dringlicher Korrektur Konaktion® 2–4 mg p.o. und Nachkorrektur mit jeweils 1–2 mg p.o. je nach INR
- (Grad-2C-Evidenz im Vergleich zu untherapierter Überantikoagulation)

##### INR > 9,0: keine signifikante Blutung

- OAK absetzen, Konaktion® 3–5 mg p.o.
- engmaschige INR-Kontrollen, wenn innerhalb von 24–48 h keine Erholung der plasmatischen Gerinnung, Konaktion® i.v. in höheren Dosen

#### Signifikante Blutung

- OAK absetzen
- Konaktion® 10 mg i.v. langsam
- Gerinnungssupplemente i.v. je nach Dringlichkeit der Normalisierung der plasmatischen Gerinnung
- Konaktion® i.v. kann alle 12 h wiederholt werden (Grad-2C-Evidenz)

## Ausgewählte Substanzgruppen

Substanz	INR-Erhöhung
Allopurinol	!!
Amikacin	!
Amiodaron	!!!
Bezafibrat	!!!
Cefalexin	!
Clarithromycin	!
Cotrimoxazol	!!!
Diclofenac	!!!
Disulfiram	!!
Erythromycin	!
Fluconazol	!!
Gentamycin	!
Glibenclamid	!!
Glucagon	!
Levothyroxin	!!!
Lovastatin	!!
Mefenaminsäure	!!!
Metronidazol	!!
Netilmicin	!
Paracetamol	!!!
Phenytoin (am Beginn)	!!
Propafenon	!!
Simvastatin	!!
Tamoxifen	!!
Tetrazyklin	!!
Tobramycin	!
Trimethprim	!!!
Valproinsäure	!

## Antikoagulation

Substanz	INR-Minderung
Amitriptylin	!!!
Carbamazepin	!!
Colestyramin	!!
Dexamethason	!
Digoxin	!!
Furosemid	!!
Phenytoin (nach 1–2 Wochen)	!!
Prednisolon	!!
Primidon	!!
Thiamazol	!!!
Thiopental	!!!

- **Niedermolekulare Heparine, Wechselwirkungen**

Substanz(gruppe)	Anmerkung/Interaktionen
Antibiotika	↑ Wirkung, Depletion der Darmflora, verminderte Vitamin-K-Spiegel
Antihistaminika	↓ Wirkung
Ascorbinsäure	↓ Wirkung
Dextrane	↑ Wirkung
Digitalis	↓ Wirkung

Diese Tabelle gilt im Wesentlichen auch für das unfractionierte Heparin, Therapieeinstellung erfolgt nach pTT.

**Tipp:** In Zweifelsfällen (auch bei Niereninsuffizienz) empfiehlt sich die Bestimmung der anti-Faktor-Xa-Aktivität.

- **Fondaparinux**

Fondaparinux beeinflusst in vitro nicht das CYP-450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen sind in vivo mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung demzufolge nicht zu erwarten.

## Ausgewählte Substanzgruppen

### • Thrombozytenfunktionshemmer (TFH)

Fondaparinux beeinflusst in vitro nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen sind in vivo mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung demzufolge nicht zu erwarten.

### Acetylsalicylsäure – Wechselwirkungen

Substanz(gruppe)	Anmerkungen
Glukokortikoide	↑ Risiko für gastrointestinale UAWs
Digoxin	↑ Plasmaspiegel
Antidiabetika	↓ Blutzuckerspiegel
Methotrexat	↓ Methotrexatspiegel steigt
Valproinsäure	↓ Eiweißbindung von Valproinsäure nimmt ab
Spironolacton	↓ Wirkung von ASS
Schleifendiuretika	↓ Wirkung von ASS
ACE-Hemmer	↓ Wirkung von ASS

### Clopidrogel

Clopidrogel ist ein Prodrug und wird über das CYP2C19 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Folglich sollten Substanzen, welche CYP2C19 hemmen (Omeprazol, Esomeprazol, Flvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid, Voriconazol, Fluconazol, Carbamazepin, Efavirenz), nicht mit Clopidrogel kombiniert werden.

## Antikoagulation

**Ticagrelor**

Ticagrelor ist primär ein Substrat und ein geringer Inhibitor von CYP3A4. Gleiches gilt das P-Glykoprotein.

Substanz(gruppe)	Anmerkungen
Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol	↑ Wirkung von Ticagrelor
Clarithromycin	↑ Wirkung von Ticagrelor
Ritonavir	↑ Wirkung von Ticagrelor
Rifampicin	↓ Wirkung von Ticagrelor
Phenytoin	↓ Wirkung von Ticagrelor
Carbamezepin	↓ Wirkung von Ticagrelor
Ciclosporin	↑ Wirkung von Ticagrelor
Verapamil	↑ Wirkung von Ticagrelor
Chinidin	↑ Wirkung von Ticagrelor
Simvastatin	↑ Simvastatin-Spiegel
Digoxin	↑ Digoxin-Spiegel

**Cave:** Grapefruitsaft

**Prasugrel**

Keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen

- **Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)**

**Cave:** Hohes Alter und eingeschränkte Nierenfunktion erfordern eine Dosis-Anpassung!

## Ausgewählte Substanzgruppen

### Dabigatran

Bei Dabigatran handelt es sich um einen direkten Thrombininhibitor. Die Bioverfügbarkeit beträgt 6 % und ist pH-abhängig, somit kann die gleichzeitige Einnahme eines PPI zu einem verminderten Wirkspiegel führen. Die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Niere. Für Dabigatran steht mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Substanz(gruppe)	Anmerkungen
Amiodaron	↑ Wirkung
Verampamil	↑ Wirkung
Clarithromycin	↑ Wirkung
Chinidin	↑ Wirkung, gemeinsamer Einsatz kontraindiziert!!
Rifampicin	↓ Wirkung
Johanniskraut	↓ Wirkung

**Tip:** Kontrolle der Nierenfunktion nicht nur vor Beginn der Therapie, sondern mindestens jährlich.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 60 und 80 %, und sie ist höher, wenn die Einnahme postprandial erfolgt. Der Abbau erfolgt zu 2/3 über die Leber und zu 1/3 über die Niere.

Substanz(gruppe)	Anmerkungen
Phenytoin	↓ Wirkung
Carbamazepin	↓ Wirkung
Rifampicin	↓ Wirkung
Phenobarbital	↓ Wirkung
Johanniskraut	↓ Wirkung
Clarithromycin	↑ Wirkung
Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol	↑ Wirkung
Ritonavir	↑ Wirkung

## Antikoagulation

### **Apixaban**

Apixaban ist ebenfalls ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50 %. Der Abbau erfolgt zu 75 % über die Leber und zu 25 % über die Niere. Die Interaktionen entsprechen weitgehend denen von Rivaroxaban.

### **Edoxaban**

Edoxaban ist ebenfalls ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 62 %. Der Abbau erfolgt zu 50 % über die Leber und zu 50 % über die Niere. Die Interaktionen entsprechen weitgehend denen von Apixaban.

## Ausgewählte Substanzgruppen

### ► Antibiotika

NICHT in diese Liste aufgenommen sind: antiviral wirkende Substanzen, Stoffe gegen Infektionen mit Protozoen und Anthelminthika sowie gegen Tuberkulose wirksame Substanzen und Arzneimittel, die so gut wie ausschließlich im rein stationären Setting Anwendung finden. Aufgenommen sind Antimykotika.

Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
Aminoglykosid-AB	nephro- & ototoxische Substanzen – keine Kombination mit renal belastenden Substanzen (Schleifendiuretika!), s. dort ototoxisch, nephrotoxisch Resorption über verletzte Haut und Schleimhaut kann auch bei lokaler Anwendung relevant sein
Azol-Antimykotika	sind CYP3A4-Inhibitoren nicht gemeinsam mit QT-verlängernden Substanzen, die Cytochromsubstrate sind (z.B. Cisaprid) anwenden Voriconazol: Sehstörungen Resorption von p.o. Itraconazol ↓ durch Erhöhung des Magen-pHs (PPI, Antazida)
Carbapeneme	ZNS-Nebenwirkungen: Krampfanfälle (NICHT Meropenem)
Cephalosporine	bei Nierenfunktionsstörungen Dosis substanzabhängig adaptieren allergische Reaktionen
Chinolone	gleichzeitige Aufnahme mit Kalzium, Magnesium, Eisen führt zur Resorptionsverschlechterung bei peroraler Therapie eventuell erhöhen NSAR das Risiko für ZNS-UAW von Chinolonen Ciprofloxacin ist ein CYP1A2-Inhibitor phototoxische Reaktionen QT-Verlängerungen ZNS-UAW (v.a. beim älteren Patienten) – Krampfschwelle erniedrigt
Clindamycin	UAW: v.a. gastrointestinal
Fusidinsäure	Leberfunktionsparameter ↑ gleichzeitige Gabe von Statinen ist kontraindiziert
Linezolid	über unspezifische MAO-Hemmung, Serotonin-Syndrom in Kombination mit SSRI, Tramadol u.Ä.
Makrolid-AB	cave: QT-Verlängerung sind CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin > Clarithromycin > Josamycin, Roxithromycin > Azithromycin > Spiramycin), daher z.B. UAW der Statine bei gemeinsamer Gabe ↑



## Antibiotika

Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
Metronidazol	verursacht Alkoholunverträglichkeit Abbau von Phenytoin gehemmt Lithium-Spiegel ↑ gastrointestinale Beschwerden, Geschmacksstörungen
Nitrofurantoin	neurotoxische Nebenwirkungen, pulmonale Reaktionen (diffuse interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose) bei Langzeittherapie
Penicilline (mit und ohne Betalactamase-Inhibitoren)	Allopurinol erhöht Häufigkeit von Hautreaktionen nach Gabe von Aminopenicillin-Derivaten allergische Reaktionen cave: Na-/K- als Gegenion u.U. auch in größeren Mengen → Störungen des Elektrolythaushalts möglich
Sulfonamide (sowie Sulfonamide in Kombination mit Diaminopyridinen)	durch Antazida und Eisen verminderte Resorption Trimethoprim = CYP2C8-Inhibitor Sulfamethoxazol = CYP2C9-Inhibitor allergische Reaktionen relativ häufig (v.a. bei lokaler Anwendung) nicht gemeinsam mit anderen blutbildschädigenden Substanzen verabreichen (s. dort)
Tetrazykline	gleichzeitige Aufnahme mit Kalzium, Magnesium, Eisen führt zur Resorptionsverschlechterung bei peroraler Therapie Photodermatosen cave: Doxycyclin parenteral kann Magnesium enthalten

Bei geriatrischen Patienten ist bei Infektionen mit einer abgeschwächten Fieberreaktion (schlechte Immunantwort sowie ungünstige Prognose durch Malnutrition) zu rechnen. Die immunmodulatorischen Effekte von Begleitmedikamenten (NSAR, DMARD, Kortikosteroide) sowie das andere Erregerspektrum (Heim-, Krankenhausaufenthalte) sind zu beachten. Cave: Clostridium-difficile-assoziierte Colitiden durch Antibiotikagabe

- **Tipp:** Bei gleichzeitiger Gabe von herzwirksamen Glykosiden und Antibiotika auf Überdosierungssymptome achten und die Dosis der HWG nach Bedarf anpassen. Nach Absetzen des Antibiotikums Plasmakonzentration des HWG überwachen und Dosis nach Bedarf anpassen.
- Interaktion von Antibiotika mit OAK: s. dort

## Ausgewählte Substanzgruppen

### ► Immunsuppressiva

Bei Immunsuppression ist auf eine optimale Therapie von Begleiterkrankungen zu achten: Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus oder Arteriosklerose können sich direkt auf die Transplantatfunktion auswirken. Eine zentrale Bedeutung kommt auch der Compliance der Patienten und somit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme zu. Feste Einnahmezeiten sind vorteilhaft und eine Einmalapplikation ist besonders bei Älteren zu bevorzugen.

	Kontraindikationen	Interaktionen
Cyclosporin A	Infektionen, schwere, nicht einstellbare arterielle Hypertonie, schwere Formen von Psoriasis, Patienten mit vorheriger Methotrexat-Therapie	Grapefruitsaft, ACE-Hemmer, Allopurinol, Amiodaron, Ezetimibe, Digitalispräparate, Colchizin, Methotrexat, SSRI, Orlistat, Metoclopramid, Antimykotika, Kalzium-Antagonisten, div. Antibiotika, Sulfonylharnstoffe, Warfarin, Phenytoin Carbamazepin, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren
Tacrolimus Einnahme: nüchtern oder 1 h vor bzw. 2 h nach dem Essen, morgens und abends; genaues 12-h- Intervall fest- legen	Vorsicht bei Allergien auf Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin)	Abbau durch CYP3A4, Antimykotika, Ciclosporin, HIV-Protease-Hemmer, Kalziumantagonisten, Omeprazol, Cimetidin, Lansoprazol, Phenytoin, Phenobarbital, Magnesium-Aluminium-Hydroxid
Azathioprin	schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung, Schädigung des Knochenmarks mit Beeinträchtigung des Blutbildes	Allopurinol, ACE-Hemmer, Zytostatika, Mesalazin, Sulfasalazin (Knochenmarkschädigung), Warfarin
Mycophenol- säure		Aciclovir, Ganciclovir, Magnesium-Aluminium-haltige Arzneimittel, Colestyramin, Kombination mit Azathioprin (nicht empfohlen, keine Studien), Tacrolimus, Ciclosporin
Mycophenolat- mofetil	Magengeschwüre, Magen-Darm-Probleme	Aciclovir, Ganciclovir, Magnesium-Aluminium-haltige Arzneimittel, Colestyramin, Rifampicin, Sirolimus, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Norfloxacin, Metronidazol, Ciprofloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure, Tacrolimus

## Immunsuppressiva

Generell empfiehlt sich keine gleichzeitige Anwendung mit Lebendimpfstoffen, auch die Wirkung von Totimpfstoffen kann unter einer immunsuppressiven Therapie an Wirksamkeit verlieren. Die Liste der möglichen Nebenwirkungen kann hier nicht umfassend dargestellt werden, es werden lediglich die wichtigsten aufgezählt.

Nebenwirkungen	Vorgehen bei Niereninsuffizienz
in den ersten Wochen erhöhter Serumspiegel von Kreatinin und Harnstoff, unter Langzeittherapie Nierenschädigung, Blutdruckerhöhung, Zahnfleischwucherung, Haarwuchs, Erhöhung der Blutfette	$Q_0=1$ bei Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels um $\geq 30\%$ (auch im Normbereich!) Dosis um 25–50 % reduzieren, bei $\geq 50\%$ Anstieg um 50 % reduzieren
Verschlechterung der Nierenfunktion, Tremor, Bewegungsstörungen, Sensibilitätsstörungen; Erhöhung von Blutzuckerspiegel, Kaliumspiegel, Harnstoff; Diabetes mellitus, Elektrolytverluste (z.B. Magnesium)	$Q_0=1$
Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Gallenwegsstauung, Cholestase	$Q_0=1$
Blutbildveränderungen, (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie), Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Husten, Tachykardie, Diabetes mellitus	$Q_0 \geq 0,7$ Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 25 ml/min) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zu vermeiden.
Blutbildveränderungen (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie), Husten, Herzrhythmusstörungen	Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 25 ml/min) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zu vermeiden.

## Ausgewählte Substanzgruppen

	Kontraindikationen	Interaktionen
Everolimus	Leberinsuffizienz (Dosisreduktion)	Metabolismus über CYP3A4, 2D6 und P-Glykoprotein: Ketoconazol, Erythromycin, Imatinib, Verapamil, Rifampicin
Sirolimus	schwere Leberfunktionsstörung (Dosisreduktion)	Metabolismus über CYP3A4 und P-Glykoprotein: Kalziumkanalblocker, Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin
Kortikosteroide	akute Virusinfektionen, chronisch-aktive Hepatitis B Abstand bei Schutzimpfungen!	NSAR, Anticholinergika, Herzglykoside, ACE-Hemmer, Ciclosporin, Rifampicin, orale Antidiabetika und Insulin, Kumarine, Saluretika
Abatacept	schwere und unkontrollierte Infektionen (Sepsis, opportunistische Infektionen)	Kombination mit TNF-Antagonisten, Vorsicht: andere Immunsuppressiva
Belatacept	Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus sind oder deren Serostatus unbekannt ist	
TNF-alpha-Blocker (Infliximab, Adalimumab, Golimumab)	Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis, Abszesse und opportunistische Infektionen; mäßiggradige oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)	Bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat oder sonstigen Immunmodulatoren wird die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduziert mit Anstieg der Plasmakonzentrationen von Infliximab.

Die **extrarenale Dosisfraktion ( $Q_e$ )** ist eine Kennzahl für den nicht durch die Nieren ausgeschiedenen Arzneistoffanteil.  $1-Q_e$  beschreibt den Anteil der Nieren an der totalen Arzneimittel-Clearance bei normaler Nierenfunktion (= renale Eliminationsfraktion).

## Immunsuppressiva

Nebenwirkungen	Vorgehen bei Niereninsuffizienz
Harnwegsinfekte – Pyelonephritis; Nephrotoxizität von Ciclosporin A kann verstärkt werden, tubuläre Nekrose, Perikarderguss, Ödeme, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie	Q <sub>0</sub> =1 Vermutlich wird Everolimus nicht in klinisch relevantem Ausmaß dialysiert. Dennoch vorsichtshalber nach der Dialyse verabreichen!
Lymphozele, Tachykardie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypercholesterinämie, Arthralgie, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Ödeme, K <sup>+</sup> -Erniedrigung, Anstieg des Serumkreatinins, Proteinurie	Q <sub>0</sub> =1
Muskelschwund, Osteoporose, grüner und grauer Star, Verdünnung der Haut, Depression, Stammfettsucht, Wassereinlagerung, Bluthochdruck	
Infektionen der Atemwege, Blutbild (Leukopenie), Hypertonie, Konjunktivitis	
ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil: Harnwegsinfekt, Atemwegsinfektion, Blutbild (Leukopenie, Anämie, Elektrolytentgleisungen, ...)	Bei Patienten mit Nierenschäden oder unter Dialyse ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.
Übelkeit, Diarrhoe; Serumkrankheit, (opportunistische) Infektionen; demyelinisierende Erkrankungen; Reaktivierung einer Tuberkulose; Exazerbation von Herzinsuffizienz und Psoriasis; Lymphome; ...	Untersuchungen an Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen wurden nicht durchgeführt.

## Ausgewählte Substanzgruppen

### ► Virustatika und HIV-Therapeutika

#### 1. Herpes-simplex-Infektion, Varicella-Infektion, Zoster-Infektion

	Kontraindikationen	Interaktionen
Aciclovir, Valaciclovir	Überempfindlichkeit	Probenecid verlängert HWZ
Famciclovir	Überempfindlichkeit	Raloxifen (Enzyminhibitor) Probenecid, Penicillin, NSAR Erhöhung des Plasmaspiegels
Brivudin	immunsupprimierte Patienten, Patienten unter Chemotherapie	Fluorouracil, Tegafur, Floxuridin, Capecitabin, dopaminerge Arzneimittel (Chorea)

#### 2. Cytomegalie-Virus-Infektion

	Kontraindikationen	Interaktionen
Ganciclovir	Neutropenie ( $< 500/\mu\text{l}$ ), Thrombozytopenie	Kombination mit zytotoxischen und nephrotoxischen Medikamenten, Imipenem-Cilastatin (Anfälle), Probenecid (HWZ $\uparrow$ )

## Virustatika und HIV-Therapeutika

Pharmakokinetik	Vorsichtsmaßnahmen, UAW
$Q_0 = 0,25$ dialysierbar	nephrotoxisch, kann ein akutes Nierenversagen verursachen (i.d.R. reversibel), intratubuläre Kristallbildung in der Niere und Hämaturie (Aciclovir); erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen bei Niereninsuffizienz
$Q_0 = 0,14$ dialysierbar durch Hämodialyse	Kopfschmerzen, Übelkeit, Verwirrtheit (v.a. bei älteren Patienten), Schwindel
$Q_0 = 0,99$ (keine Dosisanpassung bei NI) teilweise dialysierbar	Transaminasenerhöhung, Erhöhung des Serumkreatinins, Blutbildveränderungen (reversibel); Vorsicht bei Hepatitis

Pharmakokinetik	Vorsichtsmaßnahmen, UAW
$Q_0 = 0,05$ Bei Hämodialyse ist die HWZ um ca. 30 h verlängert.	reversible Neutropenie, Thrombozytopenie, Kontrolle von Nierenfunktion und Leukozytenzahl (in den ersten 14 Tagen); Fieber, Sepsis; Ödeme; ausreichende Hydrierung erforderlich; hohe Toxizität, potenziell karzinogen

## Ausgewählte Substanzgruppen

### 3. HIV-Infektion

	Kontraindikationen	Interaktionen
Azidothymidin = Zidovudin	Neutropenie ( $<750/\text{mm}^3$ )	Ganciclovir, Paracetamol, Amphotericin B, Zytostatika, Cotrimoxazol, ASS, Clofibrat, Indomethacin, Oxazepam, Cimetidin, Interferon alpha, Probenecid, Rifampicin
Didanosin	akute Pankreatitis	Tenofovir, Allopurinol, Ribavirin, Ganciclovir; AM, die eine periphere Neuropathie oder Pankreatitis auslösen können
Lamivudin	Überempfindlichkeit	Trimethoprim, Ganciclovir i.v., Cladribin, Foscarnet
Abacavir	schwere Leber- schäden	Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin
Indinavir	Überempfindlichkeit	Phenobarbital, Phenytoin, Dexamethason, Carbamazepin, Nevirapin, Grapefruitsaft, Keoconazol, Astemizol, Cisaprid, Triazolam, Midazolam
Nevirapin	schwere Störungen von Leber- oder Nierenfunktion	Ketoconazol, Cimetidin, Makrolide, Rifampicin, orale Kontrazeptiva
Efavirenz	schwere Leber- insuffizienz	Saquinavir, Indinavir, Amprenavir, Clarithromycin, Ritonavir, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam

### 4. Influenza A, B

	Kontraindikationen	Interaktionen
Zanamivir	Vorsicht bei Asthma oder schwerer COPD	
Oseltamivir		Vorsicht bei Methotrexat, Phenylbutazon



## Virustatika und HIV-Therapeutika

Pharmakokinetik	Vorsichtsmaßnahmen, UAW
$Q_0 = 0,85$ keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	regelmäßige Blutbildkontrollen (Anämie, Neutropenie) während der ersten 3 Therapiemonate alle 2 Wochen, danach monatlich
$Q_0 = 0,5$ Dosisanpassung ab einer Cr-Clearance < 60ml/min	Pankreatitis in der Anamnese, Kontrolle von Serumamylase, Blutbild, Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Harnsäure Neuropathie, Osteonekrose
$Q_0 = 0,03$ Dosisanpassung ab einer Cr-Clearance < 50 ml/min	Gastrointestinal-Trakt, Husten, Blutbild
$Q_0 = 0,95$ keine Anpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	Kreatininanstieg, Nierenversagen in den ersten 2 Monaten 2-wöchige Kontrolle
$Q_0 = 0,83$ keine Anpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	Einnahme nüchtern oder mit fettfreier Mahlzeit, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (2–3l/d) wichtig! Hämaturie, Proteinurie, Kristallurie, Nephrolithiasis, Dysurie
$Q_0 = 0,95$ Keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	intensive Patientenüberwachung (wegen lebensbedrohlicher hepatischer Reaktionen), Kontrollen von Leber, Blutbild
$Q_0 \geq 0,9$ Keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	Einnahme vor dem Schlafengehen, Kontrolle von Leberenzymen und Serumlipiden

Pharmakokinetik	Vorsichtsmaßnahmen, UAW
$Q_0 = 0,1$ auch nach mehrmaliger inhalativer Gabe keine Dosisanpassung	vasovagale Reaktionen, Bronchospasmen, Anaphylaxie, ZNS (Konvulsionen)
$Q_0 = 0,01$ Dosisanpassung Cr-Clearance < 60 ml/min	anaphylaktische Reaktionen, Lebererkrankungen, angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, gastrointestinale Blutungen, Agitation, Delir und neuropsychiatrische Erkrankungen

## Ausgewählte Substanzgruppen

### 5. Hepatitis B, C (chronisch)

	Kontraindikationen	Interaktionen
Interferon-alpha-2a	Herzerkrankungen, Nieren-Leberinsuffizienz, Epilepsie, Funktionsstörungen des Knochenmarks, Patienten mit Organtransplantaten sollten wegen dem erhöhten Abstoßungsrisiko nicht behandelt werden	Theophyllin, ZNS-aktive Substanzen
Interferon-alpha-2b	Herzerkrankungen, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörung, Epilepsie, schwere psychische Störungen, Immunsuppression nach Transplantation	Betäubungsmittel, Schlafmittel, Sedativa, Telbivudin, Chemotherapeutika WW noch nicht vollständig evaluiert
Ribavirin	schwere Herzerkrankungen, Hämoglobinopathien, schwere Leberschäden	Zidovudin, Didanosin, Azathioprim Vorsicht: Abacavir
Sofosbuvir (Kombinationspräparat mit Ledipasvir)	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff	Substrat des P-Glykoproteins!
Ledipasvir		kontraindiziert: Rosuvastatin und Johanniskraut Substrat des P-Glykoproteins!
Simeprevir	Überempfindlichkeit; Kombination mit mäßigen bis starken CYP3A-Induktoren	Substrat von CYP3A
Daclatasvir	Überempfindlichkeit; Kombination mit mäßigen bis starken CYP3A-Induktoren	Substrat von CYP3A und P-Glykoprotein
Dasabuvir Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir (nur in Kombination)	Überempfindlichkeit; schwere Leberschäden	Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder CYP3A/2C8-Induktoren nicht empfohlen

Die **extrarenale Dosisfraktion (Q<sub>e</sub>)** ist eine Kennzahl für den nicht durch die Nieren ausgeschiedenen Arzneistoffanteil.  $1-Q_e$  beschreibt den Anteil der Nieren an der totalen Arzneimittel-Clearance bei normaler Nierenfunktion (= renale Eliminationsfraktion).

## Virustatika und HIV-Therapeutika

Pharmakokinetik	Vorsichtsmaßnahmen, UAW
$Q_0 = 0,5$ Dosisanpassung nach Nierenfunktion, ab Cr-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert	Vorsicht bei Diabetes, Gerinnungsstörungen, Varicellen Kontrollen: Blutbild, Neurologie, Leber, Niere, Herz, Blutzucker, Harnsäure, Kalzium ausreichend Flüssigkeit zuführen, auf Psychosen achten (erhöhte Suizidalität)
$Q_0 = 0,5$ Dosisanpassung Niere, ab Cr-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert	Bei Dialysepatienten ist die Eliminations-HWZ bei subkutaner Applikation von 5,3 auf 9,6 h verlängert. Fieber, Myalgie, ZNS, Niere, Herz, Lungenfiltrate
$Q_0 = 0,25$ bei einer Cr-Clearance < 50 ml/min Gegenanzeige	erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, Pharyngitis, Neoplasien, Blutbild
leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung keine Daten für GFR < 30 ml/min	Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit
leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung keine Daten für GFR < 30ml/min	Kopfschmerzen und Erschöpfung
keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	Hautausschlag, Juckreiz, Übelkeit, Photosensibilisierung
	Kopfschmerzen, Übelkeit und Erschöpfung
leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung	Insomnie, Nausea, Pruritus, Asthenie, Fatigue

## Ausgewählte Substanzgruppen

Aufgrund der hohen Anzahl von Interaktionsmöglichkeiten von anti-retroviralen Substanzen, der oftmals hohen Zahl von Begleitmedikamenten (Antikonvulsiva, Antidepressiva, vasoaktive Substanzen, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antiinfektiva, Antikonzeptiva, Statine, topische oder systemische Steroide), Nahrungsergänzungsmitteln, alternativen Therapien vor dem Hintergrund genetischer Polymorphismen ist eine Vorhersage von Interaktionen oft schwer möglich. Daher sind Medikamentenspiegelmessungen (TDM) zu empfehlen. Auf spezifische Erreger ausgelegte Virustatika sind allgemein besser verträglich, während breit anwendbare Mittel meist auch mehr Nebenwirkungen verursachen. Da die meisten Wirkstoffe über die Leber metabolisiert werden, sind Patienten mit Lebererkrankungen größeren Risiken ausgesetzt.

Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind besonders zu beachten.

Auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde in einer auf die Betreuung geriatrischer Patienten ausgerichteten Broschüre bewusst verzichtet.

Internetbasierte Interaktionsdatenbanken bieten Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotenzials:

[www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

## Anfallprovozierende Medikamente

Entscheidend für die Auslösung epileptischer Anfälle ist die individuelle Krampfschwelle beziehungsweise Disposition. Wird durch bestimmte Umstände ein epileptischer Anfall ausgelöst, spricht man von einem provozierten Anfall oder Gelegenheitsanfall. Neben Infekten, Alkohol oder Schlafentzug können auch Medikamente einen epileptischen Anfall provozieren.

Folgende Substanzen wurden mit dem Auslösen epileptischer Anfälle in Beziehung gebracht:

<b>Analgetika</b>	Opiate, Mefenaminsäure, Tramadol, Indometacin, Ketamin, Lidocain und andere Lokalanästhetika
<b>Antiarrhythmika</b>	Ajmalin, Lidocain
<b>Antibiotika</b>	Penicilline können – wie die meisten Betalactam-Antibiotika – vor allem in hohen Dosen bei einer intravenösen Verabreichung durch eine ungewollte Senkung der Krampfschwelle zentralnervöse Erregungszustände und Muskelzuckungen (Myoklonien) bis hin zu Krämpfen auslösen.
	Chinolone (Gyrasehemmer), die eine Anwendungsbeschränkung für Epilepsiepatienten aufweisen, können in Einzelfällen zerebrale Krampfanfälle hervorrufen.
	Imipenem/Cilastatin wurde bei Niereninsuffizienz und ZNS-Erkrankungen mit dem Auftreten von Krampfanfällen in Beziehung gebracht.
	Weitere Antibiotika, die potenziell anfallauslösend wirken können: Metronidazol, Isoniazid, Cycloserin
<b>Antidepressiva</b>	Alle Substanzen mit dopaminerg oder serotonerg Aktivität haben möglicherweise einen geringen Anfall präzipitierenden Effekt: Trizyklika, SSRI, MAO-Hemmer, Trazodon
<b>Antipsychotika</b>	Haloperidol, Clozapin, Flupentixol
<b>Tumortheraeutika</b>	Chlorambucil, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, Busulfan, Cisplatin
<b>andere Substanzen</b>	Allopurinol, Antihistaminika, Anticholinergika (Atropin, Biperiden), Baclofen, Cyclosporin A, Ergotamin, Lithium, Nicergolin, Triptane, Steroide, Amphetamin, Domperidon, Ephedrin, Terbutalin, Theophyllin

## A

Bei Vorliegen einer Epilepsie muss daher bei dem Einsatz dieser Medikamente das Risiko einer Anfall-Provokation in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden. Oft ist es möglich, ähnlich wirksame Medikamente ohne ein Risiko der Senkung der Krampfschwelle zu wählen.

Daneben ist zu beachten, dass Interaktionen die Wirksamkeit von Antikonvulsiva (AED) beeinflussen können und somit zur Anfall-Provokation beitragen.

**Die Tabelle gibt einen Überblick über relevante Interaktionen von AED:**

Substanz	Spiegel vermindert (↓) oder erhöht (↑) in Kombination mit:
Phenytoin	(↓) Johanniskraut, Alkohol – chronisch, Sucralfat, Folat, Theophyllin, Fluorchinolone, Rifampicin, Vigabatrin (↑) Alkohol – akut, Salicylate, Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Sulfonamide, Amphotericin B, Azol-Antimykotika, Felbamat, Diazepam, Trazodon, Östrogene, Amiodaron, Dicumarol, Diltiazem, Nifedipin, Ticlopidin, Omeprazol, Cimetidin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin (↓/↑) Carbamazepin, Valproat
Carbamazepin	(↓) CYP3A4-Induktoren (!!), z.B. Phenobarbital, Primidon, Theophyllin, Rifampicin, Doxorubicin, Johanniskraut, Felbamat, Isotretinoin (↑) CYP3A4-Inhibitoren (!!), z.B. Amiodaron, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Itraconazol, Norfloxacin, Verapamil, Eslicarbazepin Grapefruit (↓/↑) Phenytoin, Valproat
Eslicarbazepin	(↓) Phenytoin, Carbamazepin, Valproat
Oxcarbazepin	(↓) Carbamazepin, Phenytoin
Valproat	(↓) Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Carbapeneme (!!), Rifampicin, Cholestyramin (↑) Felbamat, Cimetidin, Erythromycin, ASS (↓/↑) Fluoxetin
Lamotrigin	(↓) Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenytoin, Primidon, Paracetamol, Östrogene, Rifampicin, Ritonavir (↑) Valproat (!!)
Levetiracetam	keine relevanten Wechselwirkungen bekannt <b>Tipp:</b> Macrogol kann die Resorption vermindern, daher sollte Macrogol nicht 1 h vor oder nach der Einnahme von Levetiracetam verabreicht werden.

Substanz	Spiegel vermindert (↓) oder erhöht (↑) in Kombination mit:
Gabapentin	(↓) Antazida (2 h Abstand einhalten) (↑) Morphin
Pregabalin	keine relevanten Wechselwirkungen bekannt
Lacosamid	(↓) Rifampicin, Carbamazepin, Barbiturate, Hydantoin, Johanniskraut (↑) Azol-Antimykotika, Ritonavir, Clarithromycin
Topiramaten	(↓) Johanniskraut, Phenytoin, Carbamazepin (↑) Hydrochlorothiazid, Propranolol, Diltiazem
Zonisamid	(↓) CYP3A4-Induktoren, z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin
Perampanel	(↓) CYP3A4-Induktoren, z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rifampicin (↑) Ketoconazol
Retigabin	(↓) Carbamazepin, Phenytoin
Brivaracetam	Interaktionspotenzial gering möglicherweise (↑) Plasmaspiegel in Kombination mit starken CYP2C19-Hemmern (Fluconazol, Fluvoxamin) ohne klinische Relevanz (↓) Rifampicin (Dosisanpassung erwägen), Johanniskraut (↓) Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital (Dosisanpassung nicht erforderlich)

## B

**Bewegungsstörungen – medikamenteninduziert****(Antipsychotika-induziertes) Parkinson-Syndrom**

Auftreten innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung bzw. nach Dosisreduktion eines Medikaments zur Behandlung extrapyramidaler Symptome

**Malignes neuroleptisches Syndrom**

- Meist nach Dopamin-Antagonisten-Gabe in den der Symptomausprägung vorangegangenen 72 Stunden, immer jedoch innerhalb von 30 Tagen nach Medikationsbeginn (Inzidenzrate von 0,01 % bis 0,02 %)
- Risikofaktoren: Unruhe, Erschöpfung, Dehydratation und Eisenmangel, erhöhte Vulnerabilität bei einzelnen Personen
- Höheres Risiko bei hochpotenten im Vergleich zu niedrigpotenten oder neueren atypischen Antipsychotika sowie allgemein bei parenteralen Anwendungsformen, raschem Aufsitrieren und hohen Gesamtdosen
- DD Serotonin-Syndrom – siehe Kapitel „Verwirrtheitszustand“

**Akute Dystonie bzw. akute Akathisie**

Innerhalb weniger Tage nach Beginn oder Dosiserhöhung einer Medikation (wie z.B. eines Antipsychotikums) oder nach Dosisreduktion eines Medikaments zur Behandlung extrapyramidaler Symptome

**Tardive Dyskinesie**

Antipsychotische Medikation mindestens einige Monate lang eingenommen, bei älteren Menschen auch nach kürzerer Medikationsdauer (vgl. Dyskinesie bei Absetzen von Antipsychotika: zeitlich begrenzt, 4–8 Wochen)

**Tardive Dystonie bzw. tardive Akathisie**

Spätes Auftreten und potenzielle Persistenz über Monate und Jahre sogar nach Absetzen oder Dosisreduktion einer antipsychotischen Medikation

**Haltetremor**

z.B. durch Lithium, Antidepressiva, Valproinsäure; ähnelt jenem bei Ängstlichkeit oder Koffein- und Stimulanzienzufuhr



## Blutbildveränderungen

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ACE-Hemmer	↑ Knochenmarkstoxizität in Kombination mit Allopurinol, Kortikoiden, Immunsuppressiva Eosinophilie (< 1 %), Thrombopenie (< 1 %), Pancytopenie (< 1 %)
	Amiodaron	hämolytische und aplatische Anämien
	Aliskiren	Anämie
!	Allopurinol	↑ Knochenmarkstoxizität in Kombination mit Zytostatika, ACE-Hemmern, HCT Leukopenie, -zytose, Granulopenie, -zytose, Eosinophilie, aplastische Anämie
!	Angiotensin-II-Antagonisten	Granulozytopenie (< 10 %), Anämie (< 1 %), Leukopenie (< 1 %), Thrombopenie (< 1 %)
!	atypische Antipsychotika	Störungen der Hämatopoese, Eosinophilie, Leukopenie unter Clozapin
	Azol-Antimykotika	↑ Toxizität von Tacrolimus hämolytische Anämie, Thrombopenie, -zytose, Leukozytopenie
	Butyrophenone (Haloperidol, Melperon)	Störungen der Hämatopoese, Eosinophilie
!	Carbamazepin	↑ Knochenmarkstoxizität in Kombination mit Clozapin Leukoytose, -penie, Agranulozytose, Thrombopenie, Eosinophilie aplastische, hämolytische und megaloblastische Anämien
	Carbapeneme	Pancytopenie
	Chinolone	Leuko-, Neutropenie (< 1 %), Thrombopenie (< 1 %), Eosinophilie (< 1 %)
	Clopidogrel	aplastische und hypochrome Anämie (< 1 %), Thrombopenie (< 1 %)
	Dabigatran	Anämie, Thrombozytopenie (< 1 %)
	Glitazone	Anämie, gering ausgeprägt (Hämodilutionseffekt)
	Heparin, NMH	Thrombopenie (< 1 %)
	H2-Blocker (Ranitidin, Cimetidin)	↑ Toxizität von Cimetidin in Kombination mit Carbamazepin, Phenytoin, Glibenclamid, Tacrolimus Leukopenie, Thrombopenie, aplastische und immunhämolytische Anämien

## B

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Interferon	Thrombopenie (50 %)
	Kortikosteroide, systemisch	↑ Knochenmarkstoxizität in Kombination mit ACE-Hemmern Leukozytose
	Lamotrigin	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombo- zytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose
!	Metamizol	↑ Knochenmarkstoxizität von Clozapin Leukopenie, Agranulozytose, Thrombopenie
!	Methotrexat	↑ Myelotoxizität in Kombination mit Sulfona- miden, Cotrimoxazol, NSAR, Penicillin, Leflunomid Leuko- und Thrombopenie
!	NSAR	Blutbildungsstörungen, Thrombopenie cave: Blutungsanämie
	Phenothiazine	Störungen der Hämatopoese, Eosinophilie
	Phenytoin	↓ Wirkung von Folsäure Panzytopenie, megalozytäre Anämie
	Propafenon	Leukopenie (< 1), Granulozytopenie (< 1), Thrombopenie (< 1)
!	Protonenpumpen- blocker	↓ Resorption von Vitamin B12 Thrombopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, megaloblastäre Anämie
	Rivaroxaban	Anämie (< 1 %), Thrombozythämie (< 1 %)
	Sildenafil	Anämie
!	Sulfonamide	aplastische als auch hämolytische Anämie, Leuko- und Thombopenie, Eosinophilie
!	Sulfonylharnstoffe	Pancytopenie, Agranulozytose hämolytische Anämie
	Sulfasalazin, Mesalzin, Olsalazin	↑ Knochenmarkstoxizität von Azothioprin, MTX aplastische Anämie, hämolytische Anämie, megaloblastische Anämie, Leukopenie, Makrozytose, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Retikulozytose
!	Tamoxifen	Pancytopenie
	Thiamazol, Carbimazol	Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische und aplastische Anämie

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Thioxanthene (Flupentixol, Chlorprothixen, Zuclopenthixol)	Störungen der Hämatopoese, Eosinophilie
	Valproinsäure	↑ Toxizität von Phenytoin, Carbamazepin Pancytopenie
	Virustatika	Pancytopenie

Neben den hier gelisteten Substanzen führen andere antineoplastische Chemotherapeutika, Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Pimecrolimus, Ciclosporin) sowie DMARDs (z.B. Leflumid, Chloroquin) zu Veränderungen des Blutbildes.

**Hinweis:** Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von < 0,1 % wurden nicht aufgeführt. Angaben über die Häufigkeiten wurden, soweit bekannt, angegeben.

## B

**Bradykardisierende Medikamente**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Amiodaron	Wirkungsverstärkung mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp, Betablockern, Nitraten, Digitalis CYP450: multiple Inhibitionen cave: Enorm lange Halbwertszeit, Interaktionen auch lange nach Absetzen möglich!
	Amisulpirid	
	Benzodiazepine	
!	Betablocker	assoziiert mit AV-Block
	Chinidin	
!	Cholinesterasehemmer	
!	Digitalisglykoside	cave: Rechtsherzinsuffizienz, assoziiert mit AV-Block, Spiegelkontrollen
	Dronedaron	
	Dorzolamid	Augentropfen, First-Pass-Effekt fällt weg
	Ergotpräparate	
	Fentanyl	cave: protrahierte Wirkung, auch nach Entfernen des TTS
	Gilurytmal	
	Iopamidol	
	Ivabradin	
!	Kalziumkanalblocker	cave: Kombination Betablocker und Verapamil
	Lidocain, Mepivacain	
	Moxonidin	
	Antipsychotika	Wirkungsverstärkung in Kombination mit Benzodiazepinen
	Nitrate	
	Pilocarpin	Augentropfen, First-Pass-Effekt fällt weg
	Propafenon	Wirkungsverstärkung in Kombination mit Betablockern, Kalziumantagonisten
	Timolol	Augentropfen, First-Pass-Effekt fällt weg

**Tipp:** Elektrolytstörungen durch Begleitmedikamente sind reversible Ursachen von Bradykardien.

## Depression/Manie – medikamenteninduziert (SIMD – Substance-Induced Mood Disorders)

### WICHTIG:

- Zeitlicher Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme (1 Monat), Intoxikation bzw. Absetzen des Medikamentes, Verschwinden der Symptome nach Absetzen innerhalb von Tagen/Wochen!
- Tritt eher auf bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für Depression, Dysthymie oder bipolarer Störung (persönliche Vorgeschichte bzw. Familienanamnese!!). Cave: Vermutete UAW darf allerdings nicht besser durch eigenständige Störung erklärbar sein und nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auftreten.
- Alter selbst kein eigener Risikofaktor, jedoch Anzahl der Medikamente!

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Antidepressiva	Manie in 20–40 % der bipolaren Patienten (Evidenz für Zusammenhang)
!	Antiepileptika	erhöhte Suizidgefahr, v.a. bei Vorgeschichte mit Depression (Levetiracetam) (Evidenz für Zusammenhang)
	Betablocker	Depression, nur für Propanolol, Sotalol (insgesamt widersprüchlicher Zusammenhang)
!	Digitalis/Digoxin	Depression (Evidenz für Zusammenhang)
	Finasterid	Depression
	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-a)	Depression
!	Interferon (IFN)-alpha	IFN-alpha n1 → höchste Inzidenz, IFN-alpha n3 → niedrigste Inzidenz IFN-alpha 2b → schwerste Depressionen + höchste Rate an Suizidgedanken IFN-beta (1a and 1b) → KEINE Assoziation! hohes Risiko: Hepatitis C + Vorgeschichte mit psychiatr. Erkrankung bzw. bei Kombinationstherapie mit Ribavirin! (Evidenz für Zusammenhang)
	Interleukin-2	Depression, allein oder in Kombi mit IFN-alpha 2b

## D

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Kortikosteroide	Kurzzeitbehandlung: v.a. Euphorie und Hypomanie Langzeitbehandlung: v.a. Depression UAW-Risiko steigt mit Dosis, aber kein Zusammenhang zw. Dosis und zeitl. Beginn/Dauer bzw. Schwere (insgesamt Evidenz für Zusammenhang)
	Mefloquin	Depression
	Sedativa, Hypnotika	Depression, Benzodiazepinentzugssyndrom

## Absetz-Syndrom bei Antidepressiva

### WICHTIG:

- Auftreten nach abrupter Unterbrechung (oder deutlicher Dosisreduktion) einer antidepressiven Medikation, die mindestens einen Monat lang durchgeführt wurde.
- Absetzsymptome können bei allen Antidepressiva-Klassen auftreten, größtes Risiko besteht bei kurzwirksamen Medikamenten, deren Einnahme abrupt unterbrochen wurde.
- Prävalenz variiert in Zusammenhang mit Dosis vor dem Absetzen, der Halbwertszeit und dem Rezeptorbindungsprofil der Medikation – am häufigsten assoziierte Substanz ist Paroxetin!!
- Symptome beginnen in der Regel innerhalb von 2 bis 4 Tagen. (Häufig berichtete sensorische und somatische Symptome sind Lichtblitze, „elektrische Schläge“, Übelkeit und eine Hyperreagibilität auf Geräusche oder Lichter sowie auch unspezifische Angst und Furcht.)

**Diarrhoe**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Acarbose	Laxanzien ↑
	Aliskiren	
	Antazida	
	Antibiotika	am häufigsten Makrolide, Penicillin, Cephalosporine
	Carbamazepin	
	Clopidogrel	
	Eisenpräparate	NSAR ↑ (GI-Beschwerden)
	Eplerenon	
	Fibrate	
	GLP-1 Analoga	
	Immunsuppressiva	
	Johanniskraut	auch Obstipation möglich
	Kalziumkanalblocker	
	Lactose/Lactulose (auch als Hilfsstoff)	
	Laxanzien	Acarbose ↑
	Lithium	
	Magnesiumsalze	
	Metformin	
	Methotrexat	
	Metoclopramid	
	Misoprostol	auch Kombinationspräparat mit Diclofenac (Arthrotec®)
	Nucleosidanaloga (Aciclovir)	
	SSRI bzw. SNRI	auch Obstipation möglich
	Statine	
	Theophyllin	
	Thyroxin	
	Tumortheraeutika/ Antineoplastika	
	Valproinsäure	
	Vitamin-K-Antagonisten	

## E

**Exsikkose**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	atypische Antipsychotika	Mechanismus: Auslösung eines Diabetes insipidus Störung im ADH-System
!	delirogene/sedierende Medikamente	indirekte Wirkung durch vermindertes Durstempfinden
	Diuretika inkl. Diuretika-Kombinationen	Mechanismus: gesteigerte Salz- und Wasserekkretion cave: verminderte Flüssigkeitszufuhr
	Exenatid Liraglutid	Dehydratation tritt selten bis gelegentlich im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall auf
	Laxanzien und Diarrhoe-induzierende Wirkstoffe	Mechanismus: enterale Flüssigkeitsverluste cave: Kombination mit Diuretika und verminderte Flüssigkeitszufuhr
	Lithium	Mechanismus: Auslösung eines Diabetes insipidus Störung im ADH-System
!	Opiate	indirekte Wirkung durch vermindertes Durstgefühl
	Virustatika	Mechanismus: Auslösung eines Diabetes insipidus Störung im ADH-System
!	Zoledronsäure	
!	Zytostatika (Vincristin)	Mechanismus: Auslösung eines Diabetes insipidus Störung im ADH-System



## Frakturrisiko

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Aromataseinhibitoren (Letrozol, Anastrozol, Exemestan)	Östrogenspiegel wird unter den Menopausenwert gesenkt → akzelerierter Knochenverlust. Prophylaxe/Therapie mit Antiresorptiva (Bisphosphonat oder Denosumab) entsprechend spezieller Leitlinien
	Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)	assoziiert mit BMD-Verlust und erhöhtem Frakturrisiko
!	Carbamazepin	↓ Vitamin-D-Metabolismus, Vitamin-D-Substitution empfohlen
	Cholestyramin	↓ Vitamin-D-Resorption, Vitamin-D-Substitution empfohlen
!	Glitazone	
!	Glukokortikoide	
	GnRH-Analoga (Buserelin, Goserelin, Leuporelin, Triptorelin)	
	Heparine	Nur bei langfristiger Anwendung. Niedermolekulare Heparine sind mit weniger Fragilitätsfrakturen assoziiert. Fondaparinux scheint keine negative Wirkung auf den Knochen zu haben.
	Phenytoin	↓ Vitamin-D-Metabolismus, Vitamin-D-Substitution empfohlen
!	PPI	↓ Kalziumresorption
	Schleifendiuretika	↓ Kalziumreabsorption in der Niere
!	SSRI	
	Schilddrüsenhormone	bei erniedrigten TSH-basal-Werten
!	Vitamin-K-Antagonisten	Studiendaten kontroversiell

**Tipp:** Eine bestehende Polypharmazie ist eher ein Argument für eine Osteoporosetherapie, insbesondere wenn man noch das erhöhte Sturzrisiko mitberücksichtigt.

Das Risiko einer 50-jährigen Frau, an den Folgen einer osteoporotischen Schenkelhalsfraktur zu sterben, gleicht dem Mortalitätsrisiko beim Mammakarzinom (2,8 %).

## G

**Gastrointestinale Blutung**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Cholinesterasehemmer	seltene UAW
	Bisphosphonate	↑ Risiko in Kombination mit NSAR
	Bromocriptin	seltene UAW
	Clindamycin	Ösophagusulzeration!
!	Clopidogrel	↑ Risiko in Kombination mit NSAR, SSRI und SNRI
!	Glukokortikoide	↑ Risiko in Kombination mit NSAR, SSRI und SNRI
	Methotrexat	
!	NSAR (inkl. ASS)	↑ Risiko in Kombination mit Glukokortikoiden, SSRI und SNRI auch Coxibe erhöhen das Risiko
	Paracetamol	bei mehr als 2 g täglich Wirkung von Kumarinen verstärkt (INR-Kontrollen)
	Spironolacton	
!	SSRI	↑ Risiko in Kombination mit NSAR

Selbstverständlich besteht bei allen gerinnungshemmenden Therapien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen (siehe Kapitel „Antikoagulation“).

**Tipp:** Erhöhte Blutungsgefahr bei Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und bestimmten Antibiotika beachten! (siehe Kapitel „Antikoagulation“)

**Geruchsstörungen**

Substanz(gruppe)			
Amikacin*	Cimetidin	Gemfibrocil	Phosphodiesterasehemmer, z.B. Sildenafil*
Amiodaron*	Chinolone	Gentamicin	Statine
Amoxicillin	Kortikosteroide	Kalziumantagonisten	Streptomycin
Betablocker	Doxycyclin*	Levodopa	Sumatriptan
Chlorhexidin	Flubiprofen	Methotrexat	

\* Verlust des Geruchssinns möglich

**Harnverhalten**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Alphamimetika	
	Amantadin	v.a. bei Patienten mit Prostatahyperplasie
!	Anticholinergika	Ipratropium und Tiotropium cave: bei Patienten mit BPH: Kombination kurz- und langwirksamer Anticholinergika; Kombination Anticholinergika und Sympathomimetika
!	Antidepressiva, trizyklische	sollten bei geriatrischen Patienten generell nicht angewendet werden
	atypische Antipsychotika	z.B. Clozapin, Sulpirid, Olanzapin
	Baclofen	
!	Benzodiazepine	v.a. Diazepam und Tetrazepam
	Beta-Sympathomimetika	v.a. Terbutalin cave: Kombination Betamimetika und Anticholinergika
	Carbamazepin	
	Moclobemid	
!	Opiate	
!	SSRI, SNRI	v.a. Paroxetin und Fluoxetin
!	Tacrolimus	

## H

**Hautreaktionen**

Mögliche Auslösung von Hautreaktionen durch Arzneimittel: Besonderes Augenmerk wurde in dieser Tabelle auf Haut-Nebenwirkungen abseits von Exanthenen gelegt.

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ACE-Hemmer	(Haut-)UAW bei Kombination mit Allopurinol
!	Amiodaron	Photosensibilisierung – durch lange HWZ auch noch Jahre nach Behandlungsende
!	Antibiotika, lokal	Kontaktallergie: AGA, Sulfonamide Sulfadiazin-Silber: Lichtschutz an die behandelten Stellen! (sonst Graufärbung der Haut möglich)
!	Antibiotika, systemisch	Kombination Allopurinol plus Aminopenicillin-Derivate (Ampicillin, Amoxicillin) erhöht das Risiko von Hautreaktionen allergische Reaktionen: s. Tabelle „Antibiotika“ Photodermatosen: Tetracycline (inklusive Tigecyclin) & Chinolone
	Antidiabetika, orale: Sulfonylharnstoffe	Pruritus, Photosensibilisierung
	Antiöstrogene und Aromatasehemmer	Hirsutismus und Akne
!	Betablocker	Psoriasis Schub
	Bupropion	
	Carbamazepin	
	Celecoxib	hat Sulfonamidstruktur
	Clopidogrel	Ausschlag, Pruritus
	Diuretika	Grund: Sulfonamidstruktur vieler Diuretika
!	Allopurinol	Pruritus; Risiko für Haut-UAW bei Kombination mit ACE-Hemmern und Aminopenicillin-Derivaten
	Glukokortikoide	Manifestation von (Haut-)Infektionen durch Immunsuppression; Cortison-Akne, Purpura, Hirsutismus, gestörte Wundheilung
!	Immunsuppressiva: Pimecrolimus, Tacrolimus	Sonnenschutz! (mögliche Photokanzergenität) Juckreiz bei lokaler Anwendung
!	Johanniskraut	Photosensibilisierung

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Lamotrigin	Haut-UAW bei Kombination mit Valproinsäure
	Lithium	bei längerfristiger Therapie: Akne, Haarausfall
!	Methotrexat	durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können durch Methotrexat wieder auftreten (Recall-Reaktion)
	Minoxidil	Hypertrichose
	Levomepromazin	
	Olanzapin	Photosensibilisierung
!	Opiate: Codein, Morphin	Juckreiz
	PPI	
	Pyrazinamid	Photosensibilisierung
!	SSRI	Photosensibilisierung, Pigmentveränderungen
	Sulfasalazin	Photosensibilisierung
	TCA: Amitriptilin, Clomipramin, Maprotilin	Photosensibilisierung
	Thyreostatika	Jod und Jodide: auch akneiforme Hautausschläge
	Vitamin A/Retinoide	Isotretinoin, lokal: mögliche Photokanzerogenität Schuppung der Haut (bei Vitamin A nur in Überdosierung)
	Voriconazol	Photosensibilisierung

- **Tipp:** Auch „nur“ lokal angewandte Arzneimittel bei möglichen Hautnebenwirkungen berücksichtigen.
- **Tipp:** Die pharmakodynamisch nicht aktiven Inhaltsstoffe eines Präparats (Salbengrundlagen, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler) in die Überlegungen miteinbeziehen. Bei TTS entsteht die Hautreaktion unter Umständen weniger durch die therapeutisch aktive Substanz als durch die Klebmasse des Pflasters, die zu allergischen Hautreaktionen führen kann, sowie durch Okkulsionseffekte.
- Beim Neuauftreten von Pruritus immer auch an systemische Erkrankungen (M. Hodgkin, Leberfunktionsstörungen) denken. So kann z.B. auch eine sich verschlechternde Nierenfunktion durch Hyperphosphatämie Juckreiz auslösen.
- Hautreaktionen unter Chemotherapie sind hier nicht aufgeführt.

## H

**Herzinsuffizienz – durch Begleitmedikamente, Begleiterkrankungen u.a. Umstände verursacht oder verstärkt**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	alkylierende Substanzen (Cyclophosphamid, Ifosfamid)	Cyclophosphamid mit akuter Kardiotoxizität (myokardiale Ischämie und Myozytenschädigung) cave: auch nach über 8 Monaten möglich!
	Alphablocker (Doxazosin)	Vasodilatation
	Alphamimetika (Midodrin)	Sympathikotonus erhöht, Hypotonie bei Herzinsuffizienz häufig
	Anthrazykline	Gesamtdosisabhängig (Myozytenapoptose)
	Clozapin	Kardiotoxizität
	Dronedaron	unklarer Mechanismus
	Dutasterid	in Kombination mit alpha-Blockern gering erhöhtes Risiko
!	Glukokortikoide Mineralokortikoide	Wasserretention; möglichst kurze Thera- piedauer anstreben!
	Itraconazol	Mechanismus unbekannt
	Kalziumantagonisten vom Diltiazemtyp, kurzwirksamer Dihydropyridintyp	negative Inotropie
!	Metamizol	Natriumretention, Wasserretention Alternativ Paracetamol, Opiate
!	NSAR	Natriumretention, Wasserretention Alternativ Paracetamol, Opiate
!	Pioglitazon	Natriumretention, Wasserretention
	Pregabalin	Kalziumkanalbeeinflussung, cave bei NYHA II–III
	Propafenon	negative Inotropie, enge Indikationsstellung
	Targeted Therapies: Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab	unbekannter Mechanismus, meist reversibel
!	TNF-Blocker (Infliximab, Etanerzept)	negative Inotropie, beschleunigte Atherosklerose strenge Risiko-Nutzen-Abwägung
	Tyrosinasekinase-Hemmer (Sunitinib, Imatinib)	Myozytenapoptose, Mitochondrienschäden, kardiologische Kontrollen

**Hörstörungen**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Aminoglykoside	irreversibel, auch bei lokaler Anwendung
!	Amphotericin B	
	Furosemid, Torasemid	
	Makrolide	
	Methotrexat	Folsäure
!	NSAR	v.a. Ibuprofen in Kombination mit ASS Tinnitus, Schwindel, reduziertes Hörvermögen
	SSRI	
!	Vancomycin	

## H

**Hyperglykämie**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Aktivkohle	↓ Wirkung von Acarbose
	Azol-Antimykotika	↓ Wirkung von Repaglinid
	Cholestyramin	↓ Wirkung von Acarbose
	Erythromycin	↓ Wirkung von Repaglinid
!	Glukokortikoide	
	Pankreatin	↓ Wirkung von Acarbose
	Phenothiazin	
	Phenytoin	
	Rifampicin	über Enzyminduktion schnellere Metabolisierung von Sulfonylharnstoffen und Repaglinin
	Thyroxin	

**Tipp:** Ebenfalls einen blutzuckersteigernden Effekt haben Diuretika, atypische Antipsychotika, Sympathomimetika, orale Kontrazeptiva und Nikotinsäurederivate.

**Neue Antidiabetika unter dem Aspekt der Polypharmazie****► SGLT2-Inhibitoren**

- Canagliflozin (Invokana)
- Dapagliflozin (Forxiga)
- Empagliflozin (Jardiance)

**Wirkmechanismus**

- Hemmung der Glukose-Reabsorption im proximalen Tubulus der Niere, infolge der Glukosurie und somit Insulin-unabhängige Reduktion der Plasmaglukose
- Niedriges Hypoglykämierisiko
- Wirkung abhängig von der Nierenfunktion, eingeschränkte Effektivität bei eingeschränkter Nierenfunktion (begrenzter Einsatz bei geriatrischen Patienten)
- Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffderivaten, Insulin (NICHT mit Pioglitazon)

**Nebenwirkungen**

- Initiale Gewichtsreduktion, diuretischer Effekt (eventuell Reduktion der Dosierung von Diuretika und Antihypertensiva)
- Genitourethrale Infekte infolge der Glukosurie
- Einzelfallberichte über normoglykämische Ketoazidose



**Interaktionspotenzial**

- In den klinischen Studien keine relevanten Interaktionen mit herkömmlichen kardiovaskulären Medikamenten. Für Dapagliflozin und Canagliflozin mögliche Beeinflussung der Wirkspiegel durch Rifampicin und Induktoren der Uridin-Diphosphat-Glucuronyltransferase.

**▶ DPP4-Inhibitoren**

- Alogliptin (Vipidia)
- Linagliptin (Trajenta)
- Saxagliptin (Onglyza)
- Sitagliptin (Januvia)
- Vildagliptin (Galvus)

**Wirkmechanismus**

- DPP4-Hemmer (Gliptine) inhibieren die Metabolisierung des körpereigenen GLP-1, das Glukose-abhängig die pankreatische Insulinsekretion stimuliert und die Glucagonsekretion reduziert. DPP4-Hemmer können keine schweren Hypoglykämien hervorrufen und sind gewichtsneutral.
- Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffderivaten, Pioglitazon, Insulin

**Nebenwirkungen**

- Beschrieben werden gastrointestinale Nebenwirkungen, hinsichtlich des Verdachtes auf ein erhöhtes Pankreatitisrisiko oder vermehrt auftretende Pankreaskarzinome findet sich derzeit kein entsprechendes Signal aus kontrollierten Studiendaten.

**Interaktionspotenzial**

- In den klinischen Studien für Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin keine relevanten Interaktionen mit herkömmlichen Medikationen. Bei Saxagliptin mögliche Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren.

**▶ Neue Insuline**

- Insulin Degludec (Tresiba)
- Insulin Glargin U 300

**▶ Langwirksame Insulinanaloge**

Neuentwicklungen in der Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga sind Insulin Glargin U 300 und Insulin Degludec. In den klinischen Studien zur Effektivität und Sicherheit von Insulin Glargin U 300 zeigte sich im Vergleich zur Insulin Glargin U 100 eine niedrigere Hypoglykämierate. Insulin Degludec zeigt eine besonders lange Wirkdauer von bis zu 42 Stunden, eine geringe Variabilität in der Dosis-Wirkungsbeziehung und ein niedriges Hypoglykämierisiko.

## H

**► GLP-1-Analoga**

- Exenatid (Byetta, Bydureon)
- Liraglutid (Victoza)
- Lixisenatid (Lyxumia)
- Dulaglutid (Trulicity)

**Wirkmechanismus**

- Diese Substanzklasse stellt Analoga des humanen GLP-1 dar, die nicht durch das körpereigene Enzym DPP4 inaktiviert werden. Der subkutane Verabreichungsmodus erfordert eine entsprechende Einschulung. Von Vorteil für übergewichtige und adipöse Patienten ist der gewichtsreduzierende Effekt.
- GLP-1-Analoga können keine schweren Hypoglykämien hervorrufen. Meist erfolgt die Gabe in Kombination mit Metformin. Grundsätzlich ist auch eine Therapieerweiterung durch Insulin möglich.
- Die Gewichtsreduktion und vor allem initialen gastrointestinalen Nebenwirkungen begrenzen den therapeutischen Einsatz bei geriatrischen Patienten.

*In Österreich derzeit in Bezug auf die Kostenerstattung (Boxensystem) nur unter strikter Indikationsstellung einsetzbar.*

**Nebenwirkungen**

- Gastrointestinale Nebenwirkungen sind dosisabhängig und nehmen im Zeitverlauf ab. Hinsichtlich des Verdachtes auf ein erhöhtes Pankreatitisrisiko oder vermehrt auftretende Pankreaskarzinome findet sich derzeit kein klinisches Signal aus kontrollierten Studiendaten.

**Interaktionspotenzial**

- In klinischen Studien potenziell Einflussnahme auf die AUC von Lovastatin und Paracetamol/Acetaminophen (Exenatide), Lisinopril und Digoxin (Liraglutid).

## Hyperkaliämie

W	Substanz(gruppe)	Kommentar
!	ACE-Hemmer	Mechanismus: RAAS-Hemmung v.a. bei Nierenfunktionsstörungen cave: Kombination mit Spironolacton und/oder NSAR
!	ATII-Rezeptorblocker	Mechanismus: RAAS-Hemmung v.a. bei Nierenfunktionsstörungen cave: Kombination mit Spironolacton und/oder NSAR
!	Betablocker (nicht-selektive)	v.a. Propranolol und Labetalol Mechanismus: Supprimierung der Reninausschüttung, nur bei hoher Kaliumload relevant
!	Ciclosporin	durch Herabsetzen der Aktivität des RAAS-Systems und Verminderung der tubulären Sensibilität auf Aldosteron
	Digitalis	Mechanismus: Hemmung der Na-K-ATPase v.a. bei Nierenfunktionsstörungen
	Heparin	Mechanismus: Aldosteronsynthese-hemmung
!	kaliumsparende Diuretika	Mechanismus: RAAS-Hemmung v.a. bei Nierenfunktionsstörungen cave: Kombination mit ACE-Hemmern bzw. ATII-Rezeptorblockern und/oder NSAR
!	NSAR	Mechanismus: Supprimierung der Reninausschüttung v.a. bei Nierenfunktionsstörungen cave: Kombination mit Spironolacton und/oder ACE-Hemmern bzw. ATII-Rezeptorblockern
!	Tacrolimus	durch Effekte an der tubulären Funktion
	Trimethoprim	Mechanismus: RAAS-Hemmung

**Tipp:** Kaliumzusätze finden sich in verschiedenen Infusionen (z.B. Antibiotika mit Clavulansäure) und Elektrolytlösungen (z.B. Magnosolv®).

## H

**Hypernatriämie**

**Tipp:** Häufig sind Hypernatriämien durch Dehydratation und Exsikkose bedingt.

**Hauptursachen:** Störungen des Durstempfindens bzw. die Unmöglichkeit, Flüssigkeit zuzuführen, inadäquate Flüssigkeits- und Diuretikatherapie (Hypovolämische Hypernatriämie)

**Cave:** Diabetes insipidus – wenn Flüssigkeitszufuhr nicht ausreichend ist

Seltener entsteht eine Hypernatriämie durch eine zu hohe NaCl-Zufuhr per infusionem (hypervolämische Hypernatriämie):

**Natrium-Gehalt gängiger Antibiotika**

(angeführt sind jene Wirkstoffe mit einem Natrium-Gehalt von > 40 mmol Na/üblicher Tagesdosis)

	Substanzen	mmol Na/ üblicher Tagesdosis*	Kommentar
	Amikacin	45–90	nur bei parenteraler Applikation
	Ciprofloxacin	92,40	nur bei parenteraler Applikation
!	Fosfomycin	348,00	nur bei parenteraler Anwendung, vor allem bei Dehydratation Kaliumverluste möglich (K-Wert bestimmen!), Nierenfunktion beachten
	Metronidazol	65,2–96,5	nur bei parenteraler Applikation
	Moxifloxacin	34–54,4	nur bei parenteraler Applikation
	Penicillin G	50,40	nur bei parenteraler Applikation
	Tobramycin	53,83	nur bei parenteraler Applikation

\*Achtung: Na-Gehalt kann sich je nach Hersteller und Stärke unterscheiden.

## Hypertonie

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Erythropoetin	↓ Wirkung von Antihypertensiva, Diuretika
!	NSAR	↓ Wirkung von ACE-Hemmer, Diuretika ↑ Nephrotoxizität mit ACE-Hemmern, Diuretika, Angiotensin-II-Blockern ↑ Toxizität von kaliumsparenden Diuretika, Glitazone, Lithium nur nach strenger Indikationsstellung und so kurz/so niedrig dosiert wie möglich
!	Glukokortikoide, Mineralkortikoide	verlängerte Wirkung in Kombination mit Östrogenen kaliuretische Wirkung, ↑ Risiko für Hypokaliämie unter Schleifendiuretika und Thiaziden, Digitalisglykoside
	Östrogene	
	Oxybutinin	
!	SNRI – dual wirk-same Antidepressiva (Venlafaxin, Duloxetine, Milnacipran)	Mechanismus: noradrenerge Wirkung
	Tacrolimus, Ciclosporin	
	Triptane	keine Zulassung für Patienten > 65a verstärkte Vasokonstriktion in Kombination mit Ergotaminen (KI)

**Tipp:** Auch (inhalativ) angewandte Sympathomimetika können zu erhöhten Blutdruckwerten beitragen, besonders in hohen Dosen und bei nicht korrekter Inhalationstechnik!

## H

## Hypoglykämie

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/ Interaktionen
	Metformin	↑ Wirkung mit Chinolonen
	Repaglinid	↑ Wirkung mit Gemfibrozil, Trimethoprim, Rifampicin, Phenythoin kürzere Halbwertszeit als Sulfonylharnstoffe, daher geringeres Hypoglykämierisiko, Gemfibrozil steigert den Plasmaspiegel um den Faktor 30
	Sitagliptin (DPP4-Inhibitoren)	↑ Wirkung mit Tetrazyklinen, ACE-Hemmern, Betablockern, Fibraten, Salicylaten
	Glitazone	↑ Wirkung mit Gemfibrozil, Trimethoprim
	Exenatide (GLP-1-Analoga)	↑ Wirkung mit Tetrazyklinen, ACE-Hemmern, Betablockern, Fibraten, Salicylaten
!	Insulin	Hypoglykämierisiko ist unter kurz- und langwirksamen Insulinanaloga geringer gegenüber Normal- und NPH-Insulin ↑ Wirkung mit Tetrazyklinen, ACE-Hemmern, Betablockern, Fibraten, Salicylaten
!	Gliclazid, Glimepirid, Glibenclamid	Hypoglykämie-Risiko besonders hoch bei Glibenclamid ↑ Wirkung mit Salicylaten, Fibraten, Betablockern, Chinolonen, Pentoxyphyllin, Cimetidin, Ciclosporin, Clarithromycin

## Hypokaliämie

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Azol-Antimykotika	
	Cisplatin	
	Glukokortikoide	mineralkortikoide Wirkung bei hohen Dosen
	Furosemid	seltener als bei Thiaziden
!	Hydrochlorothiazid	nach ca. 3 Therapiewochen
	Ibuprofen	Mechanismus: renal-tubuläre Azidose
!	Indapamid	
!	Insulin	v.a. bei rascher BZ-Senkung
!	Natrium-Bicarbonat	Gleichgewicht $H^+/K^+$ gestört bei Azidose
!	Natriumpolystyren-sulfonat	bei Überdosierung, ist ein natriumbeladener Kunstharz-Kationenaustauscher, der Kalium gegen Natrium austauscht (Resonium A®)
!	Laxanzien	cave: in Kombination mit Diuretika Wirkung: enterale Kaliumverluste
	Quetiapin	
	Risperidon	
!	Schilddrüsenhormone	bei Überdosierung Mechanismus: Aktivität der Na-K-ATPase gesteigert
	Sympathomimetika	
!	Tacrolimus	
	Theophyllin	
!	Vitamin B12, Folsäure	Mechanismus: Steigerung der Hämatopoese führt zu erhöhtem Kalium-Verbrauch
!	Xipamid	
!	Zoledronsäure	

**Tipp:** Besonders hohe Gefahr bei Kombination von oben angeführten Diuretika; Betamimetika auch in Aerosol-Form in Kombination mit Glukokortikoiden

## H

**Hyponatriämie**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	ACE-Hemmer	Mechanismus: RAAS-Hemmung
	Amiodaron	
	ATII-Rezeptorenblocker	Mechanismus: RAAS-Hemmung
!	Antidepressiva, trizyklische	cave: SIADH (v.a. Amitriptylin)
	Antipsychotika	cave: SIADH
	Carbamazepin, Oxcarbazepin	seltener bei Eslicarbazepin cave: SIADH
!	Hydrochlorothiazid	nach ca. 3 Therapiewochen
!	Indapamid	
!	MAO-Hemmer	v.a. Moclobemid, Selegilin cave: SIADH
	NSAR	insbesondere Diclofenac cave: SIADH
	Opiate	v.a. Fentanyl cave: SIADH
	Schleifendiuretika	seltener als bei Thiaziden
	Spironolacton	
!	SSRI, SNRI, SSNI (Mirtazapin)	v.a. Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram cave: SIADH
	Sulfonylharnstoffe	v.a. Gliclazid und Glimpirid
	Trimethoprim	
	Valproinsäure	
!	Xipamid	

**Tipp:** Besonders hohe Gefahr bei Kombination von oben angeführten Diuretika. Weiters kann es bei verschiedenen Zytostatika (Cyclophosphamid, Vincristin) zu Hyponatriämien kommen.



## Hypotonie

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ACE-Hemmer, Aliskiren, ATII-Rezeptorenblocker, Beta-blocker, Kalziumantagonisten, Clonidin, Diuretika, Doxazosin, Prazosin, Moxonidin, Nitrate, Rilmenidin	↑ Wirkung mit allen anderen hier aufgeführten Substanzen „start low, go slow“ Blutdruckeinstellung beim älteren Patienten erfordert Zeit und Geduld cave: Flüssigkeitshaushalt
	Antipsychotika, L-Dopa, trizyklische Antidepressiva	↑ Wirkung mit allen anderen hier aufgeführten Substanzen
	Cholinesterasehemmer, MAO-Hemmer, Mirtazapin, Nikotinsäurederivate, Opioide, Pentoxifyllin, Reboxetin, Trazodon	↑ Wirkung mit allen anderen hier aufgeführten Substanzen

**Tipp:** Wenn möglich, Messung des Blutdrucks auch in Orthostase. Ein Abfall von  $\geq 20$  mmHg systolisch kann als Hinweis auf eine Übertherapie gewertet werden, besonders bei symptomatischen Patienten.

## Inappetenz/Übelkeit/Erbrechen

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Acetylsalicylsäure	
	Acetylcystein	
	Alphablocker	
	Amiodaron	v.a. bei Therapiebeginn
	Allopurinol	
!	Antibiotika	besonders emetisch wirksam: Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Azol-Antimykotika, Tuberkulostatika weniger emetisch: Chinolone, Tetracykline, Carbapeneme, Glykopeptide
!	Antidepressiva	besonders SSRI, auch SNRI (günstig: Mirtazapin)
	antineoplastische Chemotherapeutika und onkologische Antikörper- therapie	
	Antiöstrogene	
	Azol-Antimykotika	
	Biguanide	
	Carbamazepin	
	Cholinesterasehemmer	
	Clopidogrel	
	Digitalis	v.a. bei Überdosierung
	Diuretika	v.a. K-sparende Diuretika
	Dopaminergika, L-Dopa	
	Eplerenon	
	Ezetimib	
	GLP-1-Analoga	dosisabhängig!
	Immunsuppressiva	
	intestinale Entzündungs- hemmer (Mesalazin, Salazopyrin, ...)	
	Kalziumpräparate	gelegentlich auch Ursache von Diarrhoe
	Lamotrigin	

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Lithium	
	Memantin	
!	Metothrexat	
	Nitrate	
	NSAR	
!	Opiate	initial mit Antiemetika kombinieren; Tramadol wegen serotonerger Wirkmechanismus stärker emetisch wirksam
	Phenytoin	
	Protonenpumpen- hemmer	
	Theophyllin	
	Valproinsäure	

**Tipp:** Bei Inappetenz differenzialdiagnostisch an folgende Ursachen denken (in der Reihenfolge der Häufigkeit).

Im höheren Alter und bei steigender Pflegebedürftigkeit sind Medikamentennebenwirkungen die dritthäufigste Ursache:

- Depression, andere psychiatrische Erkrankung
- neurologische Erkrankungen
- Medikamentennebenwirkung
- Krebserkrankung
- benigne gastrointestinale Erkrankungen
- Hyperthyreose
- Infektionen

## Inkontinenz

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	ACE-Hemmer	in Kombination mit Diuretika
	Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten	in Kombination mit Diuretika
!	(atypische) Antipsychotika	z.B. Risperidon, Clozapin, Sulpirid
!	Benzodiazepine	sedierende und muskelrelaxierende Wirkung
	Betablocker	Erhöhung der Detrusorkontraktilität, veränderte Miktionsfrequenz
	Cholinesterase-Hemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin)	zeitlichen Zusammenhang mit Therapiebeginn/-änderung beachten, Inkontinenz kann auch Symptom der Demenz sein
!	Diuretika	insbesondere rasch wirksame Diuretika (Furosemid)
	Doxazosin	urethrale und Sphinkter-Relaxation
	Kalziumantagonisten	Polyurie
	Prazosin	urethrale und Sphinkter-Relaxation
	Theophyllin	Wirkung über Polyurie
	Urapidil	urethrale und Sphinkter-Relaxation
	Zolpidem	

**Tipp:** Jede übermäßige Sedierung kann zu einer Inkontinenz führen!

Der „Harninkontinenz der älteren Frau“ ist eine eigene Broschüre der ÖGGG gewidmet: ISBN: 978-3-7089-1141-0

## Kopfschmerz

Substanzen, die Kopfschmerzen verursachen oder vorbestehende Kopfschmerzen verstärken können (alphabetisch, modifiziert nach International Headache Society, <http://ihs-classification.org>):

Acetazolamid	Isoniazid
Ajmalin	Kalziumantagonisten
Amantadin	Koffein
Antihistaminika	Meprobamat
Barbiturate	Metronidazol
Bromocriptin	Morphin und Derivative
Cannabis	Nikotinsäure
Carbimazol	NSAR
Chinidin	Nifedipin
Chloroquin	Nitrate
Cimetidin	Nitrofurantoin
Clofibrat	Octreotid
Codein	Östrogene
Dihydralazin	Omeprazol
Dihydroergotamin	Paroxetin
Dipyridamol	Pentoxifyllin
Disopyramid	Phosphodiesterasehemmer
Disulfiram	Primidon
Diuretika	Prostazykline
Etofibrat	Ranitidin
Ergotamin	Rifampicin
Esomeprazol	Theophyllin und Derivate
Glykoside	Thiamazol
5-HT-3-Antagonisten	Trimethoprim + Sulfamethoxazol
Immunglobuline	Triptane
Interferone	

**Anmerkung:** siehe Seite 86

## K

**Anmerkung:**

Kopfschmerzen als Nebenwirkung sind für viele Medikamente beschrieben, wobei sich hierin wahrscheinlich oftmals nur die ohnehin hohe Prävalenz von Kopfschmerzen widerspiegelt. Nur wenn Kopfschmerzen in doppelblind kontrollierten Studien häufiger nach Verum als nach Placebo auftreten, können sie als echte Nebenwirkung betrachtet werden.

Davon abzugrenzen ist der **Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch**: Patienten mit chronischen Kopfschmerzen ( $\geq 15$  Tage/Monat), die regelmäßig ( $> 10$ – $14$  Tage/Monat, je nach Substanzklasse) Schmerz- bzw. Migränemittel einnehmen, erfüllen die Kriterien des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch.

**Kopfschmerz bei Substanzentzug:**

Für folgende Substanzen gilt das Auftreten von Kopfschmerzen bei Unterbrechung einer langfristigen Zufuhr als etabliert: Koffein, Östrogene, Opiate.

Es gibt Hinweise (jedoch noch ohne ausreichenden wissenschaftlichen Beleg), dass ein Entzug folgender Substanzen Kopfschmerzen verursachen kann: Kortikosteroide, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und nichtsteroidale Antiphlogistika.

## Mundtrockenheit und Dysphagie

W	Medikamenten- gruppe	Wirkstoff	Kommentar
	Analgetika: Opiate	Buprenorphin, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Piritramid, Tramadol	dosis- abhängig
(!)	Antibiotika	Ciprofloxacin, Norfloxacin	
!!!	Antidepressiva	<b>tri- und tetrazyklische AD:</b> Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin, Melitracen/ Flupentixol, Mianserin	anticholi- nerg!
!		Trazodon	
!		<b>SSRI/SNRI:</b> Citalopram, Fluoxetin, Milnacipran, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin	
(!)	Antiepileptika	Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin	
	Antihistaminika Antivertiginosa	Betahistin, Cetirizin, Chlorphena- min, Clemastin, Desloratadin, Dimenhydrinat, Dimetindenmaleat, Diphenhydramin, Hydroxyzin, Levocetirizin, Loratadin	
(!)	Antihypertensiva	ACE-Hemmer	
(!)		Betablocker	
(!)		Clonidin, Doxazosin, Moxonidin, Rilmenidin, Terazosin, Urapidil	
!!!	Antiparkinson- mittel	Amantadin, Biperiden	
!		Entacapon, Rasagilin, Selegilin, Tolcapon	
!		<b>L-Dopa/Dopaminagonisten:</b> Levodopa/Benserazid, Levodopa/ Carbidopa, Pramipexol, Rotigotin	
!!!	Antipsychotika	Clozapin, Flupentixol/Melitracen, Levomepromazin, Olanzapin, Prothipendyl, Quetiapin	
!		Aripiprazol, Haloperidol, Risperidon	
	Asthma/COPD	Glukokortikoide	
		Ipratropiumbromid, Fenoterol, Salmeterol, Tiotropium	

## M

	Medikamenten- gruppe	Wirkstoff	Kommentar
!	Benzodiazepine	Alprazolam, Bromazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Triazolam	ähnlich: Zolpidem
(!)	Bisphosphonate	Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zolendronsäure	
	Diuretika	Amilorid, Furosemid, Hydrchlorothi- azid, Spironolacton, Torasemid, Triamteren, Xipamid	dosis- abhängig
(!)	gastrointestinale Medikamente	Cimetidin, Dimenhydrinat, Hyoscine- N-butylbromid, Loperamid, Ondan- setron, Palonosetron, Sucralfat, PPI	
(!)		Protonenpumpenhemmer	
!	Muskelrelaxan- zien	Orphenadrin, Tizanidin	
	NSAR		GERD
(!)	Urologika Anticholinergika	Oxybutynin, Solifenacin, Tamsulo- sin, Terazosin, Trosipiumchlorid	



### **Myopathien – medikamenteninduziert**

Als Auslöser medikamentös induzierter Myopathien sind einige Substanzen geläufig. Ob eine bis dahin subklinische Myopathie durch Gabe einer der nachfolgend genannten Substanzen getriggert wurde oder ob die Substanz selbst die Erkrankung verursacht, kann oft nur über den Verlauf entschieden werden. Die klinische Präsentation erfolgt meist als Myalgie/Myopathie, manche Substanzen – z.B. Statine – können auch eine Rhabdomyolyse und Myoglobinurie auslösen.

**Elektrophysiologisch** finden sich häufig – aber nicht obligat – myopathische Veränderungen.

Verschiedene Mechanismen können zu einer Schädigung der Muskulatur beitragen: siehe Tabelle auf Seite 90.

## M

### Verschiedene Mechanismen können zu einer Schädigung der Muskulatur beitragen:

<p><b>direkte Myotoxizität</b></p>	<p>ACE-Hemmer            Adalimumab            Alkohol            Amiodaron (selten)            Betablocker (selten)            Cimetidin            Colchicin (Risiko deutlich erhöht mit chronischer Niereninsuffizienz und Ciclosporin)            Chloroquin            Ciclosporin            Ezetimib            Glukokortikoide (!) (signifikanter Zusammenhang mit kumulativer Gesamtdosis)            Imatinib            L-Dopa            Niacin (selten)            Omeprazol            Phenytoin            Propofol            serotonerge Substanzen (selten)            Tacrolimus            Tryptophan (Eosinophilie-Myalgie-Syndrom)            Vincristin            Voriconazol            Zidovudin</p> <hr/> <p>Statine (!)            → signifikant erhöhtes Risiko für Simvastatin (und vermutlich Atorvastatin und Lovastatin) mit: Clarithromycin, Mibefradil, Verapamil, Nefazodone, Ciclosporin, Diltiazem, Traconazole (Mechanismus: Inhibition von CYP3A4)            → Kombination mit Carbamazepin, Phenytoin, Dexamethason erhöht das Risiko            → signifikant erhöhtes Risiko für die Kombination mit Gemfibrozil (!!!), geringer für Fenofibrat (!)            → erhöhtes Risiko bei Vitamin-D-Mangel oder Niereninsuffizienz            → Simvastatin: Dosisbegrenzung beachten: maximale Tagesdosis 10 mg in Kombination mit Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, maximal 20 mg in Kombination mit Amlodipin, Ranolazin            → Tipp: Eine Muskelschwäche ohne Veränderungen von Laborwerten oder Elektromyographie ist unter Statintherapie möglich.</p>
<p><b>immunologisch medierte entzündliche Myopathie</b></p>	<p>D-Penicillamin            Interferon alpha (case reports)</p>
<p><b>indirekte Muskelschädigung</b></p>	<p>malignes Antipsychotika-(Neuroleptika)-Syndrom (!)            medikamentös bedingte epileptische Anfälle            medikamentös bedingte Hypokaliämie            medikamentös bedingtes Koma mit Muskelnekrose</p>

## Nierenfunktionsstörungen

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	bei eingeschränkter Nierenperfusion in Kombination mit NSAR oder Spironolacton Mechanismus: Verlust der glomerulären Filtration
	Allopurinol	
!	COX-2-Hemmer	v.a. bei vorgeschädigten Nieren und Hypotonie, in Kombination mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Spironolacton Mechanismus: prärenales Nierenversagen, Vasokonstriktion am Vas afferens, Nephritis
	Cyclosporin A	Transplantzentrum kontaktieren
	Laxanzien	Dehydratation
	Metformin	
!	NSAR	v.a. bei vorgeschädigten Nieren und Hypotonie, in Kombination mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Spironolacton Mechanismus: prärenales Nierenversagen, Vasokonstriktion am Vas afferens, Nephritis
!	Spironolacton	v.a. bei vorgeschädigten Nieren und Hypotonie, in Kombination mit NSAR, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Mechanismus: prärenales Nierenversagen – Perfusion nicht gewährleistet
	Tacrolimus	Transplantzentrum kontaktieren

### Tipp:

- Eine Nierenfunktionstörung kann auch Folge einer übermäßigen anti-hypertensiven bzw. antidiuretischen Therapie sein.
- cave: Röntgenkontrastmittel
- cave: interstitielle Nephritis (steriler Harn, Fieber, Flankenschmerz), durch zahlreiche Substanzen auslösbar
- Zahlreiche Zytostatika sind potenziell nephrotoxisch.
- siehe auch Antibiotika

## Obstipation

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Alphablocker	peripher wirksame
	Antazida	v.a. mit Magnesium und Aluminium
!	Anticholinergika	
	Antidepressiva, trizyklische	v.a. über anticholinerge Wirkung
	Aprepitant	
	Bromocriptin	
	Butyrophenone	
!	Diuretika	infolge induzierter Exsikkose
!	Eisenpräparate	
	Fibrate	
	Kalziumantagonisten	insbesondere Verapamil
	Laxanzien	nach Langzeiteinnahme
!	Opiate	Begleittherapie mit Polyethylenglykol- Laxanzien indiziert
	5-HT3-Antagonisten	

**Tipp:** Auch Tumorthapeutika (Antineoplastika) können Obstipation auslösen.

## Ödeme

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	atypische Antipsychotika	insbesondere durch Risperidon ↑ Blutdrucksenkung von Antihypertensiva ↑ Risiko für kollaptische Zustände und Atemdepression durch Benzodiazepine
	Aliskiren	
!	Kalziumantagonisten	Wirkung ↓ durch Rifampicin
	Dopaminagonisten (Bromocriptin)	Nach Vorbehandlung mit Levodopa und Decarboxylasehemmstoffe ab einer Dosis von 25 mg Bromocriptin ist mit Dyskinesien und Orthostase zu rechnen. Kl: unbehandelte Hypertonie, Angina pectoris
	GABA-Derivate (Gabapentin, Pregabalin)	
	Glitazone	Kl: Herzinsuffizienz ↑ Herzinsuffizienz/Ödeme mit NSAR
!	Glukokortikoide	erhöhtes Risiko in Kombination mit Östrogenen ↑ Ödeme
	Insuline	bei Therapiebeginn
	Minoxidil	Aufgrund der Retention von Natrium und Wasser sowie der Neigung zur Tachykardie ist eine Kombination mit Diuretika und Betablockern sinnvoll! blutdrucksenkende Wirkung bis zu 3 Tagen, sehr schlecht steuerbar
!	NSAR	↓ Wirkung von ACE-Hemmern, Diuretika ↑ Nephrotoxizität mit ACE-Hemmern, Diuretika, Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten ↑ Toxizität von kaliumsparenden Diuretika, Glitazonen, Lithium nur nach strenger Indikationsstellung und so kurz/so niedrig dosiert wie möglich
	Östrogene	↑ Wirkung mit Glukokortikoiden
	Sildenafil	bei Dauertherapie

**Cave:** angioneurotisches Ödem durch ACE-Hemmer

## P

**Polyneuropathien – medikamenteninduziert**

Neben den lange bekannten, potenziell Polyneuropathie-induzierenden Medikamenten – wie z.B. antineoplastischen Chemotherapeutika, INH, Thalidomid etc. – sind in den letzten Jahren Zusammenhänge für einige andere Substanzgruppen beschrieben worden.

Statine können nach langem Gebrauch selten sensible und sensomotorische Polyneuropathien auslösen, die nach Absetzen der Substanz reversibel sind.

Bortezomib, ein Proteasomeninhibitor, der zur Therapie des multiplen Myeloms indiziert ist, verursacht schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathien, die nur teilweise reversibel sind. Linezolid, ein Oxazolidin-Antibiotikum, kann nach längerer Anwendung eine schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathie und eine toxische Optikusneuropathie auslösen. Auch Rituximab oder Tumornekrosefaktor-Blocker können in Einzelfällen Neuropathien auslösen.

**Elektrophysiologisch** findet man meist eine PNP mit axonaler Schädigung, bei Amiodaron- und Statin-induzierter Neuropathie ist ein vorwiegend demyelinisierender Schädigungstyp möglich.

**Folgende Substanzen wurden als Auslöser von Polyneuropathien beschrieben (alphabetisch):**

Allopurinol	Itraconazol
Amiodaron (!)	Leflunomid
Amitriptylin	Lenalidomid
antiretrovirale Substanzen	Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel
Bortezomib (!)	Linezolid (!)
Carboplatin (!)	Lipidsenker (insbesondere Statine, Neuropathien mit CIDP-ähnlichem Verlauf)
Chloramphenicol	Lithium
Chlorjodhydroxychinolin	Metronidazol (!)
Chloroquin	Nitrofurantoin
Chlorprothixen	Oxaliplatin
Cisplatin (!)	Penicillin
Colchizin (!)	Phenytoin
Disulfiram	Procainamid
Etanercept (!)	Propafenon
Etoposid	Pyridoxin
Fluorochinolone	Sulfasalazin
Fluoruracil	Tacrolimus
Gentamycin	Taxane (Docitaxel, Paclitaxel) (!)
Gold	Taxol
Hydralazin	Thalidomid (!)
Ifosfamid	Vinblastin (!)
Imipramin	Vincristin (!)
Indometacin	Voriconazol
Infliximab (!)	
Interferone	
Isoniazid (!)	

## Q

**QT-Zeit-Verlängerung – Torsade-de-pointes-auslösende Medikamente**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Ajmalin	
!	Amiodaron, Sotalol	Risikogruppen vor Therapiestart beachten, ↑ Risiko für Frauen
	Ampicillin	
	Antidepressiva, trizyklische	
!	Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Sulpirid, Pimozid, Sertindol, Ziprasidon, ...)	bei jedem Arztkontakt Indikation für Dauertherapie überprüfen eher geringes Risiko für Quetiapin, Aripiprazol cave: Haloperidol für i.v.-Applikation nicht zugelassen Risiko unter psychopharmakologischer Kombinationstherapie!
	Chinidin, Orciprenalin	erhöhtes Risiko bei Kombinationen von Antiarrhythmika
	Chinin, Chloroquin	
!	Ciprofloxacin	erhöhtes Risiko in Kombination mit Theophyllin, Propranolol, Olanzapin
!	Citalopram	wahrscheinlich auch erhöhtes Risiko unter Fluoxetin und Paroxetin geringeres Risiko unter Escitalopram
	Cotrimoxazol	
!	Domperidon	
	Doxepin	
	Doxorubicin, Tamoxifen	
	Flecainid Propafenon	KI: Herzinsuffizienz
	Fluconazol	
	Ibutilid	Monitoring erforderlich
	Immunsuppressiva	
	Kaliumverlust durch Diuretika, Abführmittel!	
	Lithium	
!	Makrolide	↑ Risiko für Frauen
	Ondansetron	nur wenige Indikationen cave: Off-label-Verwendung
	Sotalol	
	Venlafaxin	



**Tipps:**

- Torsaden-auslösende Medikamente hemmen Ionenkanäle, die die Repolarisation steuern.
- Das verlängerte QT-Intervall im EKG ist ein hoher Risikofaktor für Torsaden (über 450 ms bei Männern und 470 ms bei Frauen – frequenzkorrigiert – QTc). Fredericia-Formel:  $QTc = QT/RR\text{-Abstand}^{0,33}$
- Vollständige Liste: [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) oder [www.torsades.net](http://www.torsades.net)
- Risikokonstellationen: Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie (unter Diuretika-Therapie möglich!), genetische Disposition (CYP3A4- und CYP2D6-Polymorphismus).
- Bei Frauen tritt ein langes QT-Intervall häufiger auf.

## S

## Schlafstörungen

W	Substanz(gruppe)	Wirkungsverstärkung in Kombination mit	Kommentar
!!	Aciclovir		Verwirrtheit und Halluzinationen
!!	Alkohol	Koffein	Inhaltsstoff diverser Tonika
!	Antibiotika		v.a. Chinolone, Carbapeneme, Chloroquin
!(!)	Antidepressiva (u.a. SSRI, SNRI, NaSSA, Trazodon)		v.a. in höheren Dosierungen
!	Antiepileptika		v.a. Felbamat, sonst wirken Antiepileptika tendenziell eher sedierend als agitierend
!!	Antiparkinsonika		Alpträume können Vorläufer von Halluzinationen sein – Dosisreduktion
!	Antipsychotika (Neuroleptika)		v.a. im Hinblick auf eventuelle serotonerge Wirkkomponente
!	Betablocker	CYP2D6-Inhibitoren wie Amiodaron, ...	Alpträume
!(!)	Cholinesterasehemmer		morgentliche Gabe in Betracht ziehen!
!	Esomeprazol	CYP2C19-Inhibitoren wie Fluoxetin	
!	Ginseng-Präparate Ginkgo-Präparate		in diversen „OTC-Roboranzien“
!!!	Glukokortikoide	CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolide	
!!	H2-Antagonisten		v.a. Cimetidin
!!	Insuline und orale Antidiabetika		nächtliche Hypoglykämien
!!!	Koffein		Inhaltsstoff diverser Tonika und Kopfschmerzmittel

W	Substanz(gruppe)	Wirkungsverstärkung in Kombination mit	Kommentar
!!!	Modafinil	CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolide	Indikation: Narkolepsie
!!!	Nikotin		auch bei transdermaler Anwendung
!	Östrogene, Gestagene, Antiandrogen		können Depressionen auslösen
!!	Schilddrüsenhormone	Salicylaten, Dicoumarol, Furosemid, Clofibrat	Überdosierungssymptome durch Verdrängung aus EW-Bindung
!!!	Sympathomimetika		Inhaltsstoff in diversen „Husten-/Grippemitteln“ cave auch lokale Anwendung (Augen-/Nasentropfen)
!	Tacrolimus		kann Depressionen auslösen
!!	Theophyllin	CYP1A2-Inhibitoren, Amiodaron	
!	Tramadol	CYP2D6-Inhibitoren wie Amiodaron	Wirkeffektabschwächung, serotonerge Wirkkomponente
!!	Triptane		Triptane (noch) nicht > 65a zugelassen

Schlafstörungen werden häufig auch durch Tagesmüdigkeit verursachende Medikamente ausgelöst, was bis zur Tag-Nacht-Umkehr führen kann.

Ferner sind paradoxe Reaktionen und eine Entzugsproblematik in Betracht zu ziehen.

**Cave:** Bei Benzodiazepinen ist das Verhältnis der Number Needed to Treat (NNT) zur Number Needed to Harm (NNH) 13:6!

**Tipp:** Wesentlich günstiger und auf längere Sicht ähnlich wirksam sind nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Schlafhygiene\* und Verhaltensänderung\*\*.

\* Ruhe, bequemes Bett, kein helles Licht, angenehme Raumtemperatur, gelüfteter Raum

\*\* untertags ausreichend Bewegung, möglichst kein Schlaf während des Tages (höchstens ½ Std.), nicht zu früh zu Bett gehen

## S

**Schwindel**

Aufgrund der altersbedingten Veränderungen aller für die Gleichgewichtsfähigkeit relevanter Organsysteme treten im Alter häufig Gleichgewichtsbeschwerden auf, die als Schwindel oder Unsicherheit beschrieben werden.

Ein exaktes anamnestisches und klinisch diagnostisches Vorgehen ist hier Basis für das Einleiten von therapeutischen Maßnahmen.

Im Folgenden eine Auswahl von Arzneimitteln mit häufiger Nebenwirkung „Schwindel“:

nicht vestibulärer, orthostatischer Schwindel	<b>Antihypertensiva</b> Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Alphablocker etc. Tipp: Messung des Blutdrucks wenn möglich auch in Orthostase
	<b>Parkinsonmedikamente</b> L-Dopa, Dopaminagonisten
	<b>Antidepressiva</b> trizyklische Antidepressiva, tetrazyklische Antidepressiva, Trazodon, Mianserin, Mirtazapin, SSRI, MAO-Hemmer
	<b>Antidementiva</b> Donepezil, Rivastigmin, Galantamin
	<b>Tipp:</b> Schwindel besonders in der Aufdosierungsphase häufig. Dosisreduktion oder Intervallverlängerung kann hilfreich sein.
peripher-vestibulärer Schwindel durch ototoxische Effekte	<b>andere</b> Cinnarizin, Dimenhydrat, Domperidon, H2-Rezeptorenblocker, Baclofen
	<b>Aminoglykoside</b> Gentamycin, Streptomycin, Neomycin, Amikacin Anmerkung: bilaterale Vestibulopathie, oft irreversible Labyrinthläsion
	<b>Schleifendiuretika</b> Furosemid (meistens reversible Läsion des Labyrinths)
	<b>Zytostatika</b> Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Vinblastin, Paclitaxel, Docetaxel Anmerkung: irreversible toxische Effekte auf die Haarzellen
	<b>NSAR, Acetylsalicylsäure</b> in hohen Dosen (meistens reversible) Funktionsstörung der Haarzellen möglich

<b>zentraler Schwindel</b>	<b>Sedativa</b> alle Benzodiazepine
	<b>Antipsychotika (Neuroleptika)</b> Alle Antipsychotika können über zentrale Effekte und Hypotonie zum Symptom Schwindel beitragen, besonders in Kombination mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen.
	<b>Antiepileptika</b> Neben zentral dämpfenden sind auch cerebellotoxische Effekte relevant (Carbamazepin, Phenytoin). Für Perampanel ist ein erhöhtes Sturzrisiko beschrieben.
	<b>Morphinderivate</b>
	<b>Virostatika</b> Aciclovir, Ganciclovir Anmerkung: erhöhtes Risiko bei eingeschränkter Nierenfunktion
	<b>Antibiotika</b> Chinolone, Makrolide, Metronidazol, Isoniazid

## S

## Sehstörungen

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	ACE-Hemmer	1–2% aller Patienten, innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn
	Alendronat, Pamidronat	bereits 24–48 h nach Einnahme Uveitis, Conjunctivitis, bei Dauertherapie regelmäßige augenärztliche Kontrollen
	Allopurinol	Verstärkung eines vorbestehenden Katarakts
!	Amiodaron	dosisabhängig, Beginn schleichend über Wochen, regelmäßig augenärztliche Kontrollen erforderlich
	Amlodipin	weniger als 1% der Patienten
!	Antidepressiva, trizyklische (Amitriptylin)	sollten bei geriatrischen Patienten keine Anwendung finden
	Antihistaminika, trizyklische (Loratadin, Cetirizine)	Entstehung durch atropinähnliche Wirkung, nur bei Langzeitanwendung
	Antikoagulanzen	v.a. Blutungen bei vorgeschädigtem Auge (Makuladegeneration)
	Anxiolytika (Alprozolam)	insbesondere reduzierter Cornealreflex sowie reduzierte Tiefenschärfe, schon 30 Minuten nach Einnahme mit Persistenz für 1–2 Tage nach Absetzen
	Aspirin	gelegentlich trockene Augen, Keratitis cave: erhöhte Blutungsneigung bei Kombinationstherapien insbesondere am vorgeschädigten Auge
!	Betablocker (Atenolol, Metoprolol, Propranolol)	Sicca-Syndrom, Progression eines Glaukoms, regelmäßige augenärztliche Kontrolle (Druckmessungen)
!	Chlorpromazin, Fluoxetin, Thioridazin, Prochlorperazin	anticholinerges Effekt, Störungen der retinalen Pigmentation v.a. bei Thioridazin extreme Lichtexposition meiden
!	Digitalisglykoside	(11–25% der Patienten), Störungen des Farbsehens, reversibel nach Absetzen
!	Diltiazem, Nifedipin, Verapamil	bis zu visuellen Halluzinationen, reversibel nach Absetzen
!	Gabapentin, Topiramamat, Lamotrigin	bei Topiramamat häufig erhöhter Innendruck durch gestörte Drainage, sofortiges Absetzen (gelegentlich sogar topische Glukokortikoide erforderlich)

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!	Glukokortikoide (Beclomethason, Hydrocortison, Prednison)	v.a. bei inhalativer Applikation cave: Kataraktpatienten (kann OP-Rate erhöhen)
!	Hydrocodon	verursacht auch Miosis, reversibel nach Absetzen
!	Ibuprofen	vorübergehender Effekt, vergeht nach 1–3 Monaten, bei Störungen des Farbsehens Dauer bis zu 8 Monate
!	Indomethazin	Corneaschäden bei 11–16% der Patienten, verschwommenes Gesichtsfeld, UV-Protektion bei Gefahr der Optikusneuritis!
!	Kortikosteroide (Beclomethason, Hydrocortison, Prednison)	v.a. bei inhalativer Applikation cave: Kataraktpatienten (kann OP-Rate erhöhen)
	Levothyroxin	Myastenie-ähnliche Symptome, Doppelbilder durch veränderten T3- und T4-Metabolismus
!	Niacin	dosisabhängig bereits 1–2 h nach Ersteinnahme, reversibel nach Absetzen (24–48 h)
	Nitroglyzerin	häufiger bei sublingualer Applikation, Halo um Lichtquellen!
!	Muskelrelaxanzien (Orphenadrin, Benzotropin, Baclophen)	durch schwachen anticholinergen Effekt kann ein Engwinkelglaukom klinisch manifest werden
	Omeprazol	< 1% der Patienten, auch Schwindel, visuelle Halluzinationen
	Phenothiazide	corneale Ablagerungen, sofortiges Absetzen
	Sildenafil	auch erhöhte Lichtempfindlichkeit durch Vasodilatation, dauert nur wenige Minuten, dosisabhängig, reversibel
!	SSRI	Absetzen erforderlich trotz meist spontanen Abklingens, da Lebensqualität häufig stark beeinträchtigt
	Statine (Atorvastatin)	weniger als 2% der Patienten, trockene Augen, verschwommenes Sehen

## S

**Sexualfunktionsstörungen**

Allgemein scheinen die entsprechenden UAW vor allem bei Antidepressiva (dort vor allem SSRI) und Antipsychotika aufzutreten, weiters häufig bei Benzodiazepinen und Opioiden.

Bezüglich der Wirkung von Antihypertensiva sind die Daten inkonsistent, Betablocker dürften in geringerem Ausmaß als bisher angenommen zu Störungen der Sexualfunktion führen, Medikamente, die am RAAS-System angreifen, dagegen vermehrt, auch für Ca-Antagonisten (Amlodipin beim Mann) und Diuretika gibt es entsprechende Hinweise. Die Wirkung wird prinzipiell über viele Ansatzpunkte erklärt (zentralnervöse Wirkung, Auswirkung auf das periphere vegetative Nervensystem, Veränderung der peripheren Durchblutung). Für viele Medikamente gilt aber, dass die ursächlichen Mechanismen noch offen bzw. lückenhaft sind und bei klinischen Studien das Thema Sexualfunktionsstörungen nicht abgefragt wurde.

Mögliche Vorgehensweisen bei Auftreten: Wait and see, Dosisreduktion, Drug holidays, Substanzwechsel, Verabreichung prosexuell wirkender Substanzen (z.B. Sildenafil oder Tadalafil).

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	ACE-Hemmer	Mechanismus: endokrin-adrenale Interferenzen sowie Veränderungen der peripheren Durchblutung Wirkung: alle Impotenz, teils Libidoverlust
	Amiodaron	Wirkung: erektile Dysfunktion, Impotenz, Libidoverlust
	Antidepressiva, trizyklische	sollten in der Geriatrie nicht angewendet werden Mechanismus: starke peripher-vegetative Auswirkungen (Hemmung des Noradrenalinrücktransports, Antagonismus von muskarinerg, cholinerg und alpha1-adrenerg Transmission)
	Antiepileptika	Carbamazepin und Phenytoin Lamotrigin (20% verringerte Clearance im Alter) Gabapentin, Pregabalin, Topiramate
	Antipsychotika	sowohl bei typischen als auch bei atypischen
!	Benzodiazepine	meist nur bei Überdosierung und langem Gebrauch cave: in der Geriatrie ist die HWZ teils erheblich verlängert
	Betablocker	Mechanismus: zentral und peripher vermittelt Impotenz, Libidoverlust, erektile Dysfunktion
	Cimetidin	Wirkung: Prolaktinerhöhung gilt nicht für Ranitidin und Famotidin
	Ciclosporin	sowohl Zunahme als auch Abnahme der Libido



W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Diuretika	Mechanismus: Antagonisten der Mineralkortikoidrezeptoren, Störungen in der Testosteronsynthese, Interferenz in der Gonadenhormonregulation
	Doxazosin	Impotenz, selten Priapismus
	Glukokortikoide	bei langfristiger Anwendung durch hormonelle Wirkung
!	Lipidsenker	selten, v.a. Pravastatin
!	Metoclopramid	Wirkung: bei langfristigem Gebrauch durch Prolaktinerhöhung
	Mirtazapin	
	Opiate	nur bei Langzeitanwendung v.a. Methadon, Hydrocodon und Buprenorphin mit Libidoverlust, erektiler Dysfunktion
	SGLT2-Hemmer	indirekt durch vermehrte Infektionen im Genitalbereich
!	SSRI, SNRI	insbesondere Fluoxetin (beste Studienlage) Mechanismus: Stimulierung der 5HT <sub>2</sub> -Rezeptoren, Interferenz mit Neurotransmittern, ev. auch durch Beeinflussung der Cytochrom-Systems Ausnahme: Bupropion mit gegenteiligem Effekt!

## S

## Stürze durch Einfluss von Medikamenten

Stürze sind im fortgeschrittenen Lebensalter ein relativ häufiges Ereignis, das neben Verletzungen (10 % versorgungspflichtige Weichteilverletzungen, 5 % Frakturen, 1 % hüftnahe Frakturen) vor allem funktionelle Folgen nach sich zieht, welche die Lebensqualität stark negativ beeinflussen: **Sturzangst, Einschränkung der Alltagsaktivitäten** und damit verbunden **funktioneller Abbau**.

Unabhängig von Umgebungsfaktoren sind es vor allem die sog. „intrinsic Faktoren“, die zu Stürzen führen (meist sind mehrere gleichzeitig vorhanden):

1. unspezifische Gleichgewichtsstörung
2. Aufmerksamkeitsdefizit (Gehen erfordert im Alter viel mehr Aufmerksamkeit als in jüngeren Jahren)
3. allgemeine Muskelschwäche  
(Ursachen u.a.: Malnutrition, Elektrolytentgleisung, Schmerz)
4. Hirnleistungsstörungen (Situationseinschätzung, Koordination, Apraxien) inkl. Delir\*
5. Orthostase\*\*
6. kardiale Rhythmusstörungen \*\*
7. vasovagale Dysregulation\*\*
8. Inkontinenz
9. Sehstörungen
10. Epilepsie

\* akuter Verwirrheitszustand aufgrund einer physischen Ursache, synonym: Durchgangssyndrom

\*\* Bewusstseinsverlust wird oft verdrängt, sodass Synkopen oft nicht als solche erkannt werden.

Zahlreiche Medikamente wirken auf diese intrinsic Faktoren (v.a. Punkte 1–6, 8 und 9) negativ verstärkend, sodass sich für den behandelnden Arzt die Notwendigkeit zur Neubewertung der medikamentösen Therapie und der Dringlichkeit ihrer Indikation ergibt (Primum nil nocere!).

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Antiarrhythmika, Typ 1A	strengste Indikationsstellung!
!	Anticholinergika	negativer Einfluss auf kognitive Funktionen, Delir-Gefahr! ↑ in Kombination mit anderen Substanzen, die negative Auswirkungen auf die Kognition haben bzw. delirogen wirken können sollten bei geriatrischen Patienten möglichst nicht verordnet werden!
	Antidepressiva, trizyklische	anticholinerge UAW!, sollten bei geriatrischen Patienten möglichst nicht verordnet werden!
!	Antidepressiva, SNRI	↑ mit anderen Substanzen, die Hyponatriämie verursachen (tritt oft erst nach mehreren Monaten auf – daher Elektrolyt-Kontrollen während gesamter Therapiedauer) sog. „asymptomatische Hyponatriämie“ verursacht Symptome wie milde Alkoholisierung!
!	Antidepressiva, SSRI	wie oben
	Antidepressiva: Trazodon	RR-Abfall bei Kombination mit CYP3A4-Hemmern (z.B. Makrolide, Azol-Antimykotika, Quetiapin, Ziprasidon, Cimetidin, Pantoprazol, Amiodaron, Diltiazem, Verpamil, SSRI, Galantamin)
!	Antidiabetika	cave: zu strenge BZ-Einstellung
!	Antihypertensiva inklusive Diuretika	↑ Risiko mit allen gleichsinnig wirkenden Substanzen orthostatische Dysregulation!
!	Antipsychotika (Neuroleptika), atypische	↑ Risiko mit anderen Psychopharmaka niedrigst mögliche Dosierung!, Risperidon und Olanzapin bei Parkinsonpatienten vermeiden!
!	Antipsychotika (Neuroleptika), klassische	↑ Risiko mit sedierenden Substanzen sollten bei geriatrischen Patienten möglichst nicht verordnet werden
	Augensalben	Visusbeeinträchtigung
!	Benzodiazepine	↑ mit anderen Psychopharmaka Muskelrelaxation, ↓ Aufmerksamkeit, ↓ Kognition
!	Betablocker	auch Augentropfen können systemisch wirken
	Digitalis	Arrhythmiegefahr in Kombination mit kalium-senkenden Diuretika regelmäßige Spiegel- und Elektrolyt-Kontrollen!
	Ergotaminpräparate	

## S

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Metoclopramid	cave: extrapyramidale UAW besonders in Kombination mit anderen Antipsychotika! cave: Serotonin-Syndrom in Kombination mit SSRI, nach i.v.-Gabe Hypotonie und Herzrhythmusstörungen möglich!
!	Nitrate	↑ mit anderen RR-senkenden Substanzen orthostatische Dysregulation!
	Sympathomimetika	siehe auch Kapitel „exzitatorische Substanzen“
	Zolpidem, Zopiclon	↑ Risiko mit Alkohol, CYP3A4-Hemmer wie bei Benzodiazepinen
!	≥ 5 Medikamente gleichzeitig	Indikationen überprüfen und Interaktionen prüfen

**Tipp:** In mehreren Studien wurde die sturz-mindernde Wirkung von Vitamin-D3-Gabe (durch Wirkung auf muskuläre Vitamin-D-Rezeptoren) bei Patienten mit zu niedrigen Vitamin-D-Spiegeln belegt.

## Synkopen verursachende Medikation und Begleitumstände

- Ein Synkope ist durch eine Hirnperfusionsminderung verursacht und führt nach einigen Minuten Bewusstlosigkeit zur spontanen Erholung. 10% aller Stürze sind durch Synkopen verursacht.
- Pathophysiologisch unterscheidet man:
  1. Reflexsynkopen: Eine Fehlfunktion des Baroreflexes bewirkt Vasodilatation und/oder eine Bradykardie.
  2. orthostatische Hypotonie
  3. kardiogene Synkopen durch:
    - Arrhythmien
    - myokardiale Erkrankungen

**Medikamente verursachen Synkopen** durch vasodilatatorische, volumsdepletorische oder arrhythmogene Nebenwirkungen. Besonders in der Startphase einer neuen Medikation zu beachten!

Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
ACE-Hemmer	RAAS-Hemmung, Dosisitration, Schellong-Test
Aliskiren	
Amiodaron	Arrhythmie, Indikation
Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten	RAAS-Hemmung, Dosisitration, Schellong-Test
Antihypertensiva, zentrale	Sympathikusblockade, orthostatische Synkope, Dosisitration
Antipsychotika	Vasodilatation, bes. bei alten, niedrigpotenten, Dosisitration, strenge Indikationsstellung
Betablocker	RAAS-Hemmung, Dosisitration, Schellong-Test
bradykardisierende Medikamente	siehe „Bradykardie“
Diuretika	Exsikkose, orthostatische Hypotonie, Indikationsprüfung, Nutzen-Risiko-Abwägung
Digitalisglykoside	proarrhythmogene Strenge, Indikationsstellung, Spiegelkontrolle
Kalziumantagonisten	negative Inotropie, Hypotonie, Vasodilatation, Dosisitration, Schellong-Test
Nitrate	Vasodilatation
Propafenon	Torsaden, strenge Indikationsstellung
Tachykardie auslösende Medikamente	siehe „Tachykardie“

## T

**Tachykardien auslösende Medikamente**

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Alphablocker	Digitalis, Diuretika
!	Betamimetika	Dosistitration
!	Antidepressiva, trizyklische	Präparatwechsel anstreben
	Diphenhydramin	cave: Sedierung
	Digitalisglykoside	Hemmung Na-K-Pumpe, proarrhythmogen
	Doxazosin	Digitalis, Diuretika
	Ergotpräparate	
	Fluvoxamin	
	H1-Blocker	QT-Verlängerung
	Ipratropiumbromid, Tiotropium	
	Kalziumantagonisten	↑ Alphablocker
	Nitrate	
	Opiate	
	Oxybutinin	anticholinerge Wirkung
!	Schilddrüsenhormone	
!	Sotalol	Sympathikotonus, Hypokaliämie, Dosistitration
	Solifenacin	
!	Theophyllin	erst ab Goldstadium III bei der COPD indiziert, Spiegelkontrollen
	Trazodon	reflektorisch bei Blutdruckabfall, in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren

**Tipp:** EKG-Kontrollen, QT-Messung, Elektrolytkontrolle, Anwendungshäufigkeit inhalativer Betamimetika erfragen

**Verwirrheitszustand/Delir**

Zahlreiche Pharmaka werden mit der Pathophysiologie von Delirien in Verbindung gebracht – eine zentrale Rolle spielen dabei Einflüsse auf Neurotransmitter, besonders Acetylcholin, Dopamin, GABA und Serotonin.

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
	Amiodaron	Risiko ↑ mit anticholinergen Substanzen
!!	Analgetika	Opiate: Sedierung ↑ mit Sedativa, Antidepressiva, Alkohol, Antiepileptika Alle Analgetika können delirogen wirken. Indometacin gilt als risikoreich, Paracetamol als sicher. Opiate sind Hochrisikosubstanzen.
!	Antibiotika und andere Antiinfektiva	Für Chinolone ist das delirogene Potenzial am besten belegt. Acyclovir und Voriconazol sind mit Delirien assoziiert. Vielen Antibiotika wurde schon ein delirogenes Potenzial zugeordnet, wobei eine Abgrenzung zum delirogenen Potenzial der Grundkrankheit oft schwierig ist.
!	Antihypertensiva	Alphablocker: ZNS-Dämpfung ↑ mit Antihistaminika, Alkohol, Opiaten, Benzodiazepinen, Antipsychotika cave: Elektrolytentgleisung unter Diuretika
!	Antikonvulsiva	Sedierung ↑ mit Sedativa, Opiaten, Antidepressiva, Alkohol, anderen Antiepileptika, ... Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin: Toxizität ↑ mit MAO-Hemmern, SSRI, Antipsychotika, Metoclopramid, Alkohol, Lithium UAW sind meist Folge einer Überdosierung höheres Risiko bei Primidon, sonst eher geringes Risiko cave: Hyponatriämie unter Carbamazepin und Oxcarbazepin
!	Antipsychotika (Neuroleptika)	Sedierung ↑ mit Sedativa, Opiaten, Antidepressiva, Alkohol, ... anticholinerge Wirkungen ↑ mit Anticholinergika, Parasympathikolytika Präparate mit anticholinenger Potenz (z.B. Clozapin) sind stärker delirogen

## V

W	Substanz(gruppe)	Anmerkungen/Interaktionen
!!	Benzodiazepine	Wirkung ↑ mit Sedativa, Opiaten, Antidepressiva, Alkohol, Antihistaminika, Antiepileptika, ... Atemdepression mit Buprenorphin Wirkung von Triazolam ↑ mit Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Diltiazem, Ritonavir Wirkung ↑ von Diazepam mit Omeprazol Abhängigkeitsrisiko ↑ mit Opiaten auch ein Entzug kann Delir verursachen paradoxe Reaktionen möglich keinesfalls als Dauermedikation kurzwirksame Substanzen bevorzugen
!	Herzglykoside	abhängig von Dosis und Blutspiegel
!!	Lithium	Toxizität/Spiegel ↑ mit Diuretika, ACE-Hemmern, AT-II-Antagonisten, NSAR, Antipsychotika, SSRI, trizyklischen Antidepressiva, Carbamazepin, Antihistaminika, Alkohol, Opiaten, Benzodiazepinen
!!!	Parasympatholytika – Anticholinergika	ZNS-Toxizität ↑ mit Alkohol, trizyklischen Antidepressiva, Antiepileptika, Antihistaminika, Benzodiazepinen, Opiaten, Antipsychotika, Antiparkinsonmitteln Trospium ist nicht ZNS-gängig und daher erste Wahl cave: ZNS-gängige Substanzen wirken auch negativ auf kognitive Fähigkeiten
!!!	Parkinsontherapie	Wirkung ↑ in Kombinationstherapie DOPA-Agonisten: Wirkung ↑ mit Alkohol und anderen sedierenden Substanzen Cabergolin: Toxizität ↑ mit Fluoxetin, Paroxetin, Clarithromycin, Ketoconazol, ... MAO-B-Hemmer: Serotonin-Syndrom mit SSRI (v.a. Fluoxetin, Fluvoxamin, Kl), Triptanen, trizyklischen Antidepressiva Amantadin: Risiko ↑ mit trizyklischen Antidepressiva und Anticholinergika bei Demenz häufig Delir, ohne Demenz meist nur Halluzinationen L-DOPA hat die geringste delirogene Potenz, auch COMT-Hemmer haben ein geringes Risiko höheres Risiko für Amantadin und Dopa-Agonisten
	SSRI-Antidepressiva	Risiko ↑ mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen und Opiaten Serotonin-Syndrom s.u.
!!	Steroide, systemisch	Risiko dosisabhängig



**Serotonin-Syndrom:**

Auch beim Serotonin-Syndrom können neurokognitive Veränderungen wie Agitiertheit, Unruhe oder Verwirrtheit in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Weitere Symptome umfassen Störungen des autonomen Nervensystems (Schwitzen, Hypertonie, Tachykardie, Diarrhoe) und neuromuskuläre Hyperaktivität (Tremor, Myoklonus, Augenmuskelklonus, Muskeltonus-Steigerung, Hyperreflexie) sowie Hyperthermie. Hypertensive Krisen und exzessives Fieber können lebensbedrohliche Zustände hervorrufen. Die Symptome treten meist innerhalb weniger Stunden nach Einnahme, Dosiserhöhung, Kombination oder Überdosierung von serotonergen Arzneistoffen ein. Die Diagnosestellung erfolgt anhand von Klinik und Medikationsanamnese.

Ursächlich ist die Erhöhung der Serotonin-Konzentration mit einer exzessiven Aktivierung zentraler und peripherer Serotonin-Rezeptoren als unerwünschte (meist additive) Wirkung zahlreicher Arzneimittel. Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus sind hier viele Antidepressiva zu nennen: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Escitalopram und Citalopram zählen ebenso dazu wie die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin. Auch für Trizyklika (Clomipramin, Imipramin) und Johanniskraut wurden serotonerge Effekte berichtet. Opiate wie Tramadol, Pethidin oder Fentanyl, das Antitussivum Dextromethorphan und Antiemetika vom Typ der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten („Setrone“) wurden ebenfalls als Auslöser beschrieben. Der MAO-(Monoaminoxidase)-Hemmer Moclobemid sowie die Parkinsonmedikamente Selegilin und Rasagilin blockieren den Serotonin-Abbau, wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sind Kombinationen mit SSRI und SNRI kontraindiziert. Auch das Antibiotikum Linezolid wirkt als reversibler MAO-Hemmer, die Kombination mit SSRI oder SNRI sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. In der geriatrischen Praxis weniger bedeutsam sind die direkten Serotonin-Agonisten wie z.B. Mutterkornalkaloide (Ergotamine), das Ergolin-Derivat Bromocriptin und (noch) die Migränetherapeutika aus der Gruppe der Triptane.

Siehe auch Broschüre „Delir“ der ÖGGG: ISBN: 978-3-7089-10994

**Abkürzungen:**

- ! = besondere Relevanz im Hinblick auf Häufigkeit oder Schwere  
 ↑ = verstärkend  
 ↓ = abschwächend  
 AB = Antibiotikum  
 ACE = Angiotensin Converting Encyme  
 AD = Antidepressiva  
 ADH = antidiuretisches Hormon  
 AGA = Aminoglykosidantibiotika  
 AI = Arzneimittelinteraktion  
 AlkP = alkalische Phosphatase  
 ALT = Alanin-Aminotransferase  
 AM = Arzneimittel  
 ASS = Acetylsalicylsäure  
 BB = Blutbild  
 bes. = besonders  
 BMD = Bone Mineral Density, Knochendichte  
 BPH = benigne Prostatahyperplasie  
 BV = Bioverfügbarkeit  
 BZ = Blutzucker  
 bzw. = beziehungsweise  
 cave = Achtung/Vorsicht  
 CIDP = Chronic Immune Demyelinating Polyneuropathy  
 CLH = hepatische Clearance  
 COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase  
 COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
 CYP = Cytochrom  
 DMARD = Disease Modifying Antirheumatic Drug („antirheumatische Basistherapie“)
   
 DPP = Dipeptidylpeptidase  
 E = hepatische Extraktion (bei einmaliger Leberpassage = First-Pass-Effekt)  
 EKG = Elektrokardiogramm  
 ev. = eventuell  
 g = Gramm  
 GERD = Gastroesophageal Reflux Disease  
 GFR = Glomeruläre Filtrationsrate  
 GI = gastrointestinal  
 GLP = Glucagon-like Peptid  
 GnRHa = Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten  
 GPT = Glutamat-Pyrovat-Transaminase  
 h = Stunde  
 HCT = Hydrochlorthiazid  
 hepat. = hepatisch  
 HWG = herzwirksames Glykosid  
 HWZ = Halbwertszeit  
 IFN = Interferon  
 INH = Isonicotinsäurehydrazid  
 inkl. = inklusive  
 INR = International Normalized Ratio  
 i.v. = intravenös  
 K = Kalium  
 KI = Kontraindikation  
 Li = Lithium  
 M = Morbus  
 MAI = Medication Appropriateness Index

MAO = Mono-Amino-Oxidase  
Mg = Magnesium  
mg = Milligramm  
MPR = Medication Possession Rate  
MTX = Methotrexat  
Na = Natrium  
NL = Neuroleptika  
NMH = niedermolekulares Heparin  
NNH = Number Needed to Harm  
NNT = Number Needed to Treat  
NPH = Neutral Protamin Hagedorn  
NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika  
NYHA = New York Heart Association  
OAK = orale Antikoagulation  
ÖGGG = Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie  
OTC = Over The Counter  
p.o. = per os  
PPI = Protonenpumpeninhibitoren  
PT = Prothrombinzeit  
PTT = partielle Thromboplastinzeit  
QH = Bluffluss durch die Leber  
Q<sub>0</sub> = extrarenaler Ausscheidungsbruchteil bei normaler Nierenfunktion  
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System  
RR = Blutdruck  
s. = siehe  
SD = Schilddrüse  
SIMD = Substance-Induced Mood Disorders  
SNRI = Serotonin Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor  
sog. = sogenannte  
SSRI = Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor  
TSH = Thyroidea stimulierendes Hormon  
TTS = Transdermales Therapeutisches System  
TZA = trizyklische Antidepressiva  
u.a. = unter anderem  
u.Ä. = und Ähnliches  
UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung  
u.U. = unter Umständen  
v.a. = vor allem  
Vgl. = Vergleich  
W = Wertigkeit  
WHO = World Health Organization  
WW = Wechselwirkung  
z.B. = zum Beispiel  
ZNS = zentrales Nervensystem  
zw. = zwischen



ISBN: 978-3-7089-1478-7

