ERSTELLUNG EINES HYPOTONIE – RISIKOSCORES UND VALIDIERUNG ANHAND EINER RETROSPEKTIVEN ANWENDUNGSBEOBACHTUNG AN GERIATRISCHEN PATIENTEN

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
DOKTORGRADES DER NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.)
DER FAKULTÄT CHEMIE UND PHARMAZIE
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

vorgelegt von

Mirjam Schwarz

aus

Regensburg

im Jahr

2020

Eidesstaatliche Erklärung

“Ich, Schwarz, Mirjam geboren am 12. Juni 1990 in München, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift

des Promovenden

Promotionsgesuch eingereicht am:

Die Arbeit wurde angeleitet von: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Ekkehard Haen

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen für den Vorschlag des Themas und für die konstruktive Unterstützung und Betreuung.

Großer Dank gilt ebenso der medbo Regensburg, sowie dem Klinikum Nürnberg Nord, hier insbesondere Herrn PD Dr. med. Stephan Schiekofer, sowie Herrn Dr. med. Reinhold Waimer, für ihr Engagement und die Ermöglichung dieser Anwendungsbeobachtung auf den geriatrischen Stationen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Professor Dr. rer. nat. Jens Schlossmann, einschließlich des Arbeitskreises Pharmakologie und Toxikologie für die fachlichen Anregungen während der Seminare.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe für die fruchtbare Zusammenarbeit, zahlreichen Kongressbesuche und die großartige Arbeitsatmosphäre bedanken.

Selbstverständlich danke ich auch meiner Familie und meinen Freunden von ganzem Herzen für ihre Motivation und Unterstützung.

„in bunten Bildern wenig Klarheit,
viel Irrtum und ein Fünkchen Wahrheit,
so wird der beste Trank gebraut,
der alle Welt erquickt und auferbaut.“
(Goethe’s Faust. Eine Tragödie.)

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung I
Danksagung II
Inhaltsverzeichnis III
1 Einleitung 1
2 Herleitung des Themas 2
2.1 Regulation des Blutdruckes; ein kurzer Überblick der beteiligten neuronalen und humoralen Effektorsysteme 2
2.2 Physiologische Faktoren die den Blutdruck beeinflussen 10
2.3 Messung des Blutdruckes 10
2.4 Hypotonie als Störung der Blutdruckregulation in Abgrenzung zur orthostatischen Dysregulation, ihre Folgen und Risikofaktoren 12
2.4.1 Definition der Hypotonie 12
2.4.2 Definition der Orthostase 13
2.4.3 in der Literatur beschriebene Risikofaktoren einer Hypotonie 14
2.5 Der geriatrische Patient und die Notwendigkeit einer Risikobewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen 23
2.6 AMBEW – ein internetbasiertes Computerprogramm zur Arzneimittelbewertung 24
3 Aufgabenstellung 29
4 Material und Methoden 31
4.1 Die Entwicklung eines Hypotonie-Risikoscores 31
4.1.1 Literaturrecherche 31
4.1.2 Berechnung der Rezeptorbesetzung 34
4.2 Durchführung und Design der Anwendungsbeobachtung 36
4.2.1 Erfassungs- und Codierungsplan 38
4.2.2 Statistische Auswertung 50
4.3 Weiterentwicklung eines Computerprogrammes zur Medikationsbewertung (AMBEW) 52
5 Ergebnisse 53
5.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche für den Hypotonie-Risikoscore 53
5.1.1 Ergebnisse aus der wirkstoffbezogenen Literaturrecherche 53
5.1.2 Ergebnisse aus der epidemiologischen Literaturrecherche 82
5.2 Der Hypotonie-Risikoscore 83
5.3 Deskriptive Auswertung der klinischen Anwendungsbeobachtung 89

5.3.1 Ergebnisse aus den Korrelationsanalysen 111
5.3.2 Statistische Auswertung der verordneten Wirkstoffe 119
5.4 Statistische Auswertung der gemessenen Blutdruckwerte 125
5.5 Validierung des Hypotonie-Risikoscores anhand der klinischen Anwendungsbeobachtung 133
5.6 Ergebnisse aus dem gemischt linearen Modell 133
5.7 AMBEW- ein internetbasiertes Computerprogramm zur Arzneimittel- und Risikobewertung 138
6 Diskussion 142
6.1 Stärken und Schwächen des Hypotonie Risikoscores 143
6.1.1 Diskussion der Literaturrecherche 143
6.1.2 Diskussion des Scorepunktes „der Wirkmechanismus lässt eine Blutdrucksenkung vermuten“ 147
6.1.3 Diskussion des Scorepunktes „für den Wirkstoff ist als UAW in der Fachinformation eine Hypotonie beschrieben“ 148
6.1.4 Diskussion des Scorepunktes „Fallberichte zum Auftreten einer Hypotonie“ 149
6.1.5 Diskussion des Scorepunktes „ der Wirkstoff besetzt oder inhibiert die Zielrezeptoren für Blutdrucksenkung ≥50%“ 149
6.1.6 Diskussion des Scorepunktes „Alter über 60“ 154
6.1.7 Diskussion des Scorepunktes „mehr als 2 Diagnosen für die in der Literatur ein Zusammenhang mit einer Hypotonie beschrieben ist“ 154
6.1.8 Diskussion des Scorepunktes „Compliance“ 159
6.2 Stärken und Schwächen der Anwendungsbeobachtung 160
6.3 Stärken und Schwächen des Zielparameters Blutdruck 162
6.4 Stärken und Schwächen des statistischen Modelles 164
6.5 Diskussion der Ergebnisse aus der Anwendungsbeobachtung 164
6.6 Vergleich des Hypotonie Risikoscores mit der Anwendungsbeobachtung 175
6.7 Diskussion AMBEW 180
7 Zusammenfassung 188
Definitionen V
Abkürzungsverzeichnis VI
Tabellenverzeichnis VIII
Abbildungsverzeichnis IX
Formelverzeichnis XII
Quellenverzeichnis XIII

1 Einleitung

In Zeiten des demographischen und gesellschaftlichen Wandels in Altersstruktur und Lebensstil sieht sich auch das Gesundheitssystem mit neuen Herausforderungen konfrontiert.[1] So waren im Jahr 2000 noch 16,6% der in Deutschland lebenden Bevölkerung über 65 Jahre alt, im Jahr 2016 waren es bereits 21,2%.[2] Diese demographische Verschiebung wird, bezogen auf die Pharmakotherapie, in den Zulassungsstudien für Medikamente nur ungenügend abgebildet. Sie werden typischerweise an einem jüngeren Patientenkollektiv durchgeführt, das aber nicht dem späteren Verschreibungskollektiv entspricht. So rückt die Pharmakovigilanz - die Analyse und Abwehr von Arzneimittelrisiken[3] zunehmend in den Fokus. Auf diesem Gebiet nimmt die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) einen besonderen Stellenwert ein. Im Kernpunkt der AMTS steht eine kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln, basierend auf einer Erfassung und Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.[1] Diese Art der Risikobewertung muss hier jedoch ebenfalls eine patientenindividuelle Abschätzung der Risikofaktoren unter Polypharmazie beinhalten. Auch ist eine direkte Kommunikation zwischen Ärzten - Apothekern - Pflegepersonal und dem Patienten Grundvorrausetzung um die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten. Bisher gibt es jedoch nur wenig wissenschaftliche Ansätze diesen neuen Herausforderungen gegenüberzutreten.

2 Herleitung des Themas

2.1 Regulation des Blutdruckes; ein kurzer Überblick der beteiligten neuronalen und humoralen Effektorsysteme

Das Herzzeitvolumen und der periphere Widerstand sind die maßgeblichen Größen für die Regulation des Blutdruckes.[4] Eine einfache Näherungsformel, basierend auf dem Ohm'schen Gesetz[5] um den mittleren arteriellen Blutdruck zu bestimmen, multipliziert das Herzzeitvolumen mit dem totalen peripheren Widerstand.[6] Das Herzzeitvolumen wiederum wird bestimmt durch die Herzfrequenz und durch das Schlagvolumen.[6]

Der Blutdruck wird über drei verschiedene Mechanismen reguliert; Kurz – Mittel – und Langfristige.[4]

Bei der kurzfristigen Blutdruckregulation binnen Sekunden spielt der Barorezeptorenreflex eine wichtige Rolle.[4] So werden bei einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes die Drucksensoren aktiviert, woraufhin in der medulla oblongata der Parasympathikus aktiviert und der Sympathikus gehemmt wird.[4] Daraus resultiert eine negative Chronotropie und Inotropie am Herzen, sowie eine Vasodilatation.[4] Als Folge dieser Reduzierung des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstandes sinkt nun der Blutdruck.[4] Der Barorezeptorenreflex dient aber auch dazu den Blutdruck zu erhöhen, wenn ein reduzierter venöser Rückfluss zum Herzen und eine verminderte cardiale Auswurfleistung den Blutdruck sinken lassen.[7] In diesem Falle wird der Sympathikustonus erhöht und der Parasympathikustonus gesenkt, wodurch die Herzauswurfleistung und der periphere Widerstand erhöht werden.[7]

Mittelfristig wird der Blutdruck über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert.[4] Hier greift das Angiotensin II, das durch das aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere freigesetzten Renin entsteht, über mehrere Mechanismen in die Blutdruckregulation ein.[4] Zum einen erhöht es den peripheren Widerstand durch eine Vasokonstriktion, zum anderen stimuliert es die Noradrenalin -und Vasopressin (ADH)-Ausschüttung, sowie die Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde.[4]

Maßgeblich für die langfristige Regulation des Blutdruckes ist die Einstellung des Blutvolumens,[4] die ebenfalls über das RAAS und Vasopressin, sowie über das atriale natriuretische Peptid (ANP) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vorgenommen wird.[4] Eine verstärkte Diurese lässt das Blutvolumen und somit das Herzzeitvolumen sinken.[4] Das Vasopressin – auch antidiuretisches Hormon genannt, reguliert über den Gauer-Henry-Reflex

das zirkulierende Blutvolumen.[4] Natriuretische Peptide, die bei Dehnung des Atriums frei werden hemmen den Renin -und Aldosteron-Release, steigern die GFR und senken so das Blutvolumen.[4] Auch führt eine Vasodilatation, vermittelt über die natriuretischen Peptide zu einem Blutdruckabfall.[4]

Beteiligte neuronale und humorale Effektorsysteme bei der Blutdruckregulation

Zunächst soll ein kurzer Überblick über die wesentlichen Effektorsysteme der Blutdruckregulation gegeben werden.

1. α-Rezeptoren

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
α_1	G_q	Glatte Muskelzellen von Blutgefäßen[9]	Vasokonstriktion ⇨ peripherer Widerstand ↑ Vorlast, Nachlast ↑ **Blutdruck ↑**
α_2	G_i	ZNS peripheres Nervensystem	Präsynaptisch zentral: Noradrenalin-Release aus noradrenergen Neuronen ↓ postsynaptisch zentral: Aktionspotentialfrequenz des Sympathikus ↓ zentrale Blutdrucksenkung präsynaptisch peripher: Sympathikustonus ↓ Herzzeitvolumen ↓ Peripherer Widerstand ↓ **Blutdruck ↓**

Tabelle 1 α-Rezeptoren und der Blutdruck

2. β-Rezeptoren

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
β_1	G_s	Herzmuskel Juxtaglomeruläre Zellen der Niere	Positiv inotrop Positiv chronotrop Positiv dromotrop Reninfreisetzung ↑ (RAAS↑) Schlagvolumen ↑ Herzzeitvolumen ↑ **Blutdruck ↑**
β_2	G_s	Glatte Gefäßmuskulatur Magen Darm Trakt Bronchien	Gefäßdilatation Peripherer Widerstand ↓ **Blutdruck ↓**

Tabelle 2 β-Rezeptoren und der Blutdruck

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

Rezeptor/Enzym	**Kopplung**[6,8]	**Vorkommen**[6,8]	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung**[6,8]
ACE	---	Endothelzellen Plasma	Angiotensin I → Angiotensin II
AT_1-Rezeptor	G_q	Glatte Gefäßmuskulatur Niere Nebennierenrinde Nebennierenmark Herz	Gefäßkontraktion Natrium-Reabsorption im proximalen Tubulus↑ Aldosteronfreisetzung ↑ Adrenalinfreisetzung ↑ Peripherer Widerstand ↑ Flüssigkeitsretention **Blutdruck ↑**
Renin	---	Juxtaglomeruläre Zellen	Angiotensinogen → Angiotensin I
Endothelialer Natrium Kanal	---	Spätdistaler Tubulus Sammelrohr	Na-Resorption ↑ Zirkulierendes Blutvolumen ↑ **Blutdruck↑**
V_2- Rezeptor	G_s	Sammelrohr	Diurese ↓
V_1-Rezeptor	G_q	Glatte Gefäßmuskulatur Glatte Muskeln Hepatocyten Thrombocyten	Vasokonstriktion

Tabelle 3 das RAAS und der Blutdruck

4. L-Typ-Calcium-Kanäle:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung**[6,8]	**Vorkommen**[6,8]	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung**[6,8]
Spannungs-abhängiger L-Typ-Calcium-Kanal	---	Glatte Gefäßmuskelzellen Herzmuskelzellen	Positiv chronotrop Positiv dromotrop Positiv inotrop Vasokonstriktion **Blutdruck ↑**

Tabelle 4 L-Typ-Calcium-Kanäle und der Blutdruck

5. Volumenhaushalt

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
Na-K-2Cl-Carrier	---	Henle-Schleife	Flüssigkeitsausscheidung ↓ Zirkulierendes Blutvolumen ↑ Peripherer Widerstand ↑ **Blutdruck**↑
Na-Cl-Carrier	---	Distaler Tubulus	s.o.
Na-K-Carrrier	---	Distaler Tubulus Sammelrohr	Natriumrückresorption ↑ Flüssigkeitresorption ↑ Zirkulierendes Blutvolumen ↑ **Blutdruck** ↑

Tabelle 5 der Volumenhaushalt und der Blutdruck

6. Serotonin - Rezeptoren:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
5-HT_{2A}-Rezeptoren	G_q[10]	Thrombocyten[10] Glatte Gefäßmuskulatur[10] Nebenniere[10] ZNS[10]	Vasokonstriktion[10] Adrenalinfreisetzung[10] ↑ Sympathikustonus[10] ↑ Peripherer Widerstand ↑ **Blutdruck** ↑ Vasopressinfreisetzung ↑ (Rattenstudien)[11]
5-HT_{1A}-Rezeptoren	G_i	ZNS	Sympathikustonus[12] ↓ Renaler Blutfluss[12] ↑ **Blutdruck**[12] ↓
5-HT_{2B}-Rezeptoren	G_q	Gefäßendothel Magen	NO-Freisetzung ↑ Vasodilatation
5-HT_4-Rezeptoren	G_s	Herz Magen-Darm	Positiv inotrop Positiv chronotrop

Tabelle 6 Serotonin – Rezeptoren und der Blutdruck

7. Histamin-Rezeptoren:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
H_1-Rezeptoren	G_q	Mastzellen Basophile ZNS Nebennierenmark	endotheliale NO-Freisetzung ↑ Vasodilatation **Blutdruck ↓**
H_2-Rezeptoren	G_s	Gefäße Herz Magen	Dilatation von Arteriolen und Venolen **Blutdruck ↓** Positiv chronotrop[6,13] Positiv inotrop[6,13]

Tabelle 7 Histamin – Rezeptoren und der Blutdruck

8. Dopamin-Rezeptoren:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
D_1-Rezeptoren	G_s	Glatte Muskelzellen Nierenblutgefäße ZNS	Vasodilatation Nierendurchblutung ↑ GFR ↑ Reninfreisetzung[14] ↑ Natriurese[6,15] ↑ **Blutdruck ↓**
D_2-Rezeptoren	G_i	Präsynaptisch an Postganglionären sympatischen Nerven Magen-Darm-Trakt ZNS	Noradrenalin – Release[14] ↓ Vasodilation[14] Negativ inotrop[14] Aldosteron Freisetzung[14] ↓ **Blutdruck ↓** Peristaltik ↓ Erbrechen

Tabelle 8 Dopamin – Rezeptoren und der Blutdruck

9. Opioid-Rezeptoren

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
µ/k- Rezeptoren	G_i	ZNS Magen-Darm	Histaminfreisetzung ↑ Sympathikustonus ↓ Herzfrequenz ↓ Herzzeitvolumen ↓ Hemmung des Barorezeptor Reflexbogen[16] **Blutdruck ↓**

Tabelle 9 Opioid – Rezeptoren und der Blutdruck

10. Guanylatcyclasen (GC):

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
Lösliche GC			Vasodilatation **Blutdruck ↓**
Membranständige GC			Vasodilatation Natriurese ↑ Aldosteron Freisetzung ↓ Vasopressin Freisetzung ↓ **Blutdruck ↓**

Tabelle 10 Guanylatcyclasen und der Blutdruck

11. K_{ATP}-Kanal:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung[6,8]**	**Vorkommen[6,8]**	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung[6,8]**
K_{ATP}-Kanal	---	Glatte Muskulatur arterieller Blutgefäße Herz	Membranhyperpolarisation Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Calcium Kanäle ↓ Vasodilatation **Blutdruck ↓**

Tabelle 11 K_{ATP}-Kanal und der Blutdruck

12. Prostacyclin, Endotheline:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung**[6,8]	**Vorkommen**[6,8]	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung**[6,8]
IP-Rezeptor	G_s	Glatte Gefäßmuskulatur	Vasodilatation
$ET_{A/B}$-Rezeptor	G_q	Glatte Gefäßmuskulatur	Vasokonstriktion

Tabelle 12 Prostacyclin, Endothelin und der Blutdruck

13. Muscarinerge-Rezeptoren:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung**[6,8]	**Vorkommen**[6,8]	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung**[6,8]
M2-Rezeptor	G_i	Herz	Negativ inotrop Negativ dromotrop Negativ chronotrop **Blutdruck ↓**
M3-Rezeptor	G_q	Glatte Muskelzellen Drüsen Endothel	Drüsensekretion Kontraktion der glatten Muskelzellen NO-Spiegel ↑ Vasodilatation **Blutdruck ↓**

Tabelle 13 Muscarin – Rezeptoren und der Blutdruck

14. P2Y12-Rezeptoren:

Rezeptorsubtyp	**Kopplung**[6,8]	**Vorkommen**[6,8]	**Physiologische Wirkung bei Aktivierung**[6,8]
P2Y12-Rezeptor	G_i	Thrombocyten	Hemmung der Kontraktion des glatten Gefäßmuskels (Rattenversuch)[17]

Tabelle 14 P2Y12 – Rezeptoren und der Blutdruck

2.2 Physiologische Faktoren die den Blutdruck beeinflussen

Der Blutdruck stellt keinen konstanten Parameter dar, denn er ist starken Schwankungen unterlegen. Nicht nur oben genannte Rezeptor – und Enzymsysteme, die durch Pharmaka beeinflusst werden, spielen eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation, sondern auch physiologische Faktoren können den Blutdruck beeinflussen. Nach O'Brien et al.[18] wird der Blutdruck ebenfalls beeinflusst von:

- Atmung (CO_2)
- Psyche: Angst, Nervosität
- Physische Anstrengungen – betrifft vorallem die Systole
- Mahlzeiten
- Temperatur
- Schmerzempfinden
- Tages/Nachtzeit – nächtliches sogenanntes Dipping, (Absinken des Blutdruckes) mit dem höchsten Blutdruckwert morgens.
- Über/Untergewicht
- Weißkittel Hypertonie oder Weißkittel – Normotension

Auch sind Stuhl- oder Harndrang,[19] das Sprechen während der Messung, oder auch übereinander geschlagene Beine weitere Faktoren die den momentanen Blutdruck verändern können.

2.3 Messung des Blutdruckes

Eine genaue Blutdruckmessung ist wichtig um zuverlässig eine Diagnose zu stellen, eine adäquate Therapie zu wählen, sowie um das Outcome abzuschätzen.[18] Die einzelnen Werte der Blutdruckmessungen müssen dabei immer als Momentaufnahme gesehen werden und auch so interpretiert werden.

Anleitungen zur richtigen Blutdruckmessung finden sich unter anderem in der „Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie"[20], sowie in einer „Standardarbeitsanweisung zur Blutdruckmessung für die Apotheke"[21], herausgegeben von der ABDA.

Für die Blutdruckmessung lege artis sind beschrieben:

- Schaffung einer ruhigen Atmosphäre[18,21]
- angenehme Temperatur während der Messung[18]
- geeignetes und validiertes, gewartetes Blutdruckmessgerät[21]
- Messung sollte sitzend erfolgen[20,21]
- 3-5 minütige Ruhepause vor der Messung[20] ohne Gespräche während der Ruhephase und während der Messung[18,21]
- ca. 1 Stunde vor der Messung kein Koffein, Alkohol oder Zigaretten konsumieren[21]
- Arm sollte bei Handgelenksgeräten beim Halten unterstützt werden und nicht bewegt werden, sonst kann die Diastole um 10% erhöht sein.[18]
- Kleidungsstücke sollten den Arm nicht abschnüren[21]
- Manschette sollte auf Herzhöhe sein[18,20] (ist der Arm unterhalb der Herzhöhe, so kann der Blutdruck überschätzt werden, ist er über dem Herzlevel, so wird der Blutdruck unterschätzt. Unterschied bis zu 10mmHg möglich[18])
- Manschette muss die richtige Größe haben[20,21] und richtig angelegt sein. Ist sie zu klein, so wird der Blutdruck zu hoch eingeschätzt, ist sie zu groß, so wird der Blutdruck unterschätzt (10-30mmHg Differenz bei der Messung möglich). [18]
- unteres Ende der Manschette soll 2-3cm über der Armbeuge liegen, und mittig auf der Arteria brachialis[18,21]
- beidseitig messen, um etwaige Rechts-Links-Differenzen festzustellen[20,21]
- Arm mit der geringeren Muskelmasse ist zu bevorzugen[21]
- Messung unter vergleichbaren Bedingungen wiederholen (z.B. gleiche Tageszeit)[21]

In der klinischen Praxis sind 2 Messmethoden etabliert – die auskultatorische Methode mit Hilfe eines Sphygmomanometer und die oszillometrische Messung mit Hilfe eines elektronischen Messgerätes.

2.4 Hypotonie als Störung der Blutdruckregulation in Abgrenzung zur orthostatischen Dysregulation, ihre Folgen und Risikofaktoren

Der systolische Blutdruck entspricht dem Druck, der notwendig ist um das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta auszuwerfen.[4] Hierfür muss der diastolische Aorten – und Pulmonalarteriendruck, durch eine während der Systole aktiv generierten Wandspannung, der Nachlast, überwunden werden.[4]

Der diastolische Blutdruck entspricht dem Druck, der während der Füllungsphase des Herzens mit Blut herrscht.[4] Am Ende der Diastole sind die Ventrikel des Herzens mit Blut gefüllt, wodurch eine passive Wandspannung entsteht, die Vorlast.[4]

2.4.1 Definition der Hypotonie

Nach den Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie gilt ein Blutdruck von systolisch 120-129mmHg und diastolisch 80-84mmHg als „normal“[20] – normoton. Nun können diese Werte pathologisch nach oben oder nach unten abweichen, also hyperton (ab 140:90mmHg[20]) oder hypoton werden.

Eine Hypotonie ist nach der deutschen Hochdruckliga definiert als ein Blutdruck mit systolischen Werten unter 100mmHg.[22] Der Pschyrembel definiert eine arterielle Hypotonie ebenfalls als eine „Erniedrigung des systolischen Blutdrucks auf unter 100mmHg“.[23] Da in den meisten Ländern eine Hypotonie kein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, ist sie auch bekannt unter dem Namen „german disease“.[24,25]

In Deutschland ist eine Hypotonie unter I95-I99 „sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems“ als ICD I95.- codiert. Sie kann unterschieden werden in eine essentielle, eine orthostatische und eine sekundäre Form (beispielsweise durch Arzneimittel bedingte Hypotonien).

I95-I99 Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems

I95.- Hypotonie

Exkl.: Hypotonie-Syndrom der Mutter (O26.5)
Kardiovaskulärer Kollaps (R57.9)
Unspezifischer niedriger Blutdruckwert o.n.A. (R03.1)

I95.0 Idiopathische Hypotonie

I95.1 Orthostatische Hypotonie

Inkl.: Orthostatische Dysregulation

Exkl.: Neurogene orthostatische Hypotonie [Shy-Drager-Syndrom] (G23.8)

I95.2 Hypotonie durch Arzneimittel

Info: Soll die Substanz angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer (Kapitel XX) zu benutzen.

I95.8 Sonstige Hypotonie

Inkl.: Chronische Hypotonie

I95.9 Hypotonie, nicht näher bezeichnet

Abbildung 1 Auszug aus dem ICD-finder http://www.icd-code.de/suche/icd/code/I95.-.html?sp=Shypotonie

Ursachen einer Hypotonie, basierend auf oben genannten Mechanismen sind:

- eine Abnahme des Herzzeitvolumens
- ein Abfall des peripheren Widerstandes
- ein verminderter venöser Rückstrom zum Herzen
- Volumenmangel
- Pathomechanismen im vegetativen Nervensystem

2.4.2 Definition der Orthostase

Die orthostatische Hypotonie ist auch nach ICD-Codierung von einer Hypotonie zu unterscheiden. Diese Form des Blutdruckabfalles ist gekennzeichnet durch einen Abfall des Blutdruckes beim Wechsel von einer liegenden oder sitzenden Position in den Stand.[22] Die deutsche Hochdruckliga sieht eine Orthostase als eine „Störung der Kreislaufregulation bei einer Veränderung der Körperlage“[22] und definiert sie als „ einen plötzlichen Blutdruckabfall beim Aufstehen nach längerem Liegen oder Sitzen, wobei die Systole um mindestens 20mmHg und die Diastole um mindestens 10mmHg absinken muss“.[22] Die exakte Definition ist auch wichtig, um Untersuchungen zur Abschätzung der Prävalenz besser interpretieren zu können. So liegt nach der multizentrischen „Cardiovascular Health Study“ durchgeführt an 4931 ambulanten Patienten über 65 Jahren von Rutan et al. die Prävalenz einer orthostatischen Hypotonie bei 16,2% der gesamten Studienpopulation, wenn man die Abnahme der Systole und die Abnahme der Diastole als „oder“ Formulierung betrachtet.[26]

Müssen für die Diagnose orthostatische Hypotonie Systole „und“ Diastole um 20mmHg bzw. 10mmHg absinken, so liegt die Prävalenz nur noch bei 3,1%.[26] Ein differenziertes Diagnosekriterium einer Orthostase wurde im Jahre 2011 von der American Academy of Neurology herausgegeben.[27] Sie definiert eine Orthostase als: „20mmHg Abfall im systolischen Blutdruckwert und/oder der 10mmHg Abfall im diastolischen Wert innerhalb von 3 Minuten im Stehen es sei denn der Patient hat

1. im Liegen eine Hypertonie- dann zählt als Orthostase ein Abfall des systolischen Wertes um mind. 30mmHg oder –

2. wenn der niedrigste Blutdruckwert des Patienten innerhalb der ersten 15 Sekunden während des Stehens auftritt – dann muss der systolische Wert um 40mmHg und/oder der diastolische Wert um 20mmHg abfallen.[27]

Die Diagnostik einer Orthostase erfolgt mit dem Schellong Test.[8] Hier wird bei einem Lagewechsel von liegend zu stehend der Blutdruck und die Herzfrequenz kontinuierlich gemessen. Die deutsche Hochdruckliga empfiehlt den Blutdruck zunächst in Ruhe, dann nach 10 Minuten liegen und direkt nach dem Aufstehen zu messen.[22]

Typische Symptome einer Orthostase, wie auch einer arteriellen Hypotonie sind eine vorübergehende Tachycardie[23], Schwindel[19,23,28], Schwäche[19,28], Müdigkeit[23,24,28], transiente ischämische Attacken[26], sowie Sehstörungen.[19,28] Auch ist eine kognitive Einschränkung beschrieben.[23,28]

Die Folgen einer Orthostase sowie einer Hypotonie sind Synkopen[23], Stürze[29] und ein dadurch bedingt höheres Frakturrisiko.[19]

2.4.3 in der Literatur beschriebene Risikofaktoren einer Hypotonie

Nun stellt sich die Frage, welche Faktoren das Risiko einer Hypotonie erhöhen können. Auf der einen Seite stehen klar Wirkstoffe, welche die in Tabelle 1-Tabelle 14 erwähnten Rezeptor – und Enzymsysteme aktivieren. An dieser Stelle sollen lediglich die Wirkstoffklassen erwähnt werden, eine genauere Differenzierung findet sich später im Ergebnisteil in Tabelle 27. Neben den klassischen Antihypertonika wie β-Rezeptor-Antagonisten, L-Typ-Calcium-Kanal-Antagonisten, AT-II-Rezeptor-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, sowie Diuretika[30] soll in dieser Arbeit ein Hauptaugenmerk auf Psychopharmaka und Antidepressiva gelegt werden, die ebenfalls durch

Angriffe an vorallem α- und Serotonin-Rezeptoren den Blutdruck senken können. So stellt der Wirkstoff an sich mit seinen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hypotonie dar. Um das Risiko abzubilden, das aus den pharmakodynamischen Eigenschaften resultiert, werden die Rezeptorprofile einschließlich der prozentualen Rezeptorbesetzung gewählt, auf die in Kapitel 4.1und 5.1 genauer eingegangen wird. Um das Risiko abzubilden, das aus den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes hervorgeht, wird die Halbwertszeit gewählt.

Halbwertszeit

Um das Risiko abzubilden, das aus der Pharmakokinetik resultiert, muss eine Variable des ADME- (Adsorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) - Modells gewählt werden. Als wirkstoffindivuelles Charakteristikum, das unabhängig von der Arzneiform ist, wird in der Literatur die Halbwertszeit (HWZ) beschrieben.[8]

Die Halbwertszeit ist definiert als

$$t_{1/2} = \ln 2 \times Vd/Cl$$ [8] **Formel 1** Halbwertszeit

Somit ist die Halbwertszeit abhängig vom Verteilungsvolumen und der Clearance. Steigt das Verteilungsvolumen an, (z.B. bei höherem Fettanteil des Körpers[31,32]; im Alter steigt das Verteilungsvolumen von lipophilen Substanzen) und sinkt die Clearance (z.B. durch Nierenfunktionsstörungen[32]), steigt nach obiger Formel die Halbwertszeit an. (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16)

Arzneistoffe werden in der Regel durchschnittlich 1-3mal pro Tag gegeben, also in einem Dosierintervall von 8-24h. Übersteigt nun die Halbwertszeit das Dosierintervall deutlich so können Wirkstoffe leichter akkumulieren. Die Grenze von 10h wurde gewählt, da man bei einer verlängerten HWZ im Alter und einem Dosierintervall ab 2mal täglich so eine Wirkstoffakkumulation erwarten könnte. Auch wird bei einer langen HWZ die Therapie schlechter steuerbar, da z.B. bei Absetzen des einen Medikamentes und neu Ansetzen eines anderen Arzneistoffes sich noch Interaktionspotentiale durch pharmakologisch wirksame Blutspiegel ergeben könnten.

Auf der anderen Seite stehen patientenindividuelle Faktoren, die neben der medikamentösen Therapie einen wesentlichen Einfluss auf die Blutdruckregulation besitzen. Bereits bekannt sind in der Literatur folgende nicht-medikamentöse Einflussfaktoren:

Alter

Der Körper unterliegt im Alter physiologischen Veränderungen, die Einfluss auf die Pharmakokinetik von Wirkstoffen haben können. Sie werden in Anlehnung an das (L)ADME (Adsorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion)- Modell beschrieben:

Die Resorption von Wirkstoffen, die über passive Diffusion aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden, unterliegt kaum altersabhängigen Schwankungen.[31–33]

Bezüglich der Distribution sind folgende Veränderungen in der Literatur in Tabelle 15 beschrieben.

	Physiologische Veränderungen im Alter	Konsequenzen in der Pharmakokinetik	Konsequenzen bzgl. der Therapie
Distribution	Wassergehalt des Körpers fällt um 10-15%[19,32]	Vd von hydrophilen Wirkstoffen sinkt[31,32]	Höhere Plasmakonzentrationen zu erwarten[31,32]
	Bei Gewichtsabnahme sinkt auch Fettgehalt	Vd von lipophilen Wirkstoffen sinkt[32]	
	Fettgehalt des Köpers steigt (bei Männern auf bis zu 36%, bei Frauen auf bis zu 48%)[19,32]	Vd von lipophilen Wirkstoffen steigt – damit steigt auch die Plasma-HWZ[31,32]	Schlechte Steuerbarkeit Interaktionspotential bei Co-Medikation

Tabelle 15 Veränderungen der Distribution nach Literatur

	Physiologische Veränderungen im Alter	Konsequenzen in der Pharmakokinetik	Konsequenzen bzgl. der Therapie
Exkretion	Entwicklung einer Glomerulosclerosis[32] Verringerter renaler Blutfluss[31] v.a. bei Multimorbidität[31]	GFR sinkt (um 25-50% zw. 20 und 90. Lebensjahr)[32] Totale Clearance sinkt[32]	Höhere Plasmakonzentrationen zu erwarten[32]

Tabelle 16 Veränderung der Exkretion nach Literatur

Der hepatische Metabolismus kann bei Arzneistoffen, die einer hohen hepatischen Clearance unterliegen, um 20-40% vermindert sein.[31–33] Hier scheinen nicht die CYP-Enzyme der limitierende Faktor für eine geringere Metabolisierungsleistung der Leber zu sein[31,32], sondern der im Alter um bis zu 40% verminderte hepatische Blutfluss („blood-flow-limited metabolism“[32]).[31,32] Phase II – Konjugationsreaktionen unterliegen keiner Altersabhängigkeit.[31,32]

Bezüglich der Exkretion sind folgende Veränderungen in der Literatur Tabelle 16 beschrieben.

Durch diese pharmakokinetischen Veränderungen im Alter sind höhere Wirkstoffkonzentrationen möglich, sodass die Vulnerabilität auf medikamentöse Eingriffe bei geriatrischen Patienten steigen kann.

Im Alter spielen zudem altersphysiologische Prozesse eine wesentliche Rolle für Änderungen in der Blutdruckregulation. So kann im Alter die verminderte Elastizität von Blutgefäßen, („zw. 20 und 80 Jahren verlieren die Blutgefäße bis zu 90% ihrer Dehnbarkeit“[32]) gemeinsam mit einer Verdickung der Intima zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes führen.[32] Diese Gefäßveränderungen bedingen jedoch auch, dass sowohl die Gefäße, als auch die Ventrikel nur noch eingeschränkt kontrahieren können. Der Körper kann dann auf einen Abfall des Blutdruckes nicht mehr adäquat mit dem Barorezeptorreflex reagieren,[32] denn die sympathikusvermittelte Vasokonstriktion über α_1-Rezeptoren[7] und positive Chronotropie als Gegenregulationsmechanismus sind abgeschwächt.[19] Auch ist das Myocard weniger sensitiv für excitatorische Neurotransmitter, da im Alter oftmals β_1 Rezeptoren desensitiviert bzw. down-reguliert sind.[19,32] Ebenfalls wird die Wasser- und Salz-Rückresoprtion in den Nieren, durch die im Alter reduzierten Renin, Angiotensin und Aldosteronspiegel vermindert.[7] Es reduziert sich, durch eine verminderte Vasokonstriktion, ein abnehmendes Flüssigkeitsvolumen und eine verminderte Elastizität der Blutgefäße und des linken Ventrikels somit das linksventrikuläre Volumen während der Diastole.[7,32] Dadurch sinkt das Schlagvolumen[7], somit auch das Herzzeitvolumen[32] und nach obiger Ohm’schen Formel in letzter Konsequenz der Blutdruck. So kann das Alter als ein möglicher Risikofaktor sowohl für das Auftreten einer Hypertonie, als auch einer Hypotonie angesehen werden.

Multimorbidität

Zudem sind geriatrische Patienten oftmals multimorbide (2 oder mehr Erkrankungen bei einer Person)[34] und unterliegen dem Phänomen der sogenannten Polypharmazie (ohne einheitliche Definition bzgl. der Wirkstoffanzahl).[35] So waren nach Fay et al. bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 77,9+-7,1 Jahren bei stationärer Aufnahme 5,6+-2,6 Erkrankungen diagnostiziert.[36] Sie erhielten eine mittlere Anzahl von 6,7+-3,7 Wirkstoffe bei stationärer Krankenhausaufnahme.[36] Mit jedem gleichzeitig verabreichten Medikament kann die theoretische Zahl der Interaktionen mit der Formel

$$i = \frac{(n^2 - n)}{2}$$

Formel 2 theoretische Zahl der Interaktionen nach Haen

berechnet werden.[37] Als Konsequenz unterliegen geriatrische Patienten einem höheren Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Dies zeigten Classen et al., in einer prospektiven Studie an 25 263 Patienten unter 60 Jahren und 11 390 Patienten über 60 Jahren, in der ein Anstieg von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 1,4% (354 Patienten) der Patienten unter 60 Jahren auf 3,3% (377 Patienten) der Patienten über 60 Jahren zu verzeichnen war.[38] Auch steigt nach Davies et al. das Risiko eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu erleiden von „13%, bei Patienten die 2 Arzneimittel einnehmen, auf 58% bei Patienten die 5 Arzneimittel einnehmen und auf 82% bei Patienten die 7 oder mehr Arzneimittel einnehmen“.[34]

So bewerteten Hajjar et al. (in einem 2 stufigen Delphi-Konsensus mit 5 Ärzten und 5 Pharmazeuten) die Multimorbidität als Risikofaktor für eine UAW auf einer 5-Punkte Likert Skala mit 4,4-5,0 also „definitiv ein Risiko für UAW“.[39] So kann beispielsweise eine Grunderkrankung Einfluss auf die Blutdruckregulation besitzen, ebenso wie der Wirkstoff der gegen eine andere Grunderkrankung eingesetzt wird. Auch kann die Grunderkrankung Symptom einer gestörten Blutdruckregulation sein, (z.B. Schwindel, kognitive Einschränkungen etc.) die dann durch die medikamentöse Therapie einer anderen Erkrankung negativ beeinflusst wird. Die Literaturrecherche ergab einen Hinweis auf eine gestörte Blutdruckregulation bei folgenden Grunderkrankungen.

Alzheimer und Demenz

Skoog et al. 1998[40]	Blutdruck signifikant niedriger bei Alzheimer/Demenz-Patienten über 85 Jahre als bei nicht-dementen Patienten >85 Jahre. Blutdrucksenkung korreliert mit Schwere der Demenz
Burke et al.1994[41]	3 Alzheimerpatienten -> von Diagnose bis Tod sinkt Systole um 7,1-15,9% und Diastole um 7,6-12,9%
Mehrabian et al.2010[42]	495 Patienten, davon 69 mit Orthostase, davon 4% aus der gesunden Kontrollgruppe
Guo et al.1996[43]	Inverse Korrelation zwischen Blutdruck und Demenz-Prävalenz

Parkinson

Allcock et al.2004[44]	Orthostase bei 42 von 89 Parkinson-Patienten
Senard et al.2001[45]	Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung und Orthostaserisiko

Angststörung/Depression

HUNT-Studie 2011[46]	Höherer Angst/Depressionsscore -> 20% geringeres Hypertonierisiko
Lenoir et al.2008[47]	Signifikant niedrigerer Blutdruck bei depressiven Patienten als bei nicht-depressiven

Epilepsie

Dütsch et al.2006[48]	Verminderte Funktion des Barorezeporenreflexes bei TLE-Epilepsie

Myocardinfarkt

Framingham Heart Study[49]	Blutdruck sinkt bei 60& der Myocardinfarkt-Patienten auf normotensive Werte durch infarktbedingten Myocarschaden

Bakterielle/virale Infektion

Heinecker et al.1956[50]	25-47% der untersuchten Influenza Patienten mit Blutdruck unter 110mmHg

Leberfunktionsstörung	
Gomez et al.2014[51]	Aszites Patienten mit Hep.C mit signifikant niedrigeren Blutdruckwerten als ohne Aszites
Chronische Nierenerkrankung	
Daniele et al.2017[52]	Signifikant mehr Hyptonien tagsüber bei eGFR<60 als bei eGFR >60. (5,5%vs. 3%)
Elektrolytverschiebungen	
INTERSALT-Studie 1988[53]	Lineare Korrelation zwischen Na-Ausscheidung und Blutdruck Blutdruck ist niedriger bei höheren K-Ausscheidung
Geleijnse et al.2003[54] Whelton et al.1997[55]	Verminderte Na-Aufnahme und Erhöhte K-Aufnahme besitzen einen blutdrucksenkenden Effekt
Hämatokrit-Wert	
Cirillo et al.1992[56]	Zusammenhang zwischen höheren Hämatokrit-Wert und höheren Blutdruck

Tabelle 17: gestörte Blutdruckregulation bei bestimmten Grunderkrankungen

Lebensstil

Bei den patientenindividuellen Faktoren muss auch der Lebenstil berücksichtigt werden, insbesondere da in der Literatur das Rauchen als Risikofaktor für eine Blutdrucksenkung beschrieben ist.

So besitzt Nikotin einen kurzfristigen (ca.1h[57]), direkt blutdrucksteigernden Effekt durch:

- eine erhöhte kardiale Auswurfleistung, durch erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Kontraktilität[57]
- eine Erhöhung des peripheren Widerstandes[57]

Jedoch besitzt das Rauchen auch einen Langzeiteffekt auf den Blutdruck: Epidemiologische Studien zeigen, dass der mittlere systolische und diastolische Blutdruck bei Rauchern gleich, oder sogar etwas niedriger als bei Nichtrauchern ist.[57,58] (2-8mmHg für die

Systole und 1-5mmHg für die Diastole).[57] Hintergrund nicht ganz klar, man vermutet einen sensibleren Barorezeptorreflex bei Rauchern.[57] Mutschler et al. geben die Desensibilisierung von n-Cholinorezeptoren als Ursache einer langanhaltenden Blutdrucksenkung unter hohen Nikotindosen an.[30]

Nikotin besitzt auch eine indirekte Wirkung auf die Blutdruckregulation über die veränderte Metabolisierung von Wirkstoffen:

Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (entstanden aus dem Verbrennen von Tabak) können eine induzierende Wirkung auf das CYP 1A2 Enzym besitzen.[59] Diese Enzyminduktion wird über den Arylhydrocarbon-Rezeptorweg vermittelt.[59] So werden Substrate von CYP 1A2 schneller verstoffwechselt, wodurch ihre Plasmakonzentration abnimmt. So kann die blutdrucksenkende Wirkung von Propranolol, Diazepam und Verapamil (beides Substrate), sowie die blutdrucksenkende UAW von Clozapin, Olanzapin, Clomipramin, Imipramin, Amitryptilin vermindert werden.

Flüssigkeitshaushalt

Besonders bei älteren Patienten, aber auch bei psychisch erkrankten Patienten sind Störungen im Flüssigkeitshaushalt zu beachten. Eine Dehydratation beschreibt allgemein eine Störung des Wasser-und Elektrolythaushaltes.[6] Sie wird eingeteilt in eine isotone, hypertone oder hypotone Dehydratation, je nachdem ob der Wassermangel oder der Elektrolytmangel überwiegt.[6] Das Labor kann Hinweise auf eine Dehydratation über Veränderungen der Osmolarität, des Serumnatriums, sowie des Hämatokritwertes geben.[6] Sinkt das Plasmavolumen, so greifen kompensatorische Mechanismen um dem Volumenverlust entgegen zu wirken. Ausgangspunkt ist der Barorezeptor, der nach seiner Aktivierung sowohl über das RAAS Natrium in der Niere reabsorbiert, als auch das sympatische Nervensystem sowie die Vasopressinausschüttung stimuliert. Somit werden periphere und renale Gefäße kontrahiert und der Flüssigkeitsverlust über die Niere (GFR) sinkt.[60] Bei manchen Patienten (vorwiegend älteren Patienten), ist der Barorezeptorreflex jedoch vermindert und der Einfluss von Vasopressin auf die Fähigkeit der Niere den Urin zu konzentrieren abgeschwächt. Somit sind die blutdruckerhaltenden Mechanismen nach Dehydratation nicht voll funktional. Durch den Abfall des Plasmavolumens, sinkt der venöse Rückstrom zum Herzen.[60] Als Folge sinkt die cardiale Auswurfleistung,[61] und somit der Blutdruck.

Compliance

Ist ein Patient compliant, so akzeptiert er die medizinischen Maßnahmen; es ist von einer zuverlässigen Tabletteneinnahme auszugehen, sodass Blutspiegel im dosisbezogenen Referenzbereich[62] wahrscheinlicher sind. Das bedeutet, dass der Patient nach Erreichen des steady states adäquate Blutspiegel bezüglich seiner Dosierung aufbauen kann.[62] So wird der dosisbezogene Referenzbereich nach unten stehender Formel berechnet.[62]

$$C_{av} = \frac{De}{24h} * \frac{F}{Clt}$$

Formel 3: Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereiches

Im Vergleich zu einem Patienten, der seine Medikamente nicht oder nicht zuverlässig einnimmt, sind so pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen wahrscheinlicher. Somit wird für einen complianten Patienten ein höheres Risiko bzgl. einer Hypotonie angenommen.

Zusammenfassend sind also folgende Risikofaktoren einer Hypotonie durch die Literatur beschrieben oder naheliegend:

- der Wirkstoff mit seiner Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Der Patient mit seinen Charakteristika Alter, Multimorbidität, Lebensstil, Flüssigkeitshaushalt und Compliance

2.5 Der geriatrische Patient und die Notwendigkeit einer Risikobewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Auf Grund oben beschriebener Alterungsprozesse und deren Konsequenzen nimmt die Analyse der Medikation mit anschließender Risikobewertung insbesondere für geriatrische Patienten einen besonderen Stellenwert ein. Auch sind die inkonsequente Adherenz, die nicht garantierte Arzneimitteltherapiesicherheit, sowie die nötige Individualisierung der Arzneimitteltherapie Gründe, die für eine Risikobewertung bei geriatrischen Patienten sprechen. In dieser Arbeit soll eine Risikoerkennung-und Bewertung für eine Hypotonie bei geriatrischen Patienten durchgeführt werden denn: geriatrische Patienten sind nicht nur vulnerabler auf hypotone Ereignisse, auch sind die Konsequenzen einer Hypotonie für dieses Patientenkollektiv weitreichend. Symptome wie Schwäche[19,28], Müdigkeit[23,24,28], transiente ischämische Attacken[26], sowie Sehstörungen[19,28] können das Sturzrisiko erhöhen. In dem

„Bericht Gesundheit in Deutschland“ herausgegeben vom Bund in Kooperation mit dem RKI und Destatis wird die Hypotonie als Sturzursache explizit aufgeführt.[29] Stürze können im Alter zu bleibenden Mobilitätseinschränkungen, erhöhter Mortalität, sowie zu einem Verlust der Selbstständigkeit führen.[29] Durch Osteoporose (im Jahre 2015 2,3 Millionen Menschen diagnostiziert)[29] und verminderten Reflexen im Alter steigt bei Stürzen zudem das Frakturrisiko. Nicht nur für den Patienten können demnach Stürze weitreichende Folgen mit sich bringen, sondern sie können auch das Gesundheitssystem durch Hospitalisierungen, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder Reha-Maßnahmen finanziell belasten. Zudem sind kognitive Einschränkungen als Symptome einer Hypotonie beschrieben[23,28], die bei ältere Patienten – auch im Hinblick auf Demenzdiagnostik vermieden werden sollten.

Deshalb soll eine solche Risikobewertung in Form eines Hypotonie - Risikoscores für geriatrische Patienten in dieser Arbeit entwickelt werden. Dieser Risikoscore soll das Hypotonie-Risiko patientenindividuell abschätzen, sodass Risikopatienten beim Erstkontakt (z.B. Anamnese) identifiziert werden können. So können Hoch-Risikopatienten von Anfang an bezüglich ihres Blutdruckes engmaschiger überwacht werden und präventive Maßnahmen ergriffen werden. Auch können so die oftmals eng bemessenen Ressourcen in Krankenhäusern oder Heimen gezielter eingesetzt werden.

2.6 AMBEW – ein internetbasiertes Computerprogramm zur Arzneimittelbewertung

Zunächst sollen hier Begriffe erklärt werden, die für die Arzneimittelbewertung essentiell sind und unterschieden werden müssen:

Medikationsmanagement –Medikationsanalyse – Arzneimittelbewertung

Zu unterscheiden sind das Medikationsmanagement, die Medikationsanalyse und die Medikationsbewertung. Der Unterschied zwischen Medikationsanalyse und Medikationsmanagement liegt in der Kontinuität der Betreuung und somit in der Nachhaltigkeit.[3]

Die Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Medikationsanalyse Typ2a schließt sie folgende Schritte ein.[63]

1. Erfassung aller verordneten und vom Patienten erworbenen Arzneimittel

2. Evaluation manifester und potenzieller arzneimittelbezogener Probleme (ABP)

3. Erarbeitung möglicher Lösungen für diese ABP

4. Vereinbarung von Maßnahmen in engem Dialog mit dem Patienten und seinem behandelnden Arzt.

Das Medikationsmanagement schließt die wiederholte Medikationsanalyse ein,[3,63] das bedeutet, dass hier ein kontinuierliches „follow up“ angeboten wird. Somit baut das Medikationsmanagement mit seiner „prospektiven“[3] Sichtweise auf der „retrospektiven“[3] Medikationsanalyse auf.[3,63] Ziel beider Maßnahmen ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit und der Therapietreue. Als Weiterentwicklung des Medikationsmanagementes ist nun die Medikationsbewertung zu sehen.

Die Medikationsbewertung bezieht das Medikationsmanagement mit ein, soll aber zusätzlich eine schriftliche Bewertung der analysierten Daten bieten. So soll dem behandelten Arzt und/oder dem Patienten auf einer DIN-A-4 Seite komprimiert alle wesentlichen Informationen übermittelt werden können, und zwar lediglich die für den Patienten klinisch relevanten Informationen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hier auf Hinweisen zu pharmakokinetischen Interaktionen (z.B. über CYP-Enzyme), sowie auf pharmakodynamischen Interaktionen und Handlungsempfehlungen. Die Medikationsbewertung bietet die Schnittstelle zwischen den Informationen aus den Datenbanken, den Informationen aus der Patientenakte, sowie den klinischen Daten und führt diese 3 Säulen zusammen. So schafft die Medikationsbewertung die Infrastruktur in der Kommunikation im Dreieck Arzt-Apotheker -Patient.

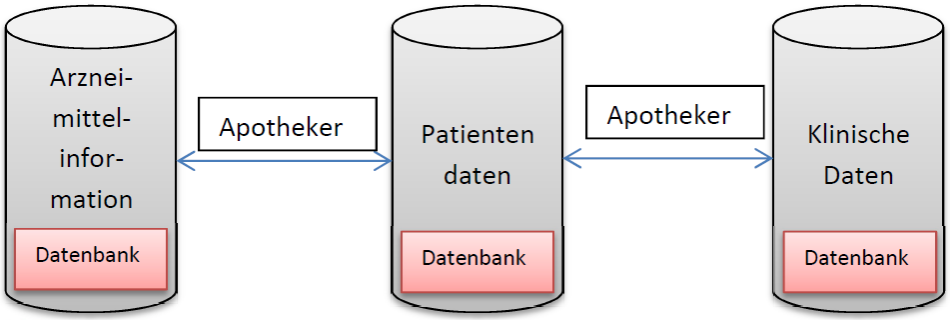


Abbildung 2 Medikationsbewertung

Solche Bewertungen und Analysen der Medikation werden von der ABDA in ihrem Perspektivpapier 2030[1] an die Apothekerschaft eingefordert. Jedoch fehlt bis dato die komplette Infrastruktur und Standardisierung für die Umsetzung. So bleibt es jedem Apotheker, jeder Apotheke sich selber überlassen welche Datenbanken sie verwenden, wie sie an die Patienteninformation gelangen, wie sie diese zusammenfassen, wie sie alle Informationen zusammentragen und wie sie dokumentieren. Auch bleibt die Kommunikation von Ergebnissen und die Vereinbarung der Maßnahmen uneinheitlich. Somit sind die zentralen Punkte eines funktionierenden Medikationsmanagementes noch ungeklärt: wie erfasse ich einen Patienten? Wie schaffe ich einheitliche Standards für die fachliche Bewertung? Wie kommunziere ich das Ergebnis mit dem Patienten und dem Arzt? Um diese Hürden zu überwinden wurde das Computerprogramm AMBEW von Herrn Prof. Dr. Dr. Haen entwickelt.

Die Abkürzung des Computerprogrammes AMBEW steht für „ArzneiMittelBEWertung“.

AMBEW wurde in enger Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Apothekern, sowie Medizin -und Wirtschaftsinformatikern entwickelt. AMBEW stellt das dritte, von Haen entwickelte internetbasierte Programm dar, neben der PSIAC -und KONBEST Datenbank und führt die Befunde beider Programme zusammen. Bereits im Klinikalltag etabliert ist PSIAC um Interaktionen und Stoffwechselwege von Wirkstoffen in einer validierten, auf klinsiche Relevanz untersuchten Datenbank zu entdecken. Um therapeutisches drug monitoring zu betreiben wurde KONBEST – ein webbasiertes Labor-Informations-Management-System- entwickelt, in dem pharmakokinetische Wirkstoffeigenschaften, Stoffwechselwege, sowie Präparatezusammensetzungen hinterlegt sind.[64] Die gemessenen Blutspiegel werden dann in Form eines klinischen pharmakologischen Befund an den Absender zurückgesendet, sodass eine Interpretation der Blutspiegel im Hinblick auf Interaktionen und patientenindividuelle Charakteristika (z.B. Rauchen, Alter, Genetik, Compliance) erfolgt.[64] So kann der behandelnde Arzt den gemessenen Blutspiegel einordnen und Empfehlungen aus dem Befund übernehmen, wie z.B. Dosisanpassungen oder Medikationsumstellungen.[64] AMBEW ist nun ein Tool um die klinisch relevanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen, das TDM und patientenindividuelle Charakteristika zu vereinen. Alle drei Programme zielen darauf ab, vorallem präventiv die Arzneimitteltherapiesicherheit und das Patientenoutcome zu verbessern.

Mit AMBEW wurde ein übersichtliches und einfach zu bedienendes Computerprogramm entwickelt, das die Infrastruktur für eine interaktive pharmakologische Visite bietet, sowie

Medikationen und damit verbundene Risiken bewerten kann. Eine Besonderheit von AMBEW ist die Medikationsbewertung durch einen „humanen Befunder“ – einen speziell ausgebildeten und geschulten Arzt, Pharmakologen oder Pharmazeuten. Dadurch können die Besonderheiten des zu untersuchenden Patientenkollektivs (siehe Kapitel 2.4.3 und Kapitel 2.5), die Besonderheiten der Therapie (Leitlinien, Polypharmazie etc.), sowie die klinische Relevanz der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen patientenindividuell berücksichtigt werden. Dies können bis dato Interaktionsprogramme und sogenannte „entscheidungsunterstützende Systeme“ nicht leisten.

Aufbau

ABMEW beinhaltet zwei zentrale Elemente:

1. als Basis eine Datenbank, die Wirkstoffe mit ihren Handelsnamen, Dosierungen, pharmakokinetischen Eigenschaften sowie Stoffwechselwegen enthält. Auch sind hier klinische Parameter in Form von Risikoscores zu finden, wie beispielsweise der Verwirrtheitsscore von Fay et al.[36]
2. die patientenindividuelle Bewertung der Gesamtmedikation durch ausgebildetes Fachpersonal (Arzt oder Apotheker) – zusammengefasst auf einer standardisierten DIN-A-4 Seite

Ablauf

Durch eine benutzerfreundliche Oberfläche kann der behandelnde Arzt, das Pflegepersonal oder der Patient schnell und unkompliziert Wirkstoffe mit Dosierung, sowie den Grund für die Verordnung eingeben. Zudem kann der Anfrager Laborwerte, aufgetretene UAW oder spezifische Fragestellungen eintragen und versendet dann seine Anfrage per Mausklick. Dem Bewerter auf der anderen Seite des Bildschirmes steht nun eine Datenbank als solide Recherchebasis zur Verfügung, sowie die eingetragenen patientenindividuellen Daten. Auch sind hier Risikoscores hinterlegt, die helfen das Risiko beispielsweise einer Verwirrtheit[36] abzuschätzen. So kann der Befunder die zusammengetragenen Informationen in Form eines prägnanten standardisierten Abschlussbefundes verwerten. Per Mausklick wird nun der, an das bereits etablierte SOAP-Schema angelehnte, 1-seitige DIN-A-4-pdf-Befund an den Anfrager versendet. Durch die einheitliche konsistente Struktur und den klar gegliederten Aufbau bekommt der Anfrager einen schnellen Überblick über die wichtigsten klinisch relevanten Informationen. Fehlen wichtige Informationen oder ergeben sich Rückfragen können Anfrager und Befunder direkt per Chat-Funktion miteinander kommunizieren. Am Ende kann das pdf-file akzeptiert werden und der Befund gilt als abgeschlossen. Dieser kann

aber auch wieder an den Befunder zurückgesendet werden und durchläuft dann den Kreis von vorne. So wird das Ziel erreicht, einen schnellen Kommunikationsweg zwischen Anfrager und Befunder zu schaffen, auf dem alle relevanten Informationen kurz und bündig übermittelt werden. Wichtig hierbei: der Befunder gibt lediglich eine Bewertung ab und schränkt somit nicht die Therapiefreiheit des Arztes ein. Das Programm soll als Hilfestellung für die Nutzen-Risiko-Bewertung verstanden werden, die dann allein vom behandelnden Arzt vorgenommen wird.

3 Aufgabenstellung

Diese Dissertation zeigt ein neues Konzept, wie Risikoscores für bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen entwickelt und validiert werden können, hier am Beispiel einer unerwünschten Blutdrucksenkung (Hypotonie) und diese in eine rationale Medikationsbewertung integriert werden können. Zunächst werden die Kernfragen zur Entwicklung einer geeigneten Risikoskala gestellt:

a) Entwicklung eines Hypotonie - Risikoscores

- Nach welchen Kriterien wird eine Hypotonie für diesen Risikoscore definiert?
- Nach welchen Kriterien erfolgt die Literaturrecherche um bereits beschriebene Risikofaktoren zu beurteilen?
- Wie kann das Risiko aus der Arzneimitteltherapie in einem Risikoscore abgebildet werden?
- Wie kann das patientenindividuelle Risiko in einem solchen Risikoscore abgebildet werden?
- Wie sieht nun ein geeignetes Modell zur Risikobewertung einer Hypotonie aus?

Dieses Modell zur Risikobewertung wird nun mit Hilfe einer Anwendungsbeobachtung klinisch eingeordnet, statistisch validiert und auf seine klinische Konsequenz bewertet:

b) Validierung des Risikoscores anhand einer klinischen Anwendungsbeobachtung

- Wie werden die Blutdruckwerte der Patienten erhoben und wie sind sie einzuordnen?
- Welche Variablen werden aufgenommen und wie wird ihre Korrelation bewertet?
- Welches Design und statistisches Modell wird für die klinische Anwendungsbeobachtung gewählt?
- Können neben risikoerhöhenden Variablen für das Auftreten einer Hypotonie auch protektive Variablen identifziert werden?
- Welche klinischen Konsequenzen können aus den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung gezogen werden?
- Eignet sich der neue Hypotonie-Risikoscore für den klinischen Einsatz?

Durch diese wissenschaftliche Methode der Risikobewertung kann nun eine rationale Medikationsbewertung folgen, die über ein internetbasiertes Programm kommuniziert werden soll:

c) Weiterentwicklung einer elektronischen Medikationsbewertung

- Wie kann man Risikoscores für die Analyse und Bewertung von Arzneimitteltherapien nutzbar machen?
- Welche Kernpunkte der Arzneimitteltherapiesicherheit müssen im Abschlussbefund einer Medikationsbewertung integriert werden?
- Wie soll die Kommunikation zwischen Arzt – Apotheker – Patient durch AMBEW ermöglicht werden?

4 Material und Methoden

4.1 Die Entwicklung eines Hypotonie-Risikoscores

Anhand von theoretischen Überlegungen und Literaturstudien werden Risikofaktoren für eine unerwünschte Blutdrucksenkung unter systolisch 100mmHg und/oder diastolisch unter 60mmHg ermittelt.

4.1.1 Literaturrecherche

Für die Literatursuche wurden die Datenbanken „pubmed“, „google.scholar“, „pubchem“, und „drugbank“ verwendet. Dabei wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

Wirkstoffrecherche	Epidemiologische Recherche
Wirkstoffname Wirkstoffname + Blutdruck Wirkstoffname + Hypotonie Wirkstoffname + Rezeptorprofile Wirkstoff + maximale Plasmakonzentration Wirkstoff + Konzentration im humane Gehirn Wirkstoff + Radioligandverdrängungs-studien Wirkstoff + Fachinformation alle Begriffe in deutscher und englischer Suche	Hypotonie + Grunderkrankungen Hypotonie + Risikofaktoren Blutdruck + Lebensstil Blutdruck + Alter Hypotonie + Diagnosen Hypotonie + Ursachen blood pressure and ethic/ethic groups Blutdruck + Einflussfaktoren alle Begriffe in deutscher und englischer Suche

Abbildung 3: Suchbegriffe der Literaturrecherche

Ein –und Ausschlusskriterien sowie Ziele der gesuchten Veröffentlichungen für die Wirkstoffrecherche:

Zunächst wurden Wirkstoffe, die ein hypotones Potential besitzen anhand von Rezeptorprofilen und Rezeptorbesetzungen identifiziert. Von diesen Wirkstoffen wurde dann mit Hilfe von Primärliteratur die Pharmakokinetik recherchiert. Als pharmakokinetische Zielgrößen wurde die Halbwertszeit und die maximale Plasmakonzentration in humanem Serum gewählt. Reviews wurden bei der Suche nur in dem Maße berücksichtigt, die zugrunde liegende Primärlitertur zu recherchieren. So konnte ein citation-bias (unklare Zitierung im

Review) vermieden werden, sowie die Qualität der im Review zitierten Quelle beurteilt werden.

Bei der Suche nach Rezeptorprofilen und Radioligandverdrängungsstudien wurden folgende Kriterien an die Veröffentlichungen gestellt:

- Untersuchungen an humanen Rezeptoren/Gewebe oder an clonierten humanen Rezeptoren – Untersuchungen an tierischem Matieral nur wenn keine Studien an humanen Gewebe verfügbar war
- Zu einer Wirkstoffklasse wurde nach Literatur gesucht, welche die einzelnen Wirkstoffe gegen den gleichen Radioliganden testen
- Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Geweben, cardialen und vaskulären Geweben bei den L-Typ-Calcium-Kanal-Antagonisten.
- Durchführung der Versuche bei Körpertemperatur 37°C und mit Protein (BSA) im Serum für eine Annäherung an in-vivo Bedingungen

Bei der Suche nach pharmakokinetischen Paramterern nur Quellen berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Humanes Plasma/Gehirn (keine Tierversuche)
- Klare Definition des gegeben Wirkstoffes (Salz, Prodrug etc.)
- Klare Angabe der gegeben Arzneiform (intermediate release, retard etc.)
- Angabe der genauen therapeutischen Dosierung – bei Konzentrationsbestimmungen im Gehirn wurden Suizide mit dem zu untersuchenden Wirkstoff ausgeschlossen
- Orale Gabe – keine i.v. Gabe berücksichtigt
- Bestimmung der maximalen Plasma -oder Konzentration im Gehirn
- Bestimmung der terminalen Eliminationshalbwertszeit
- Beschreibung der Methode mit der die maximale Plasmakonzentration bestimmt wurde (HPLC, GC etc.)
- klare Angabe der Konzentration der Muttersubstanz und der Metaboliten – keine Angaben berücksichtigt in denen nicht klar hervorging welche Form des Wirkstoffes bestimmt wurde

Generell wurde bei der Literaturrecherche darauf geachtet, dass die Veröffentlichungen nicht veraltet waren und Quellen ab dem Jahre 2000 bevorzugt. Auch wurden nur vollständige Puplikationen im Volltext mit einbezogen. War nur ein Abstract verfügbar, so wurde die

Veröffentlichung nicht berücksichtigt. Ebenfalls waren epidemiologische und pharmakokinetische Untersuchungen an europäischen Bevölkerungsgruppen denen an anderen ethnischen Gruppen zu bevorzugen. Psychosoziale und soziodemographische Einflussfaktoren, sowie Umweltfaktoren konnten so auf das zu untersuchende Patientenkollektiv übertragen werden.

Die Literaturrecherche umfasst auch, wie in Abbildung 3 gezeigt, die Fachinformation als Informationsquelle für klinisch aufgetretene Hypotonien. Jeder Hersteller ist nach §11a AMG dazu verpflichtet, eine Fachinformation über die Merkmale des Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.[65] Darin enthalten sind unteranderem die aus dem Zulassungsverfahren bekannten „Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch“.[65] Hier ist der Hersteller bemüht die unerwünschten Arzneimittelwirkungen stets auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand zu halten, denn nach §84 AMG besteht im Schadensfall eine Gefährdungshaftung auf Seiten des Herstellers, wenn der „Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Fachinformation eingetreten ist“.[65] Somit wird jeder Wirkstoff, den der Patient erhält und für den in der Fachinformation eine Hypotonie als unerwünschte Arzneimittelwirkung als „sehr häufig“, „häufig“, „gelegentlich“, „selten“, oder „sehr selten“ angegeben ist, in den Score aufgenommen. So kann das Potential der Wirkstoffe den Blutdruck, in der Praxis und nach aktuellem Stand der Wissenschaft unerwünscht zu senken abgebildet werden. Fachinformationen wurden aus dem Programm fachinfo.de über einen doc.check Zugang gefunden.

Ebenfalls werden Fallberichte in die Literaturrecherche miteinbezogen, denn es soll nicht nur das theoretische Risiko abgebildet werden, sondern es sollen auch klinische Beobachtungen miteingehen. Kernpunkt der Fallberichte ist die Veröffentlichung von bisher noch nicht berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, von neuen Wirk-oder Pathomechanismen, oder von neuen Assoziationen zwischen Erkrankungsverläufen und Arzneimitteltherapie. Daher wird nach Fallberichten in oben genannten Datenbanken gesucht, in denen unter Monotherapie eine unerwünschte Blutdrucksenkung beschrieben wurde. Als Suchbegriffe dienten hier Wirkstoff + case report hypotension, Wirkstoff + case report blood pressure, Wirkstoff + Fallbericht Hypotonie, Wirkstoff + Fallbericht Blutdruckveränderung.

4.1.2 Berechnung der Rezeptorbesetzung

Um zu quantifizieren wie die Wirkstoffe aus Tabelle 27 mit ihren Rezeptoren interagieren, werden Rezeptorbesetzungen berechnet. Denn die Arzneimittelwirkung wird über die Interaktion eines Wirkstoffes mit Rezeptoren vermittelt, wobei die Wirkstoffe mit einer bestimmten Affinität an den Rezeptor binden.[66] Um die Rezeptoraffinitäten zu ermitteln, werden in der Literatur vor allem Radioligandbindungsstudien, sowie Radioligandverdrängungsstudien durchgeführt.[66] Mit Hilfe dieser Versuche lässt sich dann näherungsweise ermitteln, welcher Prozentsatz der Rezeptoren durch einen Wirkstoff besetzt wird.[66] Ab einer Rezeptorbesetzung von über 50% gilt ein Wirkeintritt des Arzneistoffes als „möglich".[66] Mit Hilfe von Primärstudien werden in K_i-Werte oder K_d-Wert recherchiert, die mit Hilfe der Formel nach Cheng-Prusoff[67] ineinander umgerechnet werden können.

$$\mathrm{Ki} = \frac{\mathrm{IC50}}{1 + \frac{\mathrm{c}}{\mathrm{Kd}}}$$

Formel 4 Formel nach Cheng – Prusoff

Die Berechnung der Rezeptorbesetzung erfolgt dann nach der Formel von Vuori:[68]

$$\%\ \mathrm{Rezeptorbesetzung} = \frac{\mathrm{cmax\ (Substanz)}}{\mathrm{cmax\ (Substanz)+Ki}} * 100$$

Formel 5 Formel zur Berechnung der Rezeptorbesetzung nach Vuori

Die Rezeptorbesetzungen werden in dieser Arbeit unter therapeutischen, beim Patienten (humanes Plasma) in klinischen Studien gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen (c_{max}) berechnet. (siehe Kapitel 4.1.1). Es wurde für jede therapeutische Dosierung des Arzneistoffes über die Standardabweichung von c_{max} eine Spanne der maximalen Plasmakonzentration berechnet. Als Ergebnis erhält man nun für die geringste Tagesdosis eine unterste c_{max} und für die höchste therapeutische Tagesdosierung den oberen Wert von c_{max}. Diese Grenzen gehen dann in die Berechnung der Rezeptorbesetzung ein. Die minimale Rezeptorbesetzung wird über die untere Grenze der c_{max} der niedrigsten Dosierung des Wirkstoffes berechnet, die maximale Rezeptorbesetzung über die obere Grenze von c_{max} der höchsten Dosierung. Es wird nur die c_{max} berücksichtig, da nur diese über Primärstudien zugänglich waren (hier keine c_{av} Werte bestimmt) und auf Grund der Überlegung, dass eine UAW wahrscheinlicher ist wenn die Plasmaspiegel maximal sind. Es wird am Maximum der

Plasmaspiegel die Rezeptorbesetzung bestimmt, da hier das Auftreten einer UAW, wie in diesem Falle einer Hypotonie am wahrscheinlichsten ist. Dieses c_{max} bildet dann über die maximale Rezeptorbesetzung auch das maximale Risiko ab, denn so kann die Rezeptorbesetzung nicht unterschätzt werden. Wenn bekannt ist, dass der Rezeptor mit einer hohen Sicherheit prozentual nicht stärker besetzt werden kann, ist das maximale Risiko auch am wahrscheinlichsten erfasst. Diese Methode der c_{max} Ermittlung und der anschließenden Rezeptorbesetzung wurde für die Wirkstoffe berechnet die an folgende Rezeptoren binden:
β_1-Rezeptoren; AT1-Rezeptoren, L-Typ-Calcium – Kanäle, periphere und zentrale α_1-Rezeptoren, periphere und zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren, periphere 5-HT_{1A}-Rezeptoren, periphere D_1 und D_2 -Rezeptoren, sowie periphere κ und μ-Opiod-Rezeptoren.
Für die Rezeptorbesetzung der L-Typ-Calcium Kanäle wurde nochmals zwischen cardialem und vaskulärem Gewebe unterschieden, sodass für einige L-Typ-Calcium Kanal Antagonisten auch in eine cardiale und vaskuläre Rezeptorbesetzung unterschieden werden konnte.

Für die ACE-Hemmer gilt die Besonderheit:
Die Aktivität des Angiotensin – Converting Enzym wird über die Umsetzung von Hippuryl-Histidyl-Leucin (HHL) zur Hippursäure (HA) und Histidyl-Leucin (HL) bestimmt.[69] Die Hippursäure wird mit Ethylacetat extrahiert oder per HPLC – Methode von der HL abgetrennt und bei 228nm spektrometrisch quantifiziert.[69] Das Prinzip beruht darauf, dass das HHL das gleiche Dipeptid His-Leu an seinem C-Terminus besitzt wie das physiologische Substrat des ACE, das Angiotensin I.[69] Das ACE katalysiert nun die Abspaltung des C-terminalen Dipeptides HL, sodass die Hippursäure als weiteres Produkt entsteht.[69]

Eine zweite Methode zur Bestimmung der Aktivität des ACE's ist die Umsetzung von Furanacryloyl-Phenylalanyl-glycyl-glycine (FAPGG) durch das ACE zum Furanacryloyl-Phenylalanin und dem Glycyl-Glycin.[69] Die Aktivität des Enzyms kann nun über eine Messung der Abnahme der Absorption bei 328 nm gemessen werden.[69]

Die prozentuale Enzyminhibition kann bei Angabe eines IC50-Wertes auch über die 4 Parameterformel nach Hill berechnet werden[70]:

$$\% \text{ Enzyminhibition: } \frac{\text{max.conc (Sub)}}{\text{max.conc (Sub)+IC50}} * 100$$

Formel 6 4-Parameterformel nach Hill

Für die Berechnung der Rezeptorbesetzung an zentralen Rezeptoren wurde darauf geachtet, dass die c_{max} im humanen Gehirn gemessen wurde und die Rezeptoren von humanem Hirngewebe stammen. Es wurde zudem darauf geachtet, dass kein Hirngewebe von Patienten berücksichtigt wurde, die mit der zu bestimmenden Substanz Suizid begangen hatten.

4.2 Durchführung und Design der Anwendungsbeobachtung

Zeitlicher Ablauf der Planung und Durchführung der Anwendungsbeobachtung:

Abbildung 4: zeitlicher Ablauf der Planung und Durchführung der Anwendungsbeobachtung

Mit Hilfe der Anwendungsbeobachtung sollen die Medikation, Diagnosen, Laborparameter, sowie die Blutdruckwerte (siehe Kapitel 4.2.1) der Patienten erhoben werden.

Als Zielpopulation werden wegen den in Kapitel 2.5 beschrieben Gründen geriatrische Patienten gewählt.

Ziele der Anwendungsbeobachtung ist es, Variablen zu entdecken, die mit einer Hypotonie statistisch signifikant korrelieren. Die Stärke dieser Korrelation soll quantitativ bestimmbar gemacht werden. Auch soll ein Risikowert gefunden werden, ab dem es sich empfiehlt einen Patienten hinsichtlich einer Hypotonie präventiv und im stationären setting engmaschiger zu überwachen.

Als Design wurde eine duozentrische Anwendungsbeobachtung gewählt, die retrospektiv, nicht-interventionell und ohne follow up erfolgte. Diese Anwendungsbeobachtung unterliegt

weder den GCP-Richtlinien, noch dem Arzneimittelgesetz.[71] Eine Versicherung des Patienten[71] oder eine Einverständniserklärung wurde nicht benötigt.

Zur organisatorischen Planung gehörte die Kontaktaufnahme mit den geriatrischen Stationen der medbo Regensburg, sowie dem Klinikum Nord Nürnberg. Beteiligte Zentren waren die gerontopsychiatrischen Stationen 23A, 23B und 23C des medbo-Bezirksklinikum Regensburg sowie die gerontopsychiatrische Tagesklinik des Klinikums Nürnberg im Zentrum für psychiatrische Gesundheit im Alter. Es wurde ein Zugang eingerichtet über den die Patientenakte elektronisch in SAP© (Nürnberg) oder Nexus KIS© (Regensburg) eingesehen werden konnte. Die Methodik der Blutdruckmessung wurde im persönlichen Kontakt mit der Pflege ermittelt. Danach wurde ein Antrag bei der Ethikkommission Regensburg gestellt und positiv beschieden.

Die Patientenrekrutierung erfolgte anhand der Patientenakten. In der medbo Regensburg wurde die Liste der entlassenen Patienten systematisch in Nexus Kis © nachverfolgt, sodass alle Patienten die in diesem Zeitraum entlassen wurden und in der Liste der entlassenen Patienten erschienen, erfasst wurden. Dadurch konnte garantiert werden, dass jeder Liegetag des Patienten einschließlich der täglichen Medikation und Laborwerte erfasst wurden. Im Klinikum Nord Nürnberg wurden die Patientenakten händisch gesichtet und am Visitentag alle zwischenzeitlichen Veränderungen nachgetragen. Die Patienten wurden dabei nicht direkt kontaktiert.

Einschlusskriterien:

Es wurden alle in der Liste der entlassenen Patienten erschienenen Patienten aufgenommen deren Patientenakte vollständig war und die keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien waren ein Versterben während des Aufenthaltes, sowie eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus mit späterer Wiederaufnahme auf der Station. Als Mindestaufenthalt wurden 3 Tage gewählt, als Maximalaufenthalt 49 Tage.

4.2.1 Erfassungs- und Codierungsplan

Zielvariable war das Auftreten einer Hypotonie, definiert in dieser Arbeit als ein systolischer Blutdruck unter 100mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck unter 60mmHg, ungeachtet der Äthiologie.

Erfassung des Blutdruckes auf den Stationen

Der Blutdruck wurde in der medbo-Regensburg sowohl auskultatorisch, als auch mit Hilfe eines elektronischen Messgerätes gemessen. Als Gerät wurde das Oberarmmessgerät „boso carat professional ©“ mit 3 verschiedenen Manschettengrößen verwendet – eine für kachektische Patienten, eine Standardmanschette, sowie eine Manschette für adipöse Patienten. Je nach Situation der Patienten wurde sowohl im Sitzen als auch im Liegen der Blutdruck gemessen, wobei darauf geachtet wurde, dass während des Sitzens der Arm ruhig auf einem Tisch lag. Bevorzugt wurde bei den Messungen der linke Patientenarm verwendet, es sei denn dort lag eine Braunüle oder Patientinnen erkrankten an einem Mamma-Carcinom links. Dann wurde die rechte Seite gewählt. Der Blutdruck wurde stationär, ohne festen Zeitplan, durch das Pflegepersonal gemessen. Die Blutdruckmessung folgte keinem festglegten Protokoll, es erfolgte auch keine Intervention oder Veranlassung zu einer häufigeren oder kontrollierteren Blutdruckerfassung. Der gemessene Blutdruck wurde dann vom Pflegepersonal mit Tag und Uhrzeit in das Programm Nexus Kis © übertragen.
Im Zentrum für Altersmedizin des Klinikum Nürnberg Nord wurde der Blutdruck von den Patienten eigenständig, nach einer Einweisung per elektronischem Oberarmmessgerät „boso medicus control ©“ gemessen. Hier war eine Standardoberarmmanschette auf der Station verfügbar, weitere Manschettengrößen konnten auf Nachbarstationen ausgeliehen werden. Die Werte wurden im Sitzen gemessen, wobei kein Arm dabei präferiert wurde. Waren die Messwerte auffällig, so wurde vom Pflegepersonal per manueller, auskultatorischer Methode nachgemessen.

a) Für jeden Patienten wurden die festen Variablen aus der Patientenakte entnommen und in IBM-statistics SPSS 23.0 © übertragen.

Metrische feste Variablen:

Alter in Jahren	
Aufenthaltsdauer in Tagen	
Anzahl:	• Antihypertonika über den Aufenthalt • Arzneimittel mit UAW Hypotonie (nach Fachinformation) über den Aufenthalt • CYP-Inhibitoren nach http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html[72] als „ee- starker Inhibitor, e- schwacher Inhibitor • Diagnosen • Genussmittel • PIW (potentiell inadäquater Wirkstoff) • Hypotonien während des Aufenthaltes • Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei GFR<30 nach dosing.de[73] • Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei GPT/GOT oder gGT Erhöhung über das 3fache

Tabelle 18 Metrische feste Variablen

Anzahl Antihypertonika:
hier werden die Wirkstoffe, die nach roter Liste der Klasse der β-Blocker/ACE Hemmer/Diuretika/Calcium Kanal Antagonisten oder Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten angehören, gezählt.

Anzahl Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation:
hier werden die Wirkstoffe, für die in der Fachinformation unter „Gefäßerkrankungen“ eine Hypotonie als eine sehr häufige, häufige, gelegentliche oder seltene Nebenwirkung beschrieben ist, gezählt.

Anzahl CYP-Inhibitoren:
die hepatische Verstoffwechslung der beim Patienten eingesetzten Arzneimittel wurde mithilfe der Tabelle der Stoffwechselwege[74] sowie mithilfe von kardiolab.ch[72] ermittelt. Es wurden sowohl starke Inhibitoren als auch schwache Inhibitoren (mit einer <2-facher Erhöhung der Plasma-AUC bzw. < 50% Clearance Verminderung)[72] miteinbezogen. Auch wurden unter dieser Variablen Wirkstoffe in SPSS © mitaufgenommen, für die eine Enzymhemmung in vivo und/oder in vitro beschrieben wurde. Es wurde lediglich die Anzahl der Wirkstoffe, die CYP-Enzyme inhibieren berücksichtigt, nicht ob die beim Patienten

eingesetzten Wirkstoffe untereinander einer gegenseitigen Beeinflussung durch CYP-Enzyme unterliegen.

Anzahl Diagnosen:
hier werden die in der Patientenakte codierten Haupt-und Nebendiagnosen gezählt.

Anzahl Genussmittel:
hier werden die in der Patientenakte beschriebenen Genussmittel Zigaretten, Alkohol, Kaffee, sowie Grapefruit gezählt.

Anzahl PIW (potentiell inadäquater Wirkstoff):
hier werden die Arzneimittel, die in der Forta-Liste als „diese Arzneimittel sollten fast immer vermieden werden, Alternativen finden“[75] (Buchstabe D) aufgelistet waren, gezählt. Ausnahme ist hier das Pipamperon, das in der FORTA Liste bei „Unruhe bei Demenz“ als D gewertet wird, in dieser Auswertung aber nicht als PIW gezählt wird, da die Indikation nicht immer klar ist. Es wird in der Gerontopsychiatrie auch oftmals bei Schlafstörungen eingesetzt und für diese Indikation stellt es kein PIW dar. Die Indikationen lagen durch die Einsicht in die Patientenakte vor. Nicht miteinbezogen werden Wirkstoffe die nur unter Überwachung angewendet werden sollen (schwarzes Dreieck), da die Überwachung im Krankenhaus gegeben ist, sowie Arzneimittel die nicht 1. Wahl sind und nur in begründeten Einzelfällen gegeben werden sollten. Auch wenn deren Wirkung nicht belegt ist und es sichere Alternativen gäbe, kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz für stationäre Patienten diesen begründeten Einzelfall darstellt. Ebenfalls als PIW bewertet wurde eine ungeeignete Therapiedauer, in diesem Falle die Dauerverschreibung von über 14 Tagen bei Benzodiazepinen.

Anzahl Hypotonien während des Aufenthaltes:
eine Hypotonie wurde nach obiger Definition bestimmt und dabei sowohl eine isolierte systolische Hypotonie, als auch eine isolierte diastolische Hypotonie gewertet.

Anzahl Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei GFR<30ml/min:
hier werden, falls der Patient eine GFR<30ml/min besitzt, und nach dosing.de eine Dosisanpassung notwendig wäre, die Wirkstoffe gezählt, für die keine Dosisanpassung vorgenommen wurden, oder die bei einer GFR<30ml/min kontraindiziert sind.

Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei GPT/GOT oder gGT Erhöhung über das 3fache:
hier werden alle Wirkstoffe gezählt, bei denen laut Fachinformation bei Leberfunktionsstörungen oder bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung notwendig wäre,

der Patient jedoch bei einer 3fachen Erhöhung der GPT-GOT oder gGT keine Dosisanpassung erfahren hat.

Nominale feste Variablen:

Geschlecht	0 - weiblich 1 - männlich
Hypotonieauftreten	0 - nein 1 - ja
Leberfunktionsstörung	0 - nein 1 - ja
Niereninsuffizienz	0 - nein 1 - ja
Trinkverhalten	0 - mangelhaft 1 - ausreichend
Essverhalten	0 - mangelhaft 1 - ausreichend
Compliance	0 - noncompliant 1 - compliant
Diagnosen	0 - nicht gestellt 1 - codiert in der Patientenakte
Art Genussmittel	0 - Kaffee 1 - Zigaretten 2 - Alkohol 3 - Grapefruit 4 - keine 5 - Zigaretten + Alkohol 6 - Zigaretten + Kaffee
Institution	0 - 23B 1 - TK Nürnberg 2 - 23C 3 - 23A

Tabelle 19 Nominale feste Variablen

Leberfunktionsstörung:
eine Funktionsstörung der Leber lag vor, wenn sie als Nebendiagnose in der Patientenakte codiert war, ungeachtet des Child-Pugh. Auch wurde der Patient als „Leberfunktionsgestört“ eingestuft, wenn zwei der drei Leberwerte GOT/GPT/gGT über das 3fache erhöht waren, da hier nicht auszuschließen ist, dass eine Veränderung der Verstoffwechselung der Arzneimittel über die Leber möglich ist.

Nierenfunktionsstörung:
in der Patientenakte ist eine Nierenfunktionsstörung ungeachtet des Grades als Diagnose codiert, und/oder in den Laborwerten war eine GFR von unter 30ml/min erfasst.

Trink-und Essverhalten:
in der Verlaufsdokumentation wird durch das Pflegepersonal dokumentiert ob der Patient mangelhaft oder ausreichend isst oder trinkt. Diese Schlagworte wurden als Variable aufgenommen. Beispielsätze: „Patient trinkt/isst unzureichend"; „Patient trinkt/isst zu wenig – Patient zum Trinken/Essen angehalten"; „Trinkmenge/Nahrungsaufnahme nicht ausreichend"; „Patient verweigert Trinken/Nahrung". Die reine Gabe von Jonosteril oder Trinknahrung ohne einen Hinweis in der Verlaufsdokumentation wurde nicht gewertet.

Compliance:
die Compliance wird definiert als eine sichere Einnahme der Medikation. Die Gesamttherapeutische Compliance, also ob der Patient am Therapieangebot mitwirkt, wird hier nicht gewertet. Wird in der Verlaufsdokumentation beschrieben, dass der Patient seine Medikation „verweigert", „ausspuckt", die „Einnahme nicht gesichert ist", oder der Patient „trickst" wird der Patient als non-compliant gewertet. Auch wird die verweigerte oder nicht gesicherte Einnahme in der täglichen Medikationsdokumentation vermerkt, indem die geplante Einnahme mit einer roten durchgestrichenen Zahl vermerkt ist, oder ein Kommentar eingefügt ist.

Diagnosen:
Diagnosen werden in Gruppen gemäß Tabelle 22 zusammengefasst und bei einer Codierung in der Patientenakte mit einer 1 bewertet. Diagnosen die der Patient nicht codiert hat, werden mit einer 0 gekennzeichnet.

Liegt keine Information über die oben genannten Variablen vor, wurde ein missing value eingetragen.
Die oben genannten nominalen, ordinalen und metrischen Variablen stellen feste Koeffizienten dar, da sie nur einmalig während des Aufenthaltes aufgenommen wurden und sie sich im Zeitverlauf nicht ändern.

b) Für jeden Patienten wurden als zufällige Koeffizienten aus der Patientenakte entnommen und in IBM-statistics SPSS 23.0 © übertragen:

zufällige metrische Variablen:

Systolisch und diastolisch gemessener Blutdruckwert in mmHg
GFR nach Labor in ml/min

Tabelle 20 zufällige metrische Variablen

Die gemessen Blutdruckwerte waren in der Patientenakte einsehbar unter „Vitalwerte“ und wurden auf den Stationen 23A-B-C der medbo Regensburg vom Pflegepersonal erhoben. In der Tagesklinik Nürnberg waren die Blutdruckwerte handschriftlich in der Patientenkurve vermerkt.

zufällige nominale Variablen:

Arzneimittel für jeden Tag des Aufenthaltes	0 - nicht gegeben 1 - sicher eingenommen
Elektrolytstörung nach Labor (Kalium, Natrium, Calcium)	0 - unter dem Referenzbereich 1 - im Referenzbereich 2 - über dem Referenzbereich
Störung des roten Blutbildes nach Labor (nach Hb, Ery, MCH, MCV)	0 - keine Störung des roten Blutbildes 1 - gestörtes rotes Blutbild
CRP nach Labor	0 - im Referenzbereich 1 - CRP Erhöhung
Quick-Wert nach Labor	0 - Quick-Wert Erniedrigung 1 - Quick-Wert im Referenzbereich
Leberenzyme (3fache Erhöhung von GPT, GOT u/o gGT)	0 - im Referenzbereich 1 - um das 3fache erhöht

Tabelle 21 zufällige nominale Variablen

Arzneimittel für jeden Tag des Aufenthaltes

ein Medikament das nicht gegeben oder nicht vom Patienten eingenommen wurde, wurde in der Patientenakte als eine rote, durchgestrichene Zahl angegeben, oder mit einer Fahne als Kommentar versehen.

Elektrolytstörung nach Labor (Kalium, Natrium, Calcium)
ob der gemessene Wert im Referenzbereich des Labors lag, konnte in der Patientenakte unter „Laborwerte“ direkt eingesehen werden, da diese Werte gesondert gekennzeichnet waren.

Störungen des roten Blutbildes nach Labor (nach Hb, Ery, MCH, MCV)
lagen die Laborwerte HB-Erythrocyten-MCH sowie MCV unter dem Referenzwert, so wurde um eine Störung im roten Blutbild zu vermerken eine 1 eingetragen.

CRP nach Labor
jede gekennzeichnete Erhöhung des CRP-Wertes wurde mit einer 1 gekennzeichnet.

Liegt keine Information über die Arzneimittelgabe oder die Laborwerte vor, so wurde ein missing value eingetragen.

Die oben genannten nominalen und metrischen Variablen sind zufällige Koeffizienten, da sie sich über den Zeitverlauf ändern, sodass sie für jeden Liegetag erfasst wurden.

Ein-und Ausschluss von Diagnosen als feste Koeffizienten

Es wurden aus der Patientenakte alle codierten Diagnosen in SPSS© aufgenommen und in Cluster zusammengefasst.

Alzheimer	Alzheimer – Krankheit mit frühem oder späten Beginn (G30.1; G30.1) sonstige Alzheimerkrankheit (G30.8) Alzheimer-Krankheit nicht näher bezeichnet (G30.9)
Demenz	Demenz ohne Angabe einer Alzheimer-Demenz (G31.0) vaskuläre Demenz (F01.) Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (F02.) nicht näher bezeichnete Demenz. (F03.)
Depression	rezidivierende depressive Störung (F33.) depressive Episode- mittelgradig (F.32.1) depressive Episode – schwer ohne psychotische Symptome (F32.2) depressive Episode – schwer mit psychotische Symptome (F32.3) depressive Episode – nicht näher bezeichnet (F.32.9)
Andere psychische Störung durch Schädigung des Gehirnes	psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol (F10.) hirnorganisches Psychosyndrom (F06.9) Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer

	Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns (F07.) Andere psychische Störungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns (F06.)
Panikstörung	Panikstörung (F41.0) Generalisierte Angststörung (F41.1) Angststörung nicht näher bezeichnet (F41.9)
Affektive Störung	Anhaltende Affektive Störung (F34.) Bipolar-affektive Störung (F31.)
Funktionelle Darmstörung	Obstipation (K59.0) Gastritis – nicht näher bezeichnet (K29.7) Gastroösophageale Refluxkrankheit (K21.0) – mit Ösophagitis (K21.9) Funktionelle Diarrhoe (K.59.1) Erbrechen (anhaltend) (R11) Divertikulitis (K57.) Barett-Ösophagus (K22.7)
Cardiale Funktionsstörung	Vorhofflimmern (I48.) Herzinsuffizienz (I50.) cardiale Dekompensation (I51.) KHK (I25.) Aortenklappeninsuffizienz (I35.1) AV-Block (I44.) Ventrikuläre Tachycardie (I47.2) Myocardinfarkt (I25) bradycarde Herzrhythmusstörung (I49.5) kardiale Arrhythmie nicht näher bezeichnet (I49.9) Herzschrittmacher (Z95.0)
Hypertonie	Essentielle Hypertonie – ohne Angabe einer hypertensiven Krise(I10.90) Essentielle Hypertonie mit Angabe einer hypertensiven Krise (I10.91)
Bakterielle Infektion	Borrelliose (A69.9) Harnwegsinfektion (N39.0) Pneumonie durch Bakterien – nicht näher klassifiziert (J15.)
Pulmonale Erkrankung	COPD (J44.) Asthma (J45.) PAH (I27.)
Stoffwechselerkrankung	Diabetes mellitus Typ 2 (E11.) Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien (E78.) Gicht (M10.)

	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht (E79.0) Hypothyreose, nicht näher bezeichnet (E03.9) Hyperthyreose, nicht näher bezeichnet (E05.9) Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet (E78.5)
Renale Erkrankungen	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz (N19.) Chronische Nierenkrankheit Stadium 1-5 (N18.1-N18.5) Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet (N18.9) Neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase, anderenorts nicht klassifiziert (N31.) Harnverhaltung (R33)
Erkrankung der Knochen und Gelenke	Sonstige Osteoporose (M81.8) Osteoporose nicht näher bezeichnet (M81.9) Sonstige Arthritis (M13.) Sonstige psoriatische Arthritiden (M07.3) Gonarthrose (M17.) Polymyalgia rheumatica (M35.3)
Schmerz	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz (R52.1) Sonstiger chronischer Schmerz (R52.2) Schmerz, nicht näher bezeichnet (R52.9) Chronische Schmerzstörung mit somatisches und psychischen Faktoren (F45.41) Diabetische Polyneuropathie (G63.2)
Elektrolytverschiebungen	Hyperkaliämie (E87.5) Hypokaliämie (E87.6) Hypoosmolalität und Hyponatriämie (E87.1)
Tumorerkrankung	Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation Benigne Prostatahyperplasie (N40) CML (C92.1) Bösartige Neubildung der Brustdrüse (C50.)
Störung des Blutbildenden Systems	Anämie, nicht näher bezeichnet (D64.9) Eisenmangelanämie (D50.) Leukozytose (D72.8) Thrombocytopenie
Ödeme	Ödem, anderenorts nicht klassifiziert (R60.) Hirnödem (G93.6)
Suchtanamnese	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen (F19.) Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedative oder Hypnotika (F13.) Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak (F17.)

	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (F10.)
Delir	Delir – nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt (F05.)
Schizophrenie	Schizophrenie (F20.) Schizoaffektive Störung (F25.)
Wahnhafte Störung	Anhaltende wahnhafte Störung (F22.) Organisch wahnhafte Störung (F06.2)
Arterienerkrankung	pAVK (I70.29)
Virale Infektion	Influenza (J10.) Akute Gastroenteritis durch Norovirus (A08.2)
Erkrankung Gehirn	Sonstige Virusenzephalitis, anderenorts nicht klassifiziert (A85.) Epilepsie (G40.) Schwindel und Taumel (R42.) Multiple Sklerose (G35.) Spät beginnende zerebellare Ataxie (G11.3)
Hepatische Erkankung	Chronische Hepatitis anderenorts nicht klassifiziert (K73.) Toxische Leberkrankheit (K71.) Chronische Virushepatitis (B18.)
Erkrankungen Auge	Sonstiges Glaukom (H40.8) Glaukom nicht näher bezeichnet (H40.9)
Zustand nach Apoplex	Zustand nach Apoplex
Erkrankung des Knochemarks	Osteomyelofibrose (D47.4) Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet (D46.9)
Kachexie	Kachexie (R64)
Parkinson	Sekundäres Parkinson-Syndrom (G21.) Primäres Parkinson-Syndrom (G20.)
Venenerkrankungen	Postthrombotisches Syndrom (I87.0) Venöse Insuffizienz (I87.2) Venenkrankheit nicht näher bezeichnet (I87.9) Sonstige venöse Embolie und Thrombose (I82.) Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis (I80.)

Tabelle 22 Einteilung der Diagnosen in Diagnosegruppen

Ein– und Ausschluss von Arzneimitteln als zufällige Koeffizienten:

Die Medikation wurde für jeden Tag aus der Patientenakte ermittelt. Sie wurde eingeteilt nach Dauer – und Bedarfsmedikation gemäß der Patientenakte. Doppelmedikationen (=ein Wirkstoff der Dauertherapie wird noch zusätzlich im Bedarf gegeben), werden als Dauermedikation gewertet.

Antihypertensiva, Antidepressiva, Antipsychotika sowie das Analgetikum Metamizol wurden wirkstoffindividuell erfasst. Alle weiteren Wirkstoffe wurden in Gruppen gemäß ihrer pharmakologischen Wirkung zusammengefasst.

Thrombocytenaggregationshemmer	Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel
DOAKs	Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban
Vitamin K – Antagonisten	Marcumar
Heparine	Heparin, Enoxaparin, Dalteparin
Andere antithrombotische Mittel	Fondaparinux
Protonenpumpeninhibitoren	Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol
Benzodiazepine	Lorazepam, Alprazolam, Diazepam, Oxazepam, Midazolam, Bromazepam
Z-Substanzen	Zopiclon, Zolpidem
α-Rezeptorenblocker	Doxazosin, Tamsulosin, Urapidil
Lipidsenker	Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fenofibrat, Ezetrol, Gemfibrozil
Antidiabetika	Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Sitagliptin, Empagliflozin, Gliquidon
Antidementiva	Memantin, Rivastigmin, Donepezil, Pyridostigmin, Galantamin
Schwache Analgetika	Ibuprofen, Paracetamol, Etoricoxib, Celecoxib
Opioid-Analgetika	Codein, Tilidin, Tramadol, Fentanyl, Tapentadol, Loperamid, Morphinsulfat, Oxycodon, Hydromorphon, Oxycodon/Naloxon
Insulin	lang –und kurzwirksame Insuline
Chinolon-Antibiotika	Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
β-Lactam-Antibiotika	Amoxicillin, Amoxicillin + Clavulansäure, Ampicillin, Piperazillin – Tazobactam
Cephalosporin-Antibiotika	Cefuroxim, Ceftriaxon
Carbapenem-Antibiotika	Meropenem
Andere Antibiotika	Nitrofurantoin, Cotrimoxazol, Clindamycin, Azithromycin, Metronidazol,, Rifampicin, Doxycyclin
Antiepileptika	Lamotrigin, Valproinsäure, Levetiracetam, Pregabalin, Primidon, Gabapentin, Lacosamid, Zonisamid, Carbamazepin, Oxcarbazepin
Schilddrüsenpräparate	L-Thyroxin, Mimpara
Thyreostatika	Thiamazol
Parkinson	Levodopa-Benserazid, Amantadin, Pramipexol, Levodopa- Entacapon- Carbidopa, Biperiden
Systemische Corticosteroide	Dexamethason, Prednisolon, Prednison
Antianämika	Orale Eisenpräparate

Mucolytika	Acetylcystein, Ambroxol
Glaukom-Therapeutika	Dorzolamid, Brimonidin, Latanoprost
Inhalative Corticosteroide	Budesonid, Beclomethason
Inhalative Anticholinergika	Tiotropiumbromid
Inhalative β-2-Agonisten	Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Fenoterol
α-1-Agonist	Midodrin
Urologika	Trospiumchlorid, Solifenacin, Darifenacin, Tolterodin
Osteoporose	Alendronsäure
Andere Herzkreislaufmedikamente	Metildigoxin, Digitoxin, Ivabradin, Eplerenon, Aliskiren, Flecainid, ISDN, Molsidomin, Moxonidin, Dronedaron
Laxantien	Macrogol, Lactulose, Natriumpicosulfat, Bisacodyl
α-Reduktase-Inhibitoren	Finasterid, Dutasterid
Antiandrogene	Bicalutamid
Antiestrogene	Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol
Sexualhormone	Div. Pillenpräparate
Antimycotika	Amphomoronal
Muskelrelaxantien	Butylscopolamin, Methocarbamol
Suchtmedikamente	Acamprosat, Nicotinersatzpräparate
Histamin-Rezeptor-Antagonisten	Promethazin, Cetirizin, Ranitidin, Betahistin, Hydroxyzin, Diphenhydramin , Cinnarizin – Dimenhydrinat
Astronautenkost	Fresubin, Hipp
CPS	CPS-Pulver
Gicht	Allopurinol, Febuxostat
Flüssigkeitsubstitution	Jonosteril
Elektrolytsubstitution	Kalium, Magnesium, Natriumchlorid, Calcium
Kohlenhydratsubstitution	Glucosteril
Prokinetika	Metoclopramid, Domperidon, Mebeverin, Pirenzepin, Ondansetron
Immunsuppressiva	Methotrexat, Mesalazin, Azathioprin, Fampridin, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin, Hydroxycarbamid

Tabelle 23 Einteilung der Wirkstoffe in Wirkstoffgruppen

Laborwerte

Die Laborwerte wurden tagesindividuell erfasst und gemäß obigen Codierungsplan in das SPSS© File übertragen

Als Laborwerte wurden erfasst:

Kalium	0 - unter dem Referenzbereich 1 - im Referenzbereich 2 - über dem Referenzbereich
Natrium	0 - unter dem Referenzbereich 1 - im Referenzbereich 2 - über dem Referenzbereich
Calcium	0 - unter dem Referenzbereich 1 - im Referenzbereich 2 - über dem Referenzbereich
Hb, Ery, MCH, MCV	0 - keine Störung des roten Blutbildes 1 - Störung des roten Blutbildes
CRP	0 - im Referenzbereich 1 - CRP Erhöhung
Quick-Wert	0 - Quick-Wert Erniedrigung 1 - Quick-Wert im Referenzbereich
3fache Erhöhung von GPT, GOT u/o gGT	0 - im Referenzbereich 1 - um das 3fache erhöht
GFR	Als absolute Zahl (metrische Variable)

Tabelle 24 Codierungsplan der Laborwerte

4.2.2 Statistische Auswertung

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von < 0,05 definiert.

Für die Auswertung wurde das verallgemeinert lineare gemischte Modell gewählt. Zielvariable war das Auftreten einer Hypotonie bei einer Systole unter 100 und/oder einer Diastole unter 60mmHg. Als Zielverteilung und Beziehung mit dem linearen Modell wurde eine binär logistische Regression gewählt. Zu den festen Effekten zählen alle, sich im Zeitverlauf nicht ändernden Variablen, zu den zufälligen Effekten im Umkehrschluss alle Variablen, die sich im Zeitverlauf ändern, wie Laborwerte oder die Medikation.

Modelle für die Korrelationsanalyse:

Die Bravais-Pearson Korrelationsanalyse (bivariate Korrelation), sowie die Spearman-Rangkorrelationsanalyse wurden angewendet, um eine lineare Korrelation zwischen 2 metrisch codierten Variablen zu untersuchen. Für die Effektstärke wurden nach Cohen folgende Grenzwerte festgelegt.[76]

$r \leq 0{,}1$	sehr schwacher Effekt
$0{,}1 < r \leq 0{,}3$	schwacher Effekt
$0{,}3 < r \leq 0{,}5$	mittlerer Effekt
$r \geq 0{,}5$	starker Effekt

Tabelle 25 Effektstärken der Bravais-Pearson-Korrelationsanalyse

Der t-Test bei unabhängigen Stichproben wurde verwendet, wenn der Mittelwert zweier Gruppen bezüglich eines Merkmales miteinander verglichen werden sollte. Um die Varianzhomogenität zu testen wurde der Levene-Test angewendet.

Der Mann-Whitney U Test (nicht parametrischer Rangsummentest) wurde alternativ zum t-Test durchgeführt, wenn keine Normalverteilung angenommen werden konnte. Die Effektstärke wurde mit der Formel

$$r = \frac{|z|}{\sqrt{n}}$$

Formel 7 Berechnung der Effektstärke des Mann Whitney U Test

berechnet.

Die Effektstärke wurde analog zu Tabelle 25 definiert.

Sollen die zentralen Tendenzen von mehr als 2 Gruppen miteinander verglichen werden, so wurde der Kruskal- Wallis Test bei unabhängigen Stichproben angewendet. (Rangsummentest)

Die lineare Regressionsanalyse wurde angewendet um den mathematischen Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu untersuchen. Die Regressionsgerade wurde graphisch nach der Regel der kleinsten Quadrate graphisch ermittelt (OLS-Methode). Das Bestimmtheitsmaß r^2 der angibt welcher Anteil der Varianz (Abweichungsquadrate) der abhängigen Variable durch das Modell erklärt wird, wurde wie folgt definiert (angelehnt an Cohen[76] siehe Tabelle 25):

$r^2 \leq 0{,}01$	Keine Varianzaufklärung
$0{,}01 < r^2 \leq 0{,}09$	Schwache Varianzaufklärung
$0{,}09 < r^2 \leq 0{,}25$	Mittlere Varianzaufklärung
$r^2 > 0{,}25$	Starke Varianzaufklärung

Tabelle 26 Varianzaufklärung der linearen Regressionsanalyse

Die binär logistische Regressionsanalyse wurde bei einer dichotomen abhängigen Variable angewendet, eine multinomial logistische Regressionsanalyse bei ordinalen abhängigen Variablen, die mehr als 2 Ausprägungen besitzen.

4.3 Weiterentwicklung eines Computerprogrammes zur Medikationsbewertung (AMBEW)

Der Umsetzung der Projekte Medikationsmanagement und Arzneimitteltherapiesicherheit wohnt eine gemeinsame Schwäche inne: das Fehlen von gültigen Standards. Um diese Standards zu schaffen und sie in einem AMBEW-Befund zu integrieren, wurden die Kernpunkte des Medikationsmanagementes in Leitlinien und Kommentaren der abda recherchiert. Als Suchbegriffe in der abda-Internetseite dienten hier: „Medikationsmanagement“, „pharmazeutische Betreuung“, „Medikationsanalyse“, „Arzneimitteltherapiesicherheit“, sowie „Medikationsplan“. Es wurden sowohl die Leitlinien der Bundesapothekerkammer zu diesen Schlagwörtern gesichtet, als auch die dazugehörigen Kommentare, Arbeitshilfen und Pressemitteilungen. Diese Veröffentlichungen dienten als Leitfaden eine strukturierte, standardisierte Befundseite zu erstellen. Diese Befundseite, wie auch die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. Haen entwickelten Risikoscores wurden durch Informatiker in dem Programm AMBEW hinterlegt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche für den Hypotonie-Risikoscore

5.1.1 Ergebnisse aus der wirkstoffbezogenen Literaturrecherche

Die beteiligten neuronalen und humoralen Effektorsysteme der Blutdruckregulation wurden bereits in der Herleitung des Themas in Kapitel 2.1 beschrieben. In Anlehnung daran wurden den verschiedenen Effektorsystemen Wirkstoffe zugeordnet, die durch einen Agonismus oder Antagonismus eine Blutdrucksenkung vermitteln können. Nach der Literaturrecherche kann somit denen in Tabelle 27 aufgeführten Wirkstoffen ein blutdrucksenkendes Risiko zugewiesen werden.

Rezeptortyp	**Wirkstoff**
$\alpha_{1\text{- Antagonist}}$	Prazosin[77,78], Amitriptylin[79,80], Bupropion[79], Citalopram[79], Clomipramin[79,81], Doxepin[79], Fluoxetin[79], Imipramin[79,80], Trazodon[79], Trimipramin[79], Urapidil[77], Doxazosin[82], Tamsulosin[77], Mirtazapin[83], Escitalopram[84], Fluvoxamin[79], Paroxetin[85], Sertralin[85], Chlorpromazin[78,86], Risperidon[86,87], Olanzapin[86,87], Clozapin[78,86,87], Haloperidol[78,86,87], Melperon[87], Quetiapin[86,87], Ziprasidon[86,87], Aripiprazol[86], Pipamperon[88], Verapamil[89], Nebivolol[90] (Tierversuch), Carvedilol[8], Nicardipin (Tierversuch)[91,92], Diltiazem (sehr schwach, Ki > 9000nM, Tierversuch)[92], Propranolol (Tierversuch)[93], Promethazin (Tierversuch)[93], Bromocriptin[94,95], Dronedaron (Tierversuch)[96], Tiaprid[88]
$\alpha_{2\text{- Angonist}}$	*(Desipramin*[97]*)*, Pramipexol[94,95], Clonidin[98], Moxonidin[98]
β_1-Antagonist[6]	Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol, Acebutolol, Sotalol, Atenolol, Nebivolol, Carvedilol, Celiprolol, Timolol, Dronedaron (Tierversuch)[96]
$\beta_{2\text{-}}$ Agonist	Formoterol, Salbutamol
Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor[6]	Enalapril, Ramipril, Captopril, Lisinopril, Benazepril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist[6]	Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Eprosartan, Telmisartan, Olmesartan, ACC[99]
Direkter Renin Inhibitor	Aliskiren
Endothelialer Natrium Kanal	Keine Wirkstoffzuordnung
V_1/V_2-Rezeptor	Keine Wirkstoffzuordnung
L-Typ-Calcium-Kanal-	Amlodipin, Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Felodipin, Isradipin, Nimodipin, Nicardipin, Diltiazem,

Blocker[6]	Verapamil, Lercanidipin, Spironolacton[100], Cinnarizin
Henle-Schleife[6], Diuretika,	Spironolacton, Eplerenon, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Torasemid, Triamteren, Xipamid
5-HT_{2A}-Antagonist	Trazodon[85,101], Amitriptylin[85], Paroxetin[85], Sertralin[85], Fluoxetin[85], Doxepin[85], Imipramin[85], Haloperidol[86,87], Clozapin[86,87,101], Olanzapin[86,87], Risperidon[86,87], Mirtazapin[83], Melperon[87], Quetiapin[86,87], Ziprasidon[86,87], Aripiprazol[86], Chlorpromazin[86], Duloxetin[102], Clomipramin[81], *[*MCP(Tiermodell an Ratten)[103]], Amisulprid[104], Diltiazem[105,106] (Tierversuch), Pipamperon[107,108] Prazosin[109]**,** Propranolol[105], Agomelatin[110]**,** Verapamil[105,111], Nifedipin[105], Nebivolol[90] (Tierversuch)**,** Carvedilol[90] (Tierversuch)**,** Promethazin (Tierversuch)[112], Chlorprothixen[88]
5-HT_{1A}-Agonist	Urapidil[12], Ziprasidon[113], Bromocriptin[114], Pramipexol (schwach)[114]
5-HT_{2B}-Rezeptoren	Keine Wirkstoffzuordnung
5-HT4-Rezeptoren	Keine Wirkstoffzuordnung
H_1/H_2-Rezeptoren	Keine Wirkstoffzuordnung
$D_{1/2}$-Agonist	Memantin[115], Levodopa, Amantadin (Tierversuch)[116], Pramipexol, Bromocriptin
µ/k-Agonisten	Amitriptylin (k)[117], Desipramin (k)[117], Imipramin (k)[117], Mirtazapin (k) (Tierversuch)[118], Fentanyl (µ,k)[88], Tramadol (µ,k)[88], Loperamid (µ,k)[88], Tapentadol (µ)[88], Morphin (µ,k)[88], Hydromorphon (µ,k)[88], Oxycodon (µ,k)[88], Buprenorphin (µ,k)
NO-Liberatoren	Nitroglycerin, ISMN, ISDN, Molsidomin, Simvastatin[119], Atorvastatin[119], Pravastatin[120]
K_{ATP}-Kanal-Öffner	Metamizol[121]
IP-Rezeptor	Keine Wirkstoffzuordnung
$ET_{A/B}$-Rezeptor	Keine Wirkstoffzuordnung

M_2/M_3-Rezeptor	Keine Wirkstoffzuordnung
P2Y12-Antagonisten	Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidin, Clopidogrel
Imidazol-1-Rezeptor-Agonist	Clonidin[98], Moxonidin[98]

Tabelle 27 Zuordnung der Wirkstoffe zu den Effektorsystemen

Insgesamt wurden so 109 Wirkstoffe Rezeptorsystemen zugeordnet, die eine Blutdrucksenkung vermitteln können. Mehreren Rezeptorsystemen zugeordnet werden konnten folgende 35 Wirkstoffe:

Prazosin, Amitritpylin, Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Urapidil, Trazodon, Mirtazapin, Paroxetin, Sertralin, Chlorpromazin, Risperidon, Olanzapin, Clozapin, Haloperidol, Melperon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol, Pipamperon, Verapamil, Nebivolol, Carvedilol, Nicardipin, Diltiazem, Propranolol, Promethazin, Bromocriptin, Dronedaron, Pramipexol, Clonidin, Moxonidin, Nifedipin und Spironolacton.

In obenstehender Tabelle sind ohne Wirkstoffzuordnung die Vasopressin- Rezeptoren, der endotheliale Natrium – Kanal, 5-HT_{2B}- Rezeptoren, 5-HT_4- Rezeptoren, H_1/H_2-Rezeptoren, Prostacyclin und Endothelin – Rezeptoren, sowie die M_2/M_3-Rezeptoren.

Dies ist dadurch zu begründen, dass Wirkstoffe die an diese Rezeptoren angreifen keine breite Anwendung in der klinischen Praxis finden. Sie stellen selten verschriebene Wirkstoffe dar, sodass es an Untersuchungen zu Rezeptorbindungsprofilen, sowie zu c_{max}-Werten mangelt, da die klinische Relevanz und somit auch die Bereitstellung finanzieller Mittel fehlen. Waren keine validen Daten verfügbar, so wurde diesem Rezeptorsystem kein Wirkstoff zugeordnet.

Ergebnisse aus der Recherche in den Fachinformationen

Wie bereits in Kapitel 4.1.1 beschrieben wurde die Fachinformation in die Literaturrecherche mit einbezogen um die klinische Relevanz einer Blutdrucksenkung abzubilden. So ergibt sich nach Durchsicht der Fachinformationen der Wirkstoffe aus folgende Einteilung zur Häufigkeit einer Hypotonie:

Sehr selten nach FI	Clopidogrel, Lercanidipin, Torasemid, Dalteparin, Bupropion
Selten nach FI	Atenolol, Olmesartan, Morphin, Oxycodon, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Diazepam, Fondaparinux, MTX, Methocarbamol, Clomethiazol
Gelegentlich nach FI	Captopril, Quinapril, Acebutolol, Nebivolol, Apixaban, Amlodipin, Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Felodipin, Diltiazem, Galantamin, Eprosartan, Telmisartan, Acetylcystein, Metamizol, Fentanyl, Tapentadol, Hydromorphon, Pregabalin, Carbamazepin, PipTaz, Amantadin, Bromocriptin, Ondansetron, Ivabradin, Aliskiren, Moxonidin, Butylscopolamin, Risperidon,

	Mirtazapin, Tamsulosin, Urapidil, Venlafaxin, ACC, Aripiprazol, Fampridin, Paroxetin, Duloxetin, Ivabradin, Ziprasidon, Fluoxetin, Milnacipran
Häufig nach FI	Ticagrelor, Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Benazepril, Fosinopril, Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol, Sotalol, Celiprolol, Rivaroxaban, Isradipin, Nimodipin, Verapamil, Valsartan (nach MI), Candesartan (HI), Irbesartan, Losartan (HI), Cinacalcet, Pramipexol, MCP, Mycophenolatmofetil, Eplerenon, ISDN, Molsidomin, Doxazosin, Haloperidol, Quetiapin, Citalopram, Buprenorphin, Clozapin, Opipramol, Dihydralazin, Nitroglycerin, Xipamid, Amisulprid, Trazodon
Sehr häufig	Carvedilol, Furosemid (i.v.), Clonidin, Olanzapin, Chlorprothixen, Amitriptylin
Ohne Angabe einer Häufigkeit	Timolol, Azithromyin, Lithium, Lorazepam, Bromazepam, Promethazin, Hydroxyzin, Levodopa, Flecainid, Finasterid, Pipamperon, Prazosin, HCT, Salbutamol, Formoterol, Codein, Melperon, Pyridostigmin, Escitalopram, Doxepin, Tiaprid, Trimipramin

Tabelle 28: Häufigkeit einer Hypotonie nach Fachinformation

Ergebnisse aus der Literaturrecherche zu Fallberichten

Einzelne Fallberichte zu einem Auftreten einer Hypotonie unter Monotherapie eines Wirkstoffes, für den in der Fachinformation bis dato noch keine Hypotonie beschrieben ist, wurden nicht gefunden, sodass der Ergebnisteil zum Scorepunkt „A.3 Fallberichte zum Auftreten einer Hypotonie“ entfallen muss.

Ergebnisse aus der Literaturrecherche zu maximalen Plasmakonzentrationen und Rezeptorbesetzungen

Im Folgenden sind die Rezeptorbesetzungen für Wirkstoffe berechnet, die durch ihren Angriff an Rezeptorsysteme eine Blutdrucksenkung vermitteln können (siehe Tabelle 27). Zunächst erfolgt die Angabe der zugrundeliegenden maximalen Plasmakonzentrationen der einzelnen Wirkstoffe, mit Angabe der in der Primärliteratur verabreichten Dosierungen, der Bestimmungsmethode von c_{max}, sowie den dazugehörigen Quellenangaben. Insgesamt wurden 127 c_{max} Spannen berechnet für 13 unterschiedliche Rezeptorsysteme. Für die Untersuchungen an zentralen Rezeptoren wurde die maximale Konzentration im menschlichen Gehirn verwendet. Die Spannen ergeben sich wie bereits in Kapitel 4.1.2

beschrieben aus den Standardabweichungen der minimalen und maximalen c_{max} –Werten bei den jeweligen Dosierungen.

Zentrale α_1-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax brain**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**[122–130]
zentraler alpha 1	Bupropion	300mg	533,7-571,8ng/ml	HPLC_MS MS	Cremers
zentraler alpha 1	Amitriptylin	75mg	1500-2000ng/g	unklar	Amin
zentraler alpha 1	Citalopram	79-213ng/ml	387-1360ng/g	LC_MSMS	Lewis
zentraler alpha 1	Fluoxetin	20mg	15,7-26,6µM	19 FMRS	Henry
zentraler alpha 1	Mirtazapin	40-280ng/ml	0,33mg/kg	LC_MSMS	Nedahl
zentraler alpha 1	Fluvoxamin	100mg-300mg	7-17µM	19 FMRS	Bolo
zentraler alpha 1	Sertralin	110-510ng/ml	1,17-3,87 mg/kg	LC_MSMS	Nedahl
zentraler alpha 1	Risperidon	unbekannt	9-94,4ng/g	LC_MSMS	Sampedro
zentraler alpha 1	Olanzapin	unbekannt	625,5ng/g	LC_MSMS	Sampedro
zentraler alpha 1	Haloperidol	0,5mg-15mg	8,9-226,7ng/g	HPLC	Kornhuber
zentraler alpha 1	Quetiapin	3-800ng/ml	0,48mg/kg	UPLC	Skov
zentraler alpha 1	Ziprasidon	unbekannt	42,2-49ng/g	LC_MSMS	Sampedro
zentraler alpha 1	Clozapin	unbekannt	599ng/g	LC_MSMS	Sampedro

Tabelle 29: maximale Konzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an zentralen α_1-Rezeptoren

Periphere α_1-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**[131–160]
peripherer alpha1	Prazosin	1mg	5,6-13,3ng/ml	HPLC	Bateman
peripherer alpha1	Amitriptylin	75mg	57,1-135,5ng/ml	GC	Gupta
peripherer alpha1	Bupropion	150mg	177,9-190,6ng/ml	LC_MSMS	Parekh

peripherer alpha1	Citalopram	40mg	164,8-292nM	HPLC	Sidhu
peripherer alpha1	Escitalopram	20mg	16,7-24,8ng/ml	LC-ESI-MS	Singh
peripherer alpha1	Clomipramin	200mg	86-264ng/ml	LC	Cuyper
peripherer alpha1	Doxepin	150mg	13,9-32,9ng/ml	HPLC	Faulkner
peripherer alpha1	Fluoxetin	20mg-60mg	25-473ng/ml	HPLC	Orsulak
peripherer alpha1	Imipramin	100mg	40-637nM	thin layer	Brosen
peripherer alpha1	Trimipramin	75mg-150mg	11-241ng/ml	LC_ED	Suckow
peripherer alpha1	Urapidil	25mg	340-580ng/ml	HPLC	Ambavaram
peripherer alpha1	Doxazosin	4mg	3,8-16,8ng/ml	LC_MSMS	Ji
peripherer alpha1	Tamsulosin	0,4mg	8,6-17,8ng/ml	HPLC	Ksycinska
peripherer alpha1	Mirtazapin	45mg	8-40ng/ml	HPLC	Morgan
peripherer alpha1	Fluvoxamin	100mg	91-503nM	HPLC_UV	Härrter
peripherer alpha1	Paroxetin	40mg	93,9-149,1ng/ml	HPLC	Normann
peripherer alpha1	Sertralin	50mg	13,08-18,64ng/ml	HPLC_ECI	He
peripherer alpha1	Chlorpromazin	50mg	14-450ng/ml	GC	Baily
peripherer alpha1	Risperidon	2,8mg-7,4mg	17,2-46ng/ml	HPLC	Nazirizadeh
peripherer alpha1	Olanzapin	7,5mg-30mg	23,37-104,89ng/ml	HPLC_MS	Bogusz
peripherer alpha1	Clozapin	100-700mg	239-263nM	HPLC	Oelsen
peripherer alpha1	Haloperidol	4,5-60mg	6,6-22,8ng/ml	HPLC	McBurney
peripherer alpha1	Melperon	25mg-100mg	80,82-193,98ng/ml	GC	Borgström
peripherer alpha1	Quetiapin	200mg	383,63-936,96ng/ml	LC_MSMS	Winter
peripherer alpha1	Ziprasidon	40mg-120mg	48,35-209,65ng/ml	HPLC	Miceli
peripherer alpha1	Aripiprazol	5mg-30mg	19,3-264,7ng/ml	HPLC	Bachmann

peripherer alpha1	Verapamil	240mg-400mg	176,5-210,7ng/ml	GC	Mattila
peripherer alpha1	Propranolol	120mg	16,86-132,52ng/ml	GC	Borgström
peripherer alpha1	Promethazin	25mg	8,7-17,7ng/ml	HPLC	Taylor
peripherer alpha1	Bromocriptin	7,5mg	1,22-1,38ng/ml	RIA	Thorner

Tabelle 30: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren α_1-Rezeptoren

β_1-Rezeptor-Antagonisten:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**therapeutische Dosierung**	**Spanne cmax**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**[153,161–179]
beta-1	Propranolol	40mg-120mg	16,86-132,52 ng/ml	GC	Borgström
beta-1	Atenolol	50mg-100mg	110,47-910 ng/ml	GC	Fitzgerald; Yilmaz
beta-1	Nebivolol	5mg	2,3-3,1 ng/ml	HPLC	Briciu;Kamali; Abdel-Fatta;Selvan
beta-1	Carvedilol	12,5mg-50mg	22,82-141,33 ng/ml	HPLC	Rathod;Neugebauer/ Akpan; Louis/McNeil
beta-1	Sotalol	80mg-160mg	293-911,5 ng/ml	HPLC	Shimizu;Badaloni;Carr; Hooper
beta-1	Bisoprolol	5mg-20mg	17,79-107,95 ng/ml	HPLC	Ding;Tutunji; LeCoz
beta-1	Acebutolol	200mg-400mg	229-753 ng/ml	HPLC	Roux/Aubert; Roux/Liboux
beta-1	Diacetolol	200mg-400mg	300-947,5 ng/ml	HPLC	Roux/Aubert; Roux/Liboux
beta-1	Metoprolol-tartrat	50mg-100mg	101-1059 nM	GC	Sandberg/Blomqvist
beta-1	Metoprolol-tartrat retard	200mg	139,9-558,1 nM	unklar	ABDA
beta-1	Metoprolol-succinat	95mg-190mg	35,5-499 nM	GC	Sandberg;Blomqvist

Tabelle 31: maximale Plasmakonzentrationen der β-Blocker

ACE-Inhibitoren:

Enzym	Wirkstoff	therapeutische Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[180–192]
ACE	Enalaprilat	2,5mg-40mg	4,18-188ng/ml	unklar/RIA	FI;Swanson
ACE	Ramiprilat	2,5mg-10mg	1,4-62,1ng/ml	RIA	Griensven;Debusmann;Meyer
ACE	Captopril	10mg-100mg	60,9-1370ng/ml	HPLC	Duchin/Singhvi;Jarrot
ACE	Lisinopril	5mg-20mg	40,3-135,1ng/ml	RIA	vanSchaik;Sagirli; Tamimi/Salem;Zhou; Georgarakis;Qin

Tabelle 32: maximale Plasmakonzentrationen der ACE-Inhibitoren

AT-II-Rezeptor-Antagonisten:

Rezeptor	Wirkstoff	therapeutische Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[193–209]
AT-II	Candesartan	4mg-32mg	22,8-328,98ng/ml	HPLC/FI	Malerczyk, Fachinformation
AT-II	Irbesartan	50mg-300mg	741ng/ml-5007,5ng/ml	HPLC unklar	Vachharajani; Chang/Whigan; Vachharajani/Shyu
AT-II	Losartan	25mg-120mg	43,6-750,7ng/ml	HPLC	Ohtawa;Munafo
AT-II	EXP3174	25mg-120mg	141,6-928ng/ml	HPLC	Ohtawa;Munafo
AT-II	Valsartan	160mg-200mg	1135-5320ng/ml	HPLC	Daneshtalab;Schmidt/Antonin; Müller/Flesch
AT-II	Telmisartan	20mg-320mg	8,9-659,12ng/ml	HPLC	Stangier/Su;Li;Chen; Zhang;pubchem
AT-II	Olmesartan	10mg-80mg	174,5-1604ng/ml	unklar	Warner/Jarvis;Song/ White

Tabelle 33: maximale Plasmakonzentrationen der AT-II-Rezeptor-Antagonisten

L-Typ-Calcium-Kanal-Antagonisten:

Rezeptor	Wirkstoff	therapeutische Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[210–222]
L-Typ-Ca-Kanal	Amlodipin	2,5mg-10mg	1,18-10,19ng/ml	LCMS/HPLC	Liu;Nirogi;Ma/Qin; Pandya; Alsarra
L-Typ-Ca-Kanal	Nifedipin retard	10mg-20mg	16,5-66,5ng/ml	HPLC	Robertson

L-Typ-Ca-Kanal	Nifedipin	10mg-20mg	93-180,53ng/ml	HPLC	Soons;Hoyo-Vadillo;Abou-Auda;Kleinbloesem/Brummelen
L-Typ-Ca-Kanal	Nitrendipin	10mg-20mg	2,07-41ng/ml	HPLC/GC	Lasseter;Kendall/Lobo
L-Typ-Ca-Kanal	Lercandipin	10mg-20mg	0,59-13,56ng/ml	LCMS	Sabi-Mouka;Li/shi

Tabelle 34: maximale Plasmakonzentrationen der L-Typ-Calcium-Kanal-Antagonisten

Zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax brain**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**[126,128,223]
zentral 5-HT_{2A}	Amitriptylin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Sertralin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Fluoxetin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Haloperidol	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Clozapin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Olanzapin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Risperidon	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Mirtazapin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Quetiapin	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Ziprasidon	siehe Tabelle 31			
zentral 5-HT_{2A}	Duloxetin	40-160ng/ml	0,56-1,4 mg/kg	LC_MSMS	Nedahl
zentral 5-HT_{2A}	Amisulprid	unbekannt	70,8ng/g	LC-MSMS	Sampedro
zentral 5-HT_{2A}	Diltiazem	90mg	459-635 ng/g	GC_MS	Moriya 2004

Tabelle 35: maximale Konzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren

Periphere 5-HT_{2A}-Rezeptoren:

Rezeptor	Wirkstoff	eingesetzte Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[224–228]
peripher 5-HT_{2A}	Promethazin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Amitriptylin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Sertralin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Fluoxetin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Haloperidol	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Clozapin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Olanzapin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Risperidon	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Mirtazapin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Quetiapin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Ziprasidon	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Chlorpromazin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Duloxetin	30mg-120mg	20,9-61,7ng/ml	HPLC	Waldschmitt
peripher 5-HT_{2A}	Amisulprid	150mg-1600mg	117-627ng/ml	HPLC	Bergemann
peripher 5-HT_{2A}	Diltiazem	60mg-90mg	145,7-381,3ng/ml	HPLC	Smith
peripher 5-HT_{2A}	Paroxetin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Doxepin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Imipramin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Melperon	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT_{2A}	Clomipramin	siehe Tabelle 36			
peripher 5-HT_{2A}	Pipamperon	120mg	123,67-488,67ng/ml	HPLC	Potgieter

peripher 5-HT_{2A}	Prazosin	siehe Tabelle 32				
peripher 5-HT_{2A}	Propranolol	siehe Tabelle 32				
peripher 5-HT_{2A}	Agomelatin	25mg	0,2-5,8ng/ml	HPLC	Pei	
peripher 5-HT_{2A}	Verapamil	siehe Tabelle 32				
peripher 5-HT_{2A}	Nifedipin	siehe Tabelle 32				

Tabelle 36: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren 5-HT_{2A}-Rezeptoren

Periphere 5-HT_{1A}-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**[229]
peripher 5-HT1A	Pramipexol	0,375mg-4,5mg	0,39-5,44ng/ml	HPLC	Wright
peripher 5-HT1A	Bromocriptin	siehe Tabelle 32			
peripher 5-HT1A	Ziprasidon	siehe Tabelle 32			

Tabelle 37: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren 5-HT_{1A}-Rezeptoren

Periphere D_1-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**
peripher D1	Pramipexol	siehe Tabelle 39			
peripher D1	Bromocriptin	siehe Tabelle 32			

Tabelle 38: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren D_1-Rezeptoren

Periphere D_2-Rezeptoren:

Rezeptor	**Wirkstoff**	**eingesetzte Dosierung**	**Spanne cmax**	**Methode cmax**	**Quelle cmax**
peripher D2	Pramipexol	siehe Tabelle 39			
peripher D2	Bromocriptin	siehe Tabelle 32			

Tabelle 39: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren D_2-Rezeptoren

Periphere κ-Opioid-Rezeptoren:

Rezeptor	Wirkstoff	eingesetzte Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[230,231]
peripher κ Opioid	Amitriptylin	siehe Tabelle 32			
peripher κ Opioid	Imipramin	siehe Tabelle 32			
peripher κ Opioid	Fentanyl	75µg/h	0,9-1,1 ng/ml	RIA	Plezia
peripher κ Opioid	Buprenorphin	10µg/h	0,11-0,217ng/ml	HPLC_MS	Kapil

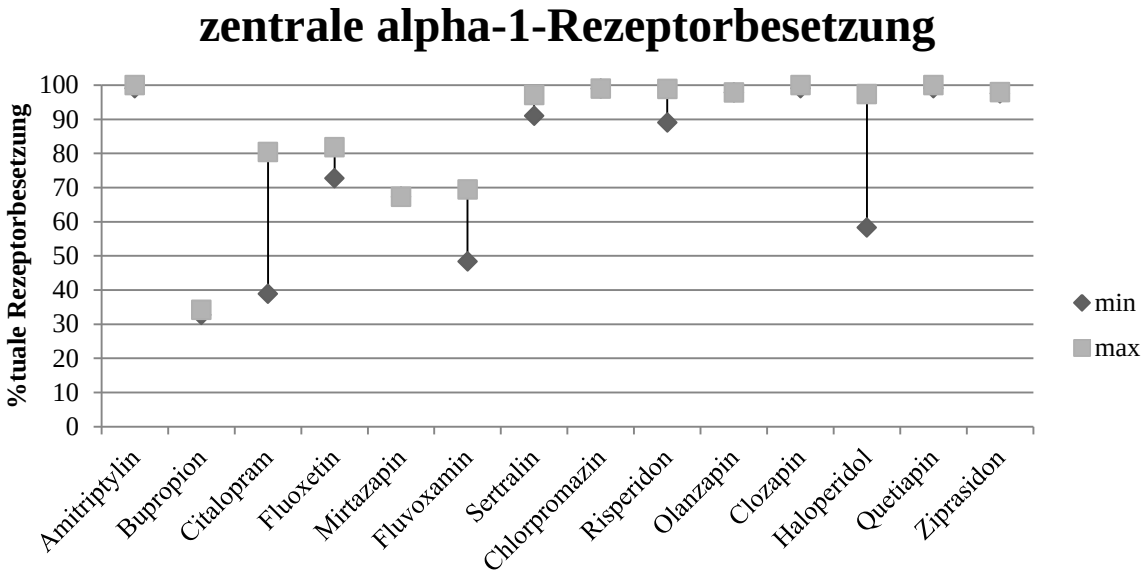
Tabelle 40: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren κ-Opioid-Rezeptoren

Periphere µ-Opioid- Rezeptoren:

Rezeptor	Wirkstoff	eingesetzte Dosierung	Spanne cmax	Methode cmax	Quelle cmax[232–236]
peripherer µ-Opioid	Fentanyl	siehe Tabelle 42			
peripherer µ-Opioid	Codein	25mg-50mg	149-310nM	HPLC	Lafolie
peripherer µ-Opioid	Buprenorphin	siehe Tabelle 42			
peripherer µ-Opioid	Tramadol	100mg	268,85-382,95	HPLC	Ardakani
peripherer µ-Opioid	Oxycodon	20mg	10,4-19,8ng/ml	GC-MS	Reder
peripherer µ-Opioid	Hydromorphon	37mg-59mg	14,69-20,83 ng/ml	RIA	Hagen
peripherer µ-Opioid	Tapentadol	86mg	15,7-28,3ng/ml	HPLC	Göhler

Tabelle 41: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren µ-Opioid-Rezeptoren

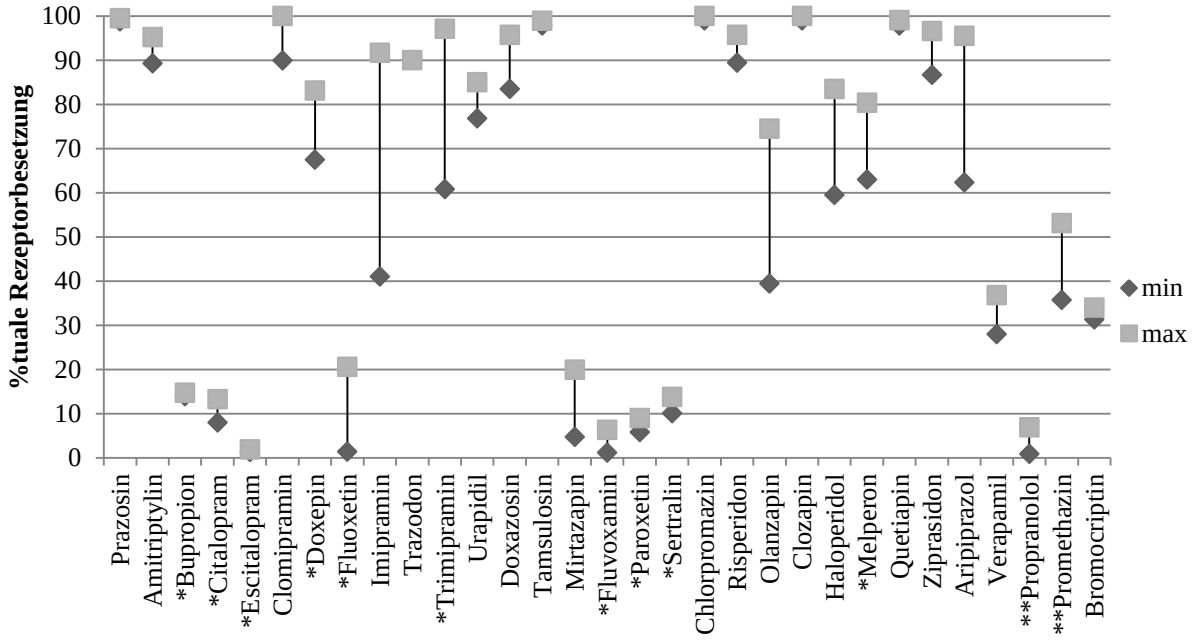
Auf dieser Grundlage erfolgt die Berechnung der Rezeptorbesetzungen gemäß Kapitel 4.1.2, aufgegliedert nach den einzelnen Rezeptorsystemen. Es wurden so von ingesamt 74 Wirkstoffen 133 Rezeptorbesetzungsprofile mit jeweiligen minimalen und maximalen Werten berechnet.



Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[78,79,83,85,87]
Amitriptylin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	27	Richelson 1984
Bupropion	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	4600	Richelson 1984
Citalopram	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	1900	Richelson 1984
Fluoxetin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	5900	Richelson 1984
Mirtazapin	3H-Prazosin	cloned human receptor	608	Fernandez 2005
Fluvoxamin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	7500	Richelson 1984
Sertralin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	380	Cusack 1994
Chlorpromazin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	2,6	Richelson 1984 P
Risperidon	3H-Prazosin	humanes Gehirn	2,7	Richelson 2000
Olanzapin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	44	Richelson 2000
Clozapin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	6,8	Richelson 2000
Haloperidol	3H-Prazosin	humanes Gehirn	17	Richelson 2000
Quetiapin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	8,1	Richelson 2000
Ziprasidon	3H-Prazosin	humanes Gehirn	2,6	Richelson 2000

Abbildung 5 zentrale α-1-Rezeptorbesetzung

periphere alpha-1-Rezeptorbesetzung



* keine eigenen K_i-Werte

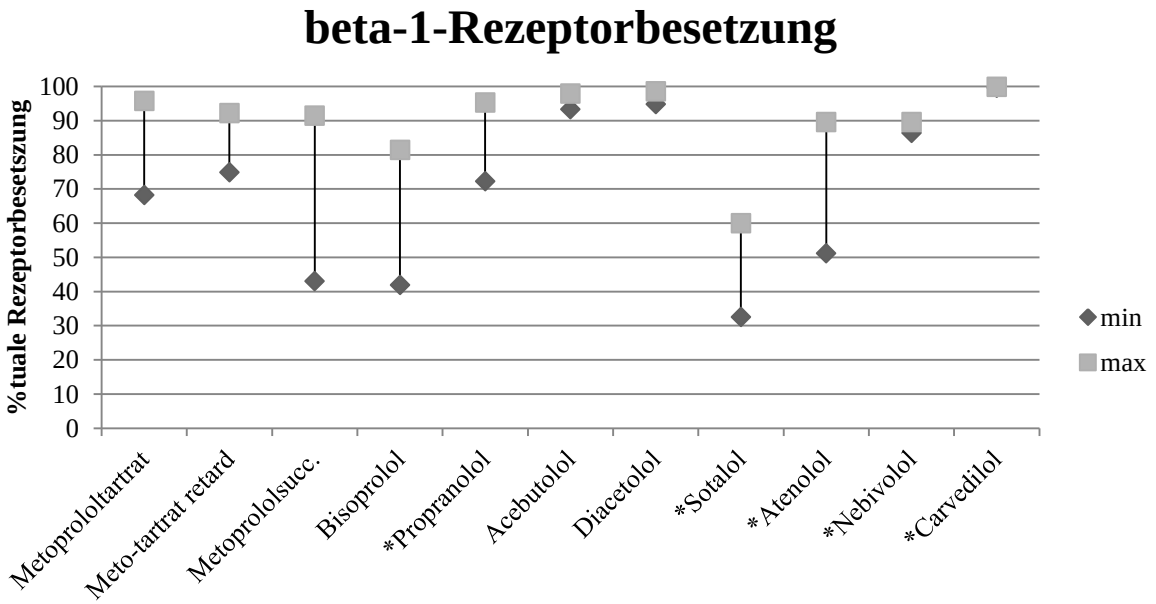
** Daten aus Tierversuchen

				Quelle[77,79–87,89,93,94,237]
Wirkstoff	**Ligand**	**Gewebe**	**K_i nM**	
Prazosin	3H-Prazosin	humane Aortenmembran	0,18	Yamada 1994
Amitriptylin	3H-Prazosin	humaner rekombinanter alpha Rezeptor	24,55	Nojimoto 2010
*Bupropion	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	4600	Richelson 1984
*Citalopram	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	1900	Richelson 1984
*Escitalopram	3H-Prazosin	humaner Cortex	3870	Owens 2001
Clomipramin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	3,2	Millan 2001
*Doxepin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	24	Richelson 1984
*Fluoxetin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	5900	Richelson 1984
Imipramin	3H-Prazosin	humaner rek. alpha Rezeptor	57,5	Nojimoto 2010
Trazodon	Estimation		36	Mittur 2011
*Trimipramin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	24	Richelson 1984
Urapidil	3H-Prazosin	humane Aortenmembran	265	Yamada 1994
Doxazosin	3H-Prazosin	humaner alpha Rezeptor	1,66	Forray 1997
Tamsulosin	3H-Prazosin	humane Aortenmembran	0,47	Yamada 1994
*Mirtazapin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	608	Fernandez 2005
*Fluvoxamin	3H-Prazosin	humaner frontaler Cortex	7500	Richelson 1984
*Paroxetin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	4600	Cusack 1994
*Sertralin	3H-Prazosin	humanes Gehirn	380	Cusack 1994

Chlorpromazin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	0,28	Kroeze 2003
Risperidon	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	5	Kroeze 2003
Olanzapin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	115	Kroeze 2003
Clozapin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	1,64	Kroeze 2003
Haloperidol	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	12	Kroeze 2003
*Melperon	3H-Prazosin	humanes Gehirn	180	Richelson 2000
Quetiapin	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	22	Kroeze 2003
Ziprasidon	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	18	Kroeze 2003
Aripiprazol	3H-Prazosin	clonierter humaner alpha Rezeptor	26	Kroeze 2003
Verapamil	125I-HEAT	clonierter humaner alpha Rezeptor	1000	Shibata 1998
**Propranolol	3H-Prazosin	Rattenhirn	6900	Prichard 1977
**Promethazin	3H-Prazosin	Rattenhirn	55	Prichard 1977
Bromocriptin	3H-Prazosin	human recombinant receptor	4,1	Millan 2002

Abbildung 6 periphere α-1-Rezeptorbesetzung

Es werden zentrale und periphere α_1-Rezeptoren unterschieden. Bei den Wirkstoffen, bei denen keine K_i-Werte für eine periphere α_1 Inhibition gefunden wurden, wurde in Anlehnung an Hieble et al.[238] der K_i-Wert für die zentralen α_1-Rezeptoren verwendet. Hieble et al. verglichen periphere und zentrale α_1-Rezeptoren und postulierten, dass sie „gleich oder identisch sind“.[238]

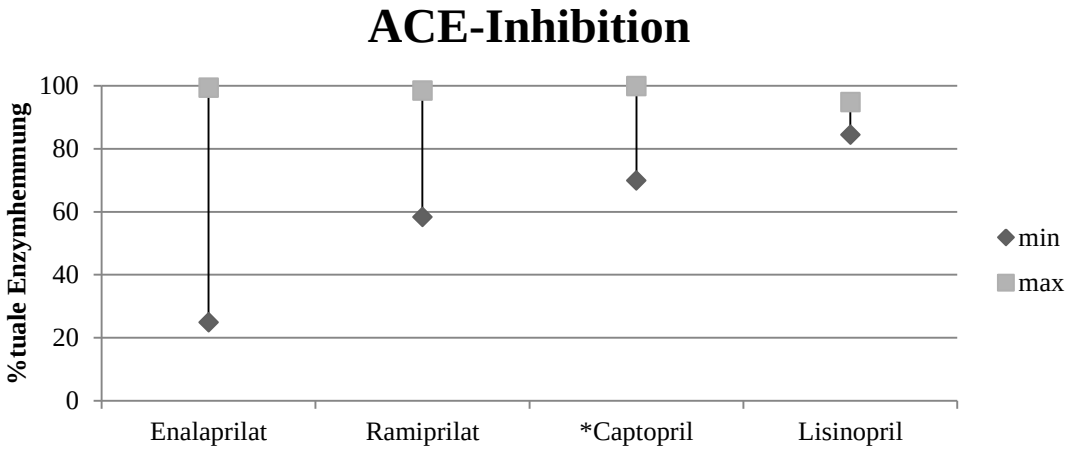


*Daten aus Tierversuchen

Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[90,239–245]
Metoprololtartrat Meto-tartrat retard Metoprololsucc.	125-I-CYP	Humanerβ_1-Rezeptor in CHO-Zellen	47	Hoffmann/Leitz
Bisoprolol	3H-GCP-12177	humanes Myocard	75,8	Bundkirchen
*Propranolol	3H-GCP-12177	Rattenohrspeicheldrüse	25	Wellstein/Palm
Acebutolol Diacetolol	3-H-Dihydroalprenolol	humane Cerebralarterien	49 49	Tsukahara
*Sotalol	125I-CYP	cerebraler Cortex Ratte	2238,72	Tsuchihashi
*Atenolol	3H-GCP-12177	Hasenlunge	396	Pauwels/Gommoren
*Nebivolol	3H-GCP-12177	Hasenlunge	0,88	Pauwels/Gommoren
*Carvedilol	3H-GCP-12177	Hasenlunge	0,24	Pauwels/Gommoren

Abbildung 7 β1-Rezeptorbesetzung

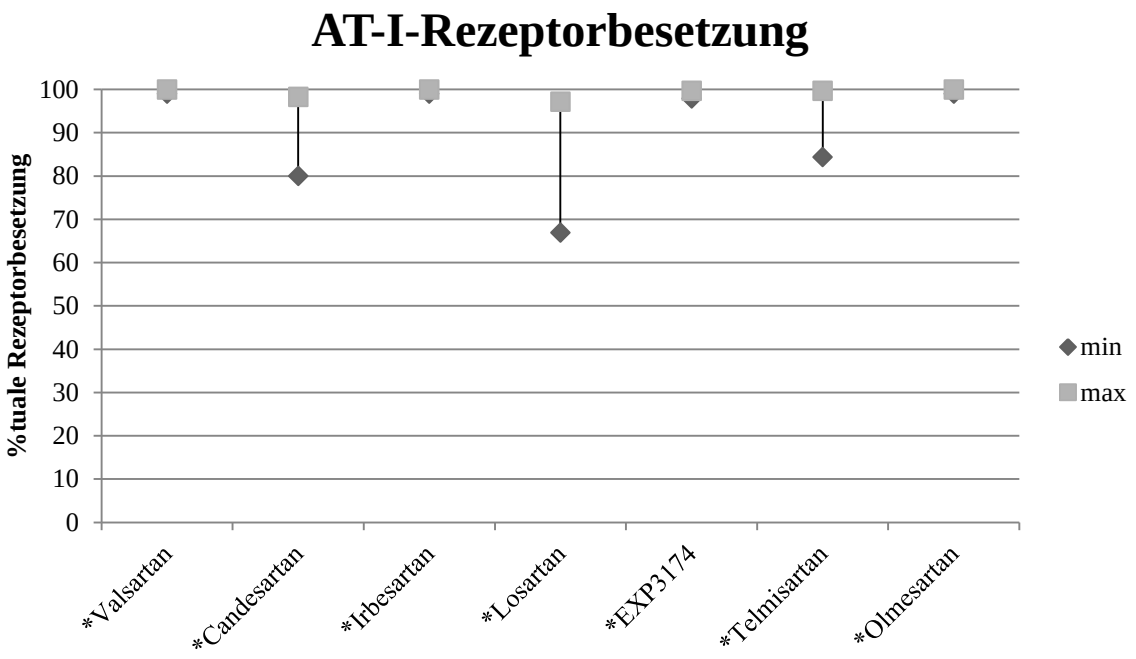
Alle hier untersuchten β-Blocker besetzen den beta-1-Rezeptor zu über 50%.



* Daten aus Tierversuchen

Wirkstoff	Ligand	Gewebe	IC_{50}	Quelle[69,183,246,247]
Enalaprilat	FAPGG-FAP	humanes Serum	2,85 nM	Chevillard
Ramiprilat	HHL-HA	humanes Serum	1ng/ml	Debusmann
* Captopril	HHL-HA	Kanninchenlunge	8,9 nM	Shalaby
Lisinopril	HHL-HA	humanes Serum	7,46ng/ml	Shionoiri

Abbildung 8 Inhibition des ACE

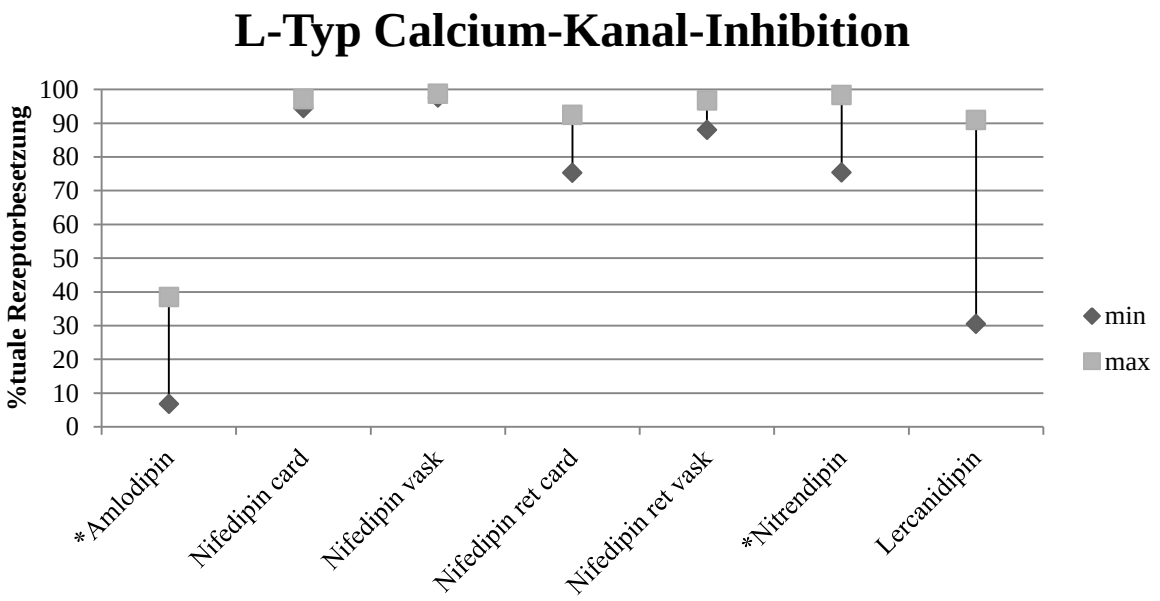


* Daten aus Tierversuchen

Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[248–254]
*Valsartan	125-I-ATII	Rattenaorta	7,06	Criscione
*Candesartan	125-I-ATII	bovine adrenocorticale Membran	13	Ojima
*Irbesartan	125-I-ATII	Rattenleber	1,56	Cazaubon
*Losartan	125-I-ATII-Sar-Ile	Hasenaorta	51	Noda
*EXP3174	125-I-ATII-Sar-Ile	Hasenaorta	6,8	Noda
*Telmisartan	125-I-ATII	Rattenlunge	3,7	Wienen;Sharpe
*Olmesartan	unklar	unklar	0,7	Matsoukas

Abbildung 9 AT-1-Rezeptorbesetzung

Alle Sartane besetzen ihren Zielrezeptor zu über 50%. Die hohe Affinität und Selektivität der einzelnen Wirkstoffe spiegelt sich in der maximalen Rezeptorbesetzung von über 99% wieder.

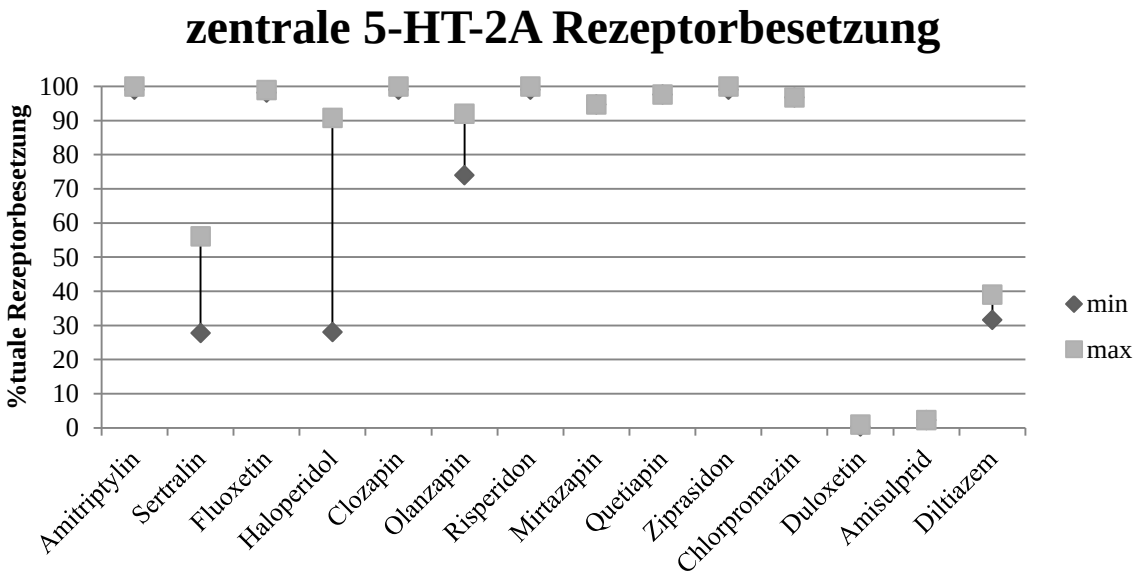


* Daten aus Tierversuchen

Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[255–258]
*Amlodipin	3H-PN-200110	Rattenherz	39,9	Yamada/Sugimoto
Nifedipin card	3H-PN-200110	rekombinanter Rezeptor	15,6	Morel
Nifedipin vask	3H-PN-200110	rekombinanter Rezeptor	6,51	Morel
Nifedipin ret card	3H-PN-200110	rekombinanter Rezeptor	15,6	Morel
Nifedipin ret vask	3H-PN-200110	rekombinanter Rezeptor	6,51	Morel
*Nitrendipin	3H-PN-200110	Schwein Koronararterien	1,87	Yamada/Kimura
Lercanidipin	3H-PN-200110	humanes Myocard	2,2	Brixius

Abbildung 10 L-Typ-Calcium-Kanal-Inhibition

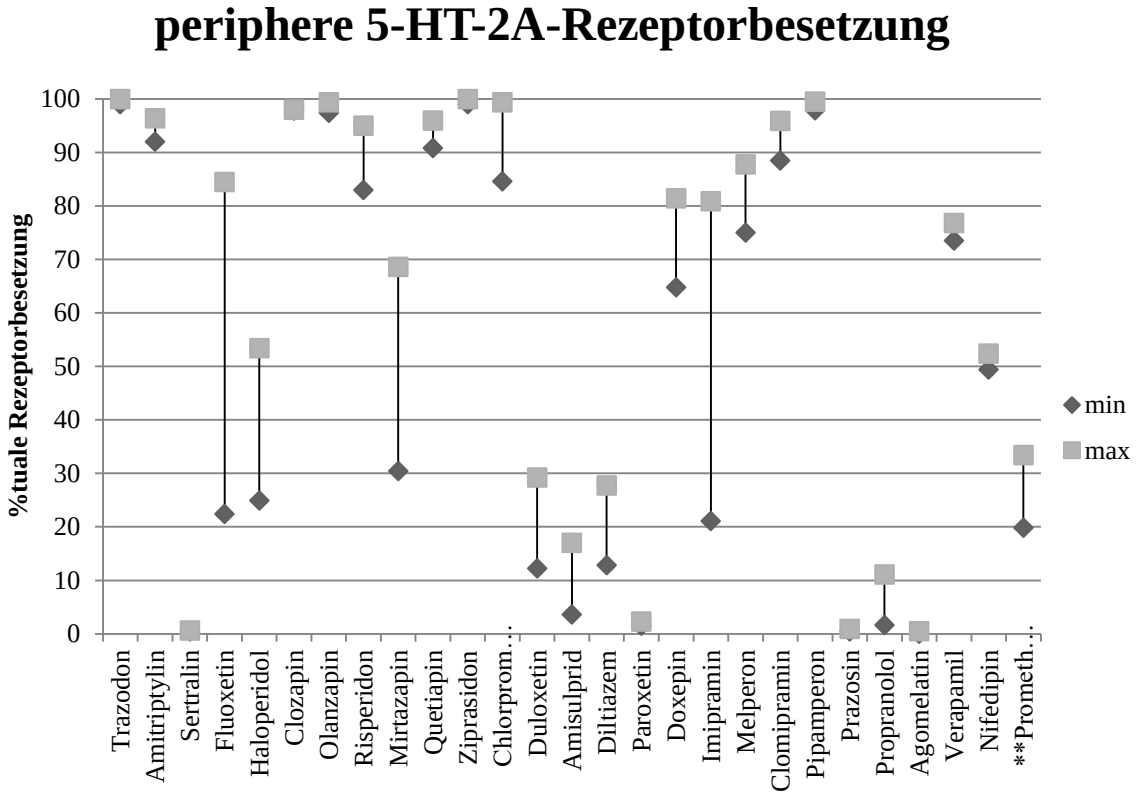
Da für Nifedipin die Radioligandverdrängungsstudien sowohl an vaskulärem als auch an cardialem Gewebe durchgeführt wurden, konnten die Rezeptorbesetzungen dahingehend nochmals unterschieden werden. Auch fanden sich maximale Plasmakonzentrationen für die retard und schnell freisetzende Formulierung. Amlodipin sowie Lercanidipin weisen die größten Schwankungen in den maximalen Plasmakonzentrationen auf und somit auch in den Rezeptorbesetzungen.



Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[83,85–87,102,104,105]
Amitriptylin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	18	Cusack 1994
Sertralin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	9900	Cusack 1994
Fluoxetin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	280	Cusack 1994
Haloperidol	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	61	Richelson 2000
Clozapin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	2,59	Richelson 2000
Olanzapin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	1,48	Richelson 2000
Risperidon	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	0,15	Richelson 2000
Mirtazapin	125I-R91150	cloned human receptor	69	Fernandez 2005
Quetiapin	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	31	Richelson 2000
Ziprasidon	3H-Ketanserin	humanes Gehirn	0,12	Richelson 2000
Chlorpromazin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	8	Kroeze 2003
Duloxetin			504	Bymaster 2001
Amisulprid	3H-Ketanserin	cloned human receptor	8304	Abbas 2009
Diltiazem	3H-Spiperon	humaner frontaler Cortex	2400	Peroutka 1988

Abbildung 11 zentrale 5-HT-2A-Rezeptorbesetzung

Da Cook et al.[259] bei peripheren 5-HT_{2A}-Rezeptoren (aus Blutplättchen) und bei zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren (aus frontalem Cortex) die identische cDNA fanden und postulierten, dass die mRNA in peripheren 5-HT_{2A}-Rezeptoren die gleichen Splicevarianten aufweist wie in zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren,[259] wurden die Bestimmung der K_i-Werte für periphere und zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren nicht unterschieden.

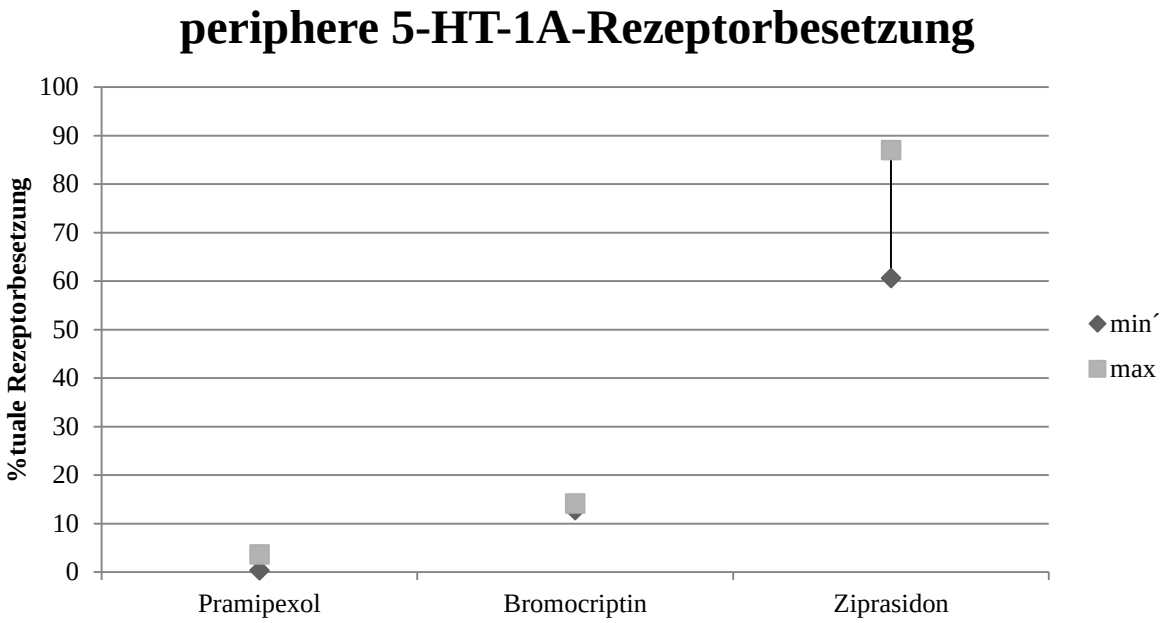


**Tierversuch

Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[81,83,85–87,101,102,104,105,107,109,110,112]
		humaner rekombinanter	44,7	
Trazodon	3H-Ketanserin	Rezeptor		Knight 2004
Amitriptylin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	18	Cusack 1994
Sertralin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	9900	Cusack 1994
Fluoxetin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	280	Cusack 1994
Haloperidol	3H-Ketanserin	cloned human receptor	53	Kroeze 2003
Clozapin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	5,4	Kroeze 2003
Olanzapin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	2	Kroeze 2003
Risperidon	3H-Ketanserin	cloned human receptor	0,17	Kroeze 2003
Mirtazapin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	69	Fernandez 2005
Quetiapin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	101	Kroeze 2003
Ziprasidon	3H-Ketanserin	cloned human receptor	0,3	Kroeze 2003
Chlorpromazin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	8	Kroeze 2003
Duloxetin	unklar	unklar	504	Bymaster 2001
Amisulprid	3H-Ketanserin	cloned human receptor	8304	Abbas 2009
Diltiazem	3H-Spiperon	humaner frontaler Cortex	2400	Peroutka 1988
Paroxetin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	19000	Cusack 1994
Doxepin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	27	Cusack 1994

Imipramin	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	150	Cusack 1994
Melperon	3H-Ketanserin	Humanes Gehirn	102	Richelson 2000
Clomipramin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	35,5	Millan 2001
Pipamperon	125I-DOI	cloned human receptor	7,21	Wainscott 1996
Prazosin	3H-Ketanserin	humaner frontaler Cortex	3548	Hoyer 1987
Propranolol	3H-Spiperon	humaner frontaler Cortex	4100	Peroutka 1988
Agomelatin	3H-Ketanserin	cloned human receptor	4466	Millan 2003
Verapamil	3H-Spiperon	humaner frontaler Cortex	140	Peroutka 1988
Nifedipin	3H-Spiperon	humaner frontaler Cortex	320	Peroutka 1988
Promethazin	3H-Ketanserin	Rattenfrontalercortex	124	Fiorella 1995

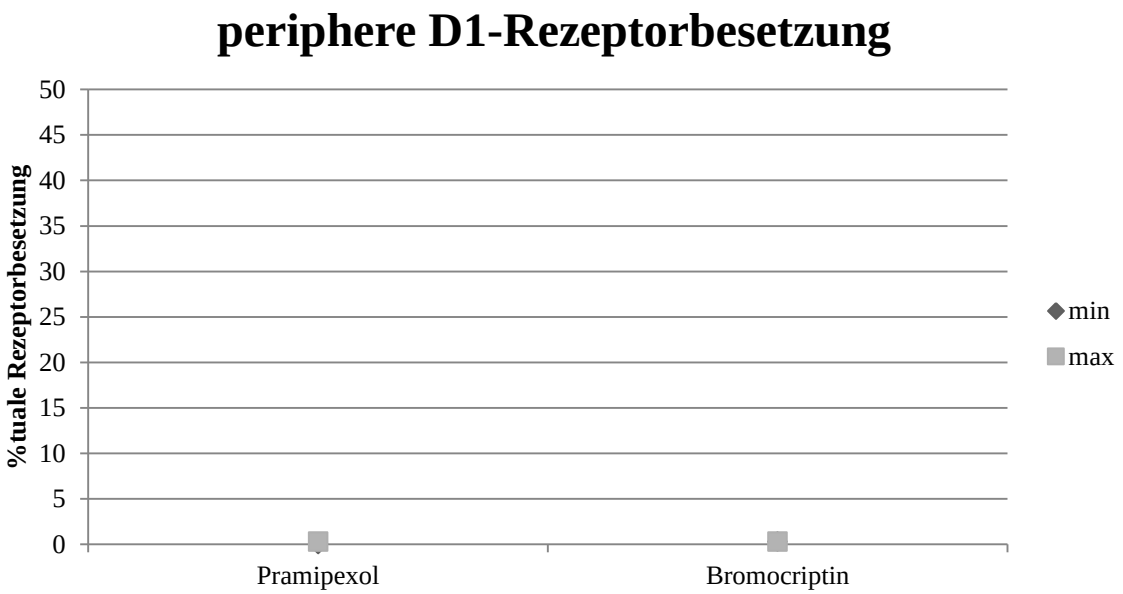
Abbildung 12 periphere 5-HT-2A-Rezeptorbesetzung



Wirkstoff	**Ligand**	**Gewebe**	**K_i nM**	**Quelle**[86,94]
Pramipexol	3H-8-OH-DPAT	cloned human receptor	692	Millan 2002
Bromocriptin	3H-8-OH-DPAT	cloned human receptor	12,88	Millan 2002
Ziprasidon	3H-8-OH-DPAT	cloned human receptor	76	Kroeze 2003

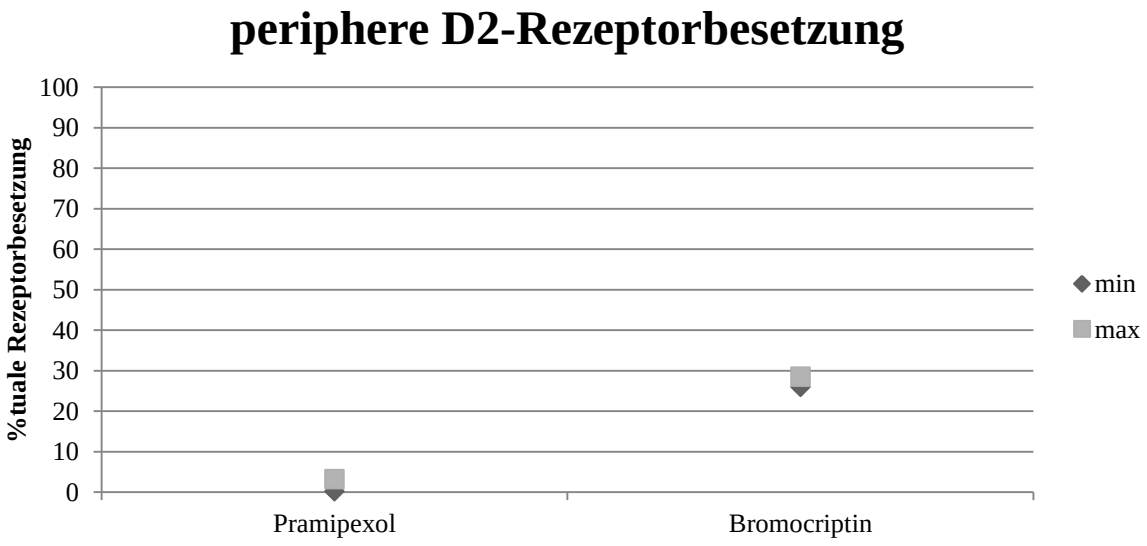
Abbildung 13 periphere 5-HT-1A-Rezeptorbesetzung

Für Ziprasidon konnte eine zentrale 5-HT-1A-Rezeptorbesetzung berechnet werden. Sie wurde gegen den Liganden 3H-8-OH-DPAT am clonierten humanen Rezeptor bestimmt und lag zwischen 57,4-61%.[86]



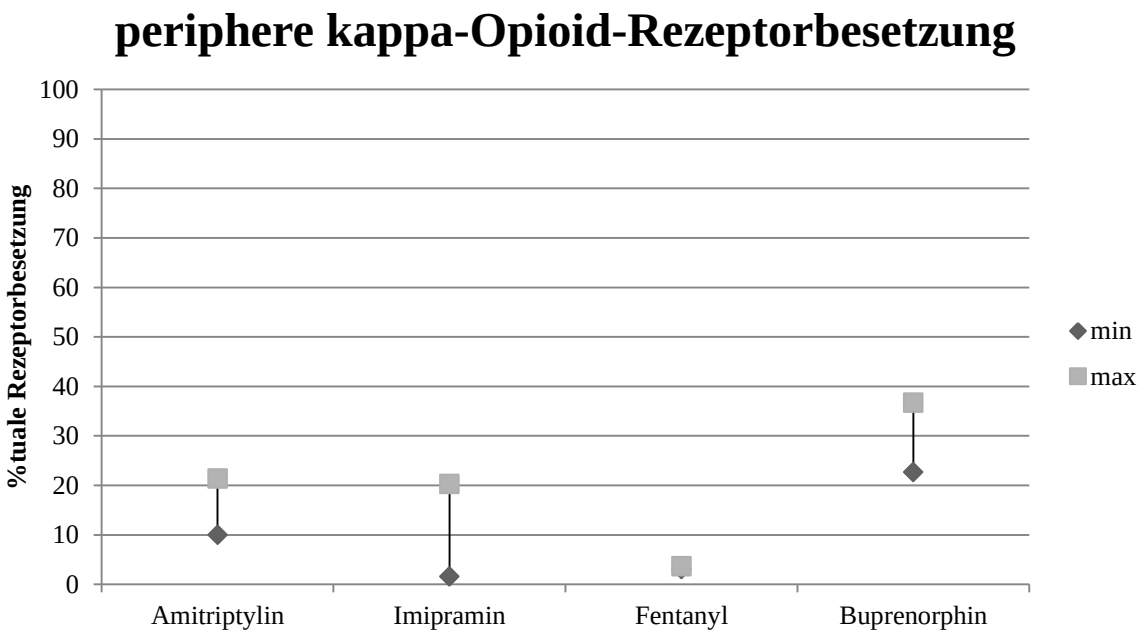
Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[94]
Pramipexol	3H-SCH23390	human recombinant receptor	>10000	Millan 2002
Bromocriptin	3H-SCH23390	human recombinant receptor	692	Millan 2002

Abbildung 14 periphere D1-RezeptorbesetzungS



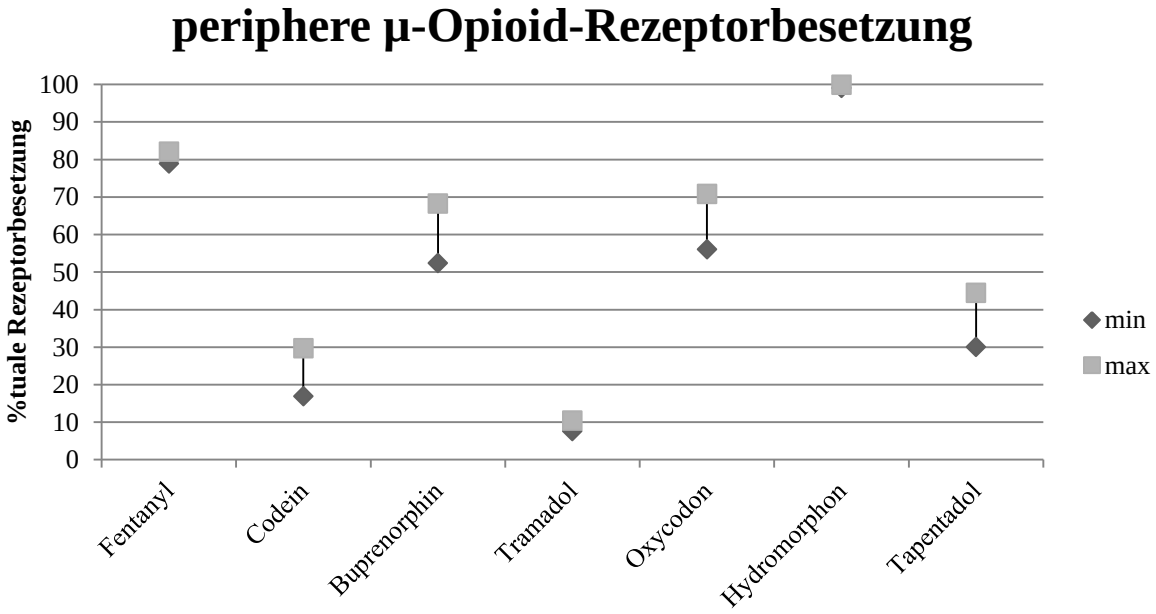
Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[260]
Pramipexol	125I-Iodosulpride	human recombinant receptor	790	Sautel 1995
Bromocriptin	125I-Iodosulpride	human recombinant receptor	5,3	Sautel 1995

Abbildung 15 periphere D2-Rezeptorbesetzung



Wirkstoff	Ligand	Gewebe	K_i nM	Quelle[103,117]
Amitriptylin	3H-Diprenorphin	human recombinant receptor	1800	Onali 2009
Imipramin	3H-Diprenorphin	human recombinant receptor	2500	Onali 2009
Fentanyl	3H-U69,593	human recombinant receptor	84,8	Toll 1998
Buprenorphin	3H-U69,593	human recombinant receptor	0,8	Toll 1998

Abbildung 16 periphere kappa-Opioid-Rezeptorbesetzung



Wirkstoff	**Ligand**	**Gewebe**	**K_i nM**	**Quelle**[103,261,262]
Fentanyl	3H-DAMGO	human recombinant receptor	0,7	Toll 1998
Codein	3H-DAMGO	human recombinant receptor	734,2	Volpe 2011
Buprenorphin	3H-DAMGO	human recombinant receptor	0,216	Volpe 2011
Tramadol	3H-DAMGO	human recombinant receptor	12486	Volpe 2011
Oxycodon	3H-DAMGO	human recombinant receptor	25,87	Volpe 2011
Hydromorphon	3H-DAMGO	human recombinant receptor	0,365	Volpe 2011
Tapentadol	3H-Naloxon	human recombinant receptor	160	Tzschenkte 2007

Abbildung 17 periphere µ-Opioid-Rezeptorbesetzung

Teilt man die Rezeptorbesetzung in unter 50% und über 50% ein so erhält man folgende Tabelle:

Unter 50% Ziel- Rezeptorbesetzung	Amlodipin, Bupropion, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin (peripher), Mirtazapin (peripher), Fluvoxamin (peripher), Paroxetin, Sertralin (peripher), Venlafaxin, Promethazin, Bromocriptin, Pramipexol, Duloxetin, Amisulprid, Diltiazem, Moxonidin, Tramadol, Tapentadol
Über 50% Ziel-Rezeptorbesetzung	Metoprololsuccinat, Bisoprolol, Sotalol, Lercanidipin, Imipramin, Fluvoxamin, Metoprololtartrat, Propranolol, Acebutlolol, Diacetolol, Atenolol, Nebivolol, Carvedilol, Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan + EXP3174, Telmisartan, Olmesartan, Nifedipin, Nitrendipin, Prazosin, Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin (zentral), Trazodon, Trimipramin, Urapidil, Doxazosin, Tamsulosin, Mirtazapin (zentral), Sertralin (zentral), Chlorpromazin, Risperidon, Clozapin, Haloperidol, Melperon, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol, Trazodon, Olanzapin, Verapamil, Clonidin, Fentanyl, Codein, Buprenorphin, Oxycodon, Naloxon, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Captopril, Pipamperon

Tabelle 42 50% Ziel-Rezeptorbesetzung einzelner Wirkstoffe

Die Grenze wurde bei einer 50%igen – Rezeptorbesetzung gezogen, da nach Haen et al.[66] der Eintritt der Wirkung bei einer Rezeptorbesetzung von unter 50% als unwahrscheinlich gilt.[66] Besetzt ein Wirkstoff ein Rezeptorsystem zu unter 50% und ein weiteres zu über 50%, so wird der Wirkstoff in die Liste mit über 50% Rezeptorbesetzung aufgenommen, da er dann über dieses Rezeptorsystem einen möglichen blutdrucksenkenden Effekt vermitteln kann.

Ergebnisse aus der Literaturrecherche zu den Halbwertszeiten

Wirkstoff	**HWZ min[h]**	**HWZ max[h]**	**Quelle**	**HWZ Fachinformation[h]**
Propranolol	3,2	4,5	Quelle[88,207,242,263–272]	3-4[273]
Atenolol	6,22	7,91	Quelle[161,265,266,268,269,271,274–278]	6-10[279]
Nebivolol	11,8	13,8	Quelle[88,163,207,263,264,268,269,280,281]	10[282]
Carvedilol	5,96	10,55	Quelle[88,168,207,263,265,268,269,283–289]	6-10[290]
Sotalol	12,6	14,4	Quelle[88,207,263,265,268,271,291–293]	15[294]
Bisoprolol	9,36	11,81	Quelle[88,207,263–265,268,269,278,295–298]	10-12[299]
Acebutolol	4,94	8,07	Quelle[88,177,207,264,265,271,300]	4[301]
Diacetolol	8,03	12,94	Quelle[88,177,207,264,265,271,278]	7-13[301]
Metoprololtartrat	3	5,5	Quelle[265,269]	3-5[302]
Metoprololsuccinat	3	7	Quelle[269,283]	3,5[303]
Candesartan	6,44	9,77	Quelle[88,193,207,263,265,304–307]	9[194]
Irbesartan	8,67	21,06	Quelle[196,197,207,263,264,308–312]	11-15[313]
Losartan	1,55	2,98	Quelle[198,207,263,264,306,314–317]	2[318]
EXP3174	4,43	6,5	Quelle[198,314,317]	6-9[318]
Valsartan	5,24	7,09	Quelle[88,200–202,207,263,319–323]	9[324]
Telmisartan	23,49	27,21	Quelle[88,203–205,207,252,253,263,325–333]	über 20[334]
Olmesartan	9,83	13,87	Quelle[88,207–209,263,327,330,335–342]	10-15[343]
Amlodipin	33,11	49,33	Quelle[210,211,344–348]	35-50[349]
Nifedipin	2,54	3,61	Quelle[214–217,350–352]	1,7-3,4[353]
Nitrendipin	5,1	11,4	Quelle[219,354–359]	8-12[360]
Lercandipin	3,94	7,94	Quelle[221,222,361]	8-10[362]
Enalaprilat	21,28	27,84	Quelle[88,207,263–265,363–368]	30-35 (ABDA)
Ramiprilat	15,5	39,6	Quelle[263,369–372]	7-13[373]
Captopril	1,65	1,74	Quelle[88,185,186,207,263–265,291,363,374–378]	2[379]

Lisinopril	12,3	12,3	Quelle[88,374,380,381]	12,6[382]

Tabelle 43: Übersicht der Halbwertszeiten aus der Primärliteratur

Da für die angegebenen Klassen der Antihypertonika die Halbwertszeiten, die über die Sichtung der Primärliteratur nicht von den in der Fachinformation angegebenen Halbwertszeiten abweichen, wurde bei den restlichen Wirkstoffen die Primärliteratur nicht mehr gesichtet und sich auf die Angaben aus den Fachinformationen berufen.

Folgende Tabelle zeigt die Halbwertszeiten, die nach ihren Fachinformationen über 10h betragen.

Wirkstoff	**HWZ nach Fachinformation**	**Wirkstoff**	**HWZ nach Fachinformation**
Ticlopidin	30-50h	Dronedaron	25-30h
Benazepril	22h	Pipamperon	17h
Fosinopril	11,5h	Abixaban	12h
Perindopril	17h	Mirtazapin	20-40h
Nebivolol	10h	Tamsulosin	10-13h
Nisoldipin	11h (yPhase)	Doxazosin	22h
Felodipin	24h	Haloperidol	24h
Atorvastatin	14h	Citalopram	35h
Fenofibrat	20h	Memantin	60-100h (drugbank)
Sitagliptin	12,4h	Azithromycin	2-4Tage
Empagliflozin	12,4h	Sertralin	25-26h
Spironolacton (Canrenon)	20h	Olanzapin	21-54h (drugbank)
Fentanyl (Pflaster)	20-27h	Chlorprothixen	8-12h
Loperamid	11h	Amiodaron	100 Tage
Lithium	24h	Aripiprazol	75h
Moxifloxacin	12h	Clozapin	12h
Cinacalcet	30-40h	Pramipexol	8-12h
Lorazepam	12-16h	Mycophenolatmofetil	8-16h (drugbank)
Diazepam	20-100h	Paroxetin	24h
Bromazepam	15-28h	Escitalopram	30h
Fondaparinux	17-21h	Duloxetin	12h (drugbank)
Carbamazepin	10-20h	Doxepin	16,8h
Promethazin	16-19h (drugbank)	Amisulprid	12h
Hydroxyzin	14h	Fluoxeitn	4-6d
Amantadin	10-30h	Amitriptylin	10-28h
Bromocriptin	38h	Trimipramin	11-18h (drugbank)
Mycophenolatmofetil	8-16h (drugbank)	Bupropion	20h
Ivabradin	11h	Clonidin	6-24h
Aliskiren	40h		
Flecainid	20h		

Tabelle 44: Übersicht der HWZ >10h nach Fachinformation

5.1.2 Ergebnisse aus der epidemiologischen Literaturrecherche

Auf Grund der Literaturrecherche werden als Risikofaktoren für eine Hypotonie das Alter, die Multimorbidität, das Rauchen als „lifestyle Faktor“, Störungen im Flüssigkeitshaushalt, sowie die Compliance des Patienten in den Risikoscore aufgenommen.

Alter

Wie bereits in Kapitel 2.4.3 beschrieben stellt das Alter einen Risikofaktor für eine Hypotonie dar. Da das Altern jedoch einen kontinuierlichen und individuellen Prozess darstellt, ist in der Literatur keine empirische Altersgrenze zu finden ab der die oben beschriebenen Prozesse eintreten. Für den Score wird jedoch eine klare Altersgrenze benötigt, die in dieser Arbeit bei einem Alter ab 60 Jahren festgelegt wird.

Multimorbidität

Bezüglich der Multimorbidität wird eine Comorbidität von mehr als 2 Diagnosen, für die in der Literatur (siehe Kapitel 2.4.3) ein Zusammenhang mit einer Hypotonie beschrieben ist für diesen Score gewählt.

Rauchen

Da das Rauchen das Risiko für eine Hypotonie, durch einen initialen Blutdruckanstieg und durch die Erniedrigung der Plasmaspiegel der CYP 1A2 Substrate theoretisch senken kann, bekommen Nichtraucher ein höheres Hypotonie-Risiko zugewiesen.

Flüssigkeitshaushalt

Auch wenn aus der Literatur nicht hervorgeht ab wann eine Dehydratation vorliegt, oder wie man sie lege artis bestimmt, muss eine Störung des Wasser- und oder Elektrolythaushaltes in den Score miteingehen. Mangels definierter Diagnostik soll in dieser Arbeit unter dem Begriff „Dehydratation“ berücksichtigt werden: der Patient verweigert Trinken; der Patient erhält eine parenterale Flüssigkeitssubstitution; der Patient hat dokumentierte langanhaltende Durchfälle oder Erbrechen.

Compliance

Patienten, bei denen eine regelmäßige und zuverlässige Tabletteneinnahme garantiert ist, bekommen einen höhreren Risikoscore zugewiesen, als Patienten die ihre Medikation (teilweise) verweigern.

5.2 Der Hypotonie-Risikoscore

Anhand von oben genannten theoretischen Überlegungen und Literaturstudien wird der Score in 2 Teile gegliedert und folgende Punkte mitaufgenommen.

A: Wirkstoff Score Theorie

1. Der Wirkmechanismus lässt eine Blutdrucksenkung vermuten +1
2. Für den Wirkstoff ist als UAW in der Fachinformation eine Hypotonie beschrieben +1
3. Falls Punkt 1. und 2. nicht erfüllt sind: Fallberichte zum Auftreten einer Hypotonie +1
4. Wirkstoff von Punkt 1.2. oder 3. besetzt oder inhibiert die Zielrezeptoren für Blutdrucksenkung ≥ 50% +1
5. Falls Punkt 1, 2 oder 3 erfüllt sind: Wirkstoff besitzt eine HWZ über 10h +1

B: Patientencharakteristika Score Theorie:

1. Alter über 60 + 1
2. Mehr als 2 Diagnosen für die in der Literatur ein Zusammenhang mit einer Hypotonie beschrieben ist+1
3. Nichtraucher +1
4. Dehydratation +1
5. Patient ist compliant +1

Zunächst einmal wird jeder, nach obiger Literaturrecherche, theoretisch denkbare Punkt, der eine Hypotonie verursachen könnte mit +1 bewertet, da keine Wichtung der Punkte nach objektiven Kriterien möglich ist. Je mehr Wirkstoffe gleichzeitig verschrieben werden, desto höher fällt der Score am Ende aus, da für jeden einzelnen Wirkstoff eine Punktzahl vergeben wird, die dann addiert wird. Unter dem 1. Teil des Scores wird somit indirekt das Risiko der Polypharmazie mit Verschreibungskaskaden und Kombinationstherapien abgebildet. Unter dem 2. Teil des Scores geht das patientenindividuelle Risiko einschließlich der Multimorbidität mit ein.

Nach Punkt A. ergeben sich somit für folgende Wirkstoffe folgende Risikoscores:

Wirkstoff	Mechanismus Blutdruck senkung	Fachinformation /Fallberichte Hypotonie	Besetzung Zielstruktur >50%	Halbwertszeit	Risikoscore
Acamprosat					0
Acetylcystein	x	x			2
ASS niedrig dosiert					0
Agomelatin	x				1
Alendronsäure					0
Aliskiren	x	x		x	3
Allopurinol					0
Alprazolam		x			1
Amantadin	x	x		x	3
Ambroxol					0
Amiodaron	x			x	2
Amisulprid	x	x		x	3
Amitriptylin	x	x	x	x	4
Amlodipin	x	x		x	3
Amoxicillin					0
Amphomoronal					0
Ampicillin					0
Apixaban		x		x	2
Aripiprazol	x	x	x	x	4
Atorvastatin	x			x	2
Azathioprin					0
Azithromycin		x		x	2
Betahistin					0
Beclometason					0
Bicalutamid					0
Bisacodyl					0
Bisoprolol	x	x	x	x	4
Bromazepam		x		x	2
Bromocriptin	x	x		x	3
Budesonid					0
Buprenorphin	x	x	x		3
Bupropion	x	x		x	3
Butylscopolamin		x			1
Candesartan	x	x	x		3
Captopril	x	x	x		3
Carbamazepin		x		x	2
Carbimazol					0
Carvedilol	x	x	x		3
Ceftriaxon					0
Cefuroxim					0
Celecoxib					0
Cetirizin					0
Chlorprothixen	x	x		x	3
Ciclosporin					0

Wirkstoff	Mechanismus Blutdruck senkung	Fachinformation /Fallberichte Hypotonie	Besetzung Zielstruktur >50%	Halbwertszeit	Risikoscore
Ciprofloxacin		x			1
Citalopram	x	x		x	3
Clindamycin					0
Clomethiazol		x			1
Clonidin	x	x	x	x	4
Clopidogrel	(x)	x			1
Clozapin	x	x	x	x	4
Codein	x	x	x		3
Cotrimoxazol					0
CPS					0
Dalteparin		x			1
Diazepam		x		x	2
Digitoxin					0
Dihydralazin	x	x			2
Dimenhydrinat					0
Diphenhydramin		x			1
Domperidon					0
Donepezil					0
Doxazosin	x	x	x	x	4
Doxepin	x	x	x	x	4
Doxycyclin					0
Dronedaron	x			x	2
Dutasterid					0
Duloxetin	x	x		x	3
Empagliflozin					0
Enalapril	x	x	x	x	4
Enoxaparin					0
Escitalopram	x	x		x	3
Etoricoxib					0
Ezetimib					0
Fampridin		x			1
Febuxostat					0
Felodipin	x	x		x	3
Fenofibrat				0	0
Fentanyl	x	x	x	x	4
Finasterid		x			1
Flecainid		x		x	2
Fluoxetin	x	x	x	x	4
Fluticason					0
Fondaparinux		x		x	2
Formoterol	x			x	2
Furosemid	x	x			2
Gabapentin					0
Galantamin		x			1
Haloperidol	x	x	x	x	4
HCT	x	x			2

Wirkstoff	Mechanismus Blutdruck senkung	Fachinformation /Fallberichte Hypotonie	Besetzung Zielstruktur >50%	Halbwertszeit	Risikoscore
Hydromorphon	x	x			2
Hydroxycarbamid					0
Ibuprofen					0
Insulin					0
Iptratropium-bromid					0
Irbesartan	x	x	x	x	4
ISDN	x	x			2
Ivabradin		x		x	2
Lacosamid					0
Lactulose					0
Lamotrigin					0
Lercanidipin	x	x	x		3
Letrozol					0
Levetiracetam					0
Levodopa	x	x			2
Levofloxacin		x			1
Levothyroxin					0
Lisinopril	x	x	x	x	4
Lithium		x		x	2
Lorazepam		x		x	2
Losartan	x	x	x		3
Mebeverin					0
Melperon	x	x	x		3
Memantin	x			x	2
Meropenem					0
Mesalazin					0
Metamizol	x	x			2
Metformin					0
Methocarbamol		x			1
Methotrexat		x			1
Metildigoxin					0
Metoclopramid	x	x			2
Metoprolol	x	x	x		3
Metronidazol					0
Milnacipran		x			1
Midodrin					0
Mirtazapin	x	x	x	x	4
Molsidomin	x	x			2
Morphin	x	x			2
Movicol					0
Moxifloxacin		x		x	2
Moxonidin	x	x			2
Mycophenolat-mofetil		x		x	2

Wirkstoff	Mechanismus Blutdruck senkung	Fachinformation /Fallberichte Hypotonie	Besetzung Zielstruktur >50%	Halbwertszeit	Risikoscore
Natriumpico-sulfat					0
Nifedipin	x	x	x		3
Nitrendipin	x	x	x	x	4
Nitroglycerin	x	x			2
Olanzapin	x	x	x	x	4
Olmesartan	x	x	x	x	4
Omeprazol					0
Ondansetron		x			1
Opipramol		x		x	2
Oseltamivir					0
Oxazepam					0
Oxycodon	x	x	x		3
Pantoprazol					0
Paracetamol					0
Paroxetin	x	x		x	3
Phenprocoumon					0
Pipamperon	x	x	x	x	4
PipTaz		x			1
Pirenzepin					0
Pramipexol	x	x		x	3
Pravastatin	x				1
Prazosin	x	x	x		3
Pregabalin		x			1
Primidon					0
Promethazin	x	x		x	3
Propranolol	x	x	x		3
Pyridostigmin		x			1
Quetiapin	x	x	x		3
Ramipril	x	x	x	x	4
Ranitidin					0
Risperidon	x	x	x		3
Rivaroxaban		x			1
Salbutamol	x	x			2
Sertralin	x		x	x	3
Simvastatin	x				1
Sitagliptin				0	0
Solifenacin					0
Sotalol	x	x	x	x	4
Spironolacton	x			x	2
Tamoxifen					0
Tamsulosin	x	x	x	x	4
Tapentadol	x	x			2
Telmisartan	x	x	x	x	4
Tiaprid	x	x			2
Tilidin	x				1
Timolol	x	x			2

Wirkstoff	Mechanismus Blutdruck senkung	Fachinformation /Fallberichte Hypotonie	Besetzung Zielstruktur >50%	Halbwertszeit	Risikoscore
Tiotropium-bromid					0
Tolterodin					0
Torasemid	x	x			2
Tramadol	x				1
Trazodon	x	x	x		3
Triamteren	x				1
Trimipramin	x	x	x	x	4
Trospiumchlorid					0
Urapidil	x	x	x		3
Valproat					0
Valsartan	x	x	x		3
Venlafaxin		x			1
Verapamil	x	x	x		3
Xipamid	x	x			2
Ziprasidon	x	x	x		3
Zolpidem					0
Zonisamid					0
Zopiclon					0

Tabelle 45: der Wirkstoff - Risikoscore

So wurde nach dem Risikoscore Schema „A: Wirkstoff Score Theorie“ von 202 Wirkstoffen das Risiko in Klassen von 0-4 eingeordnet, wobei 0 das geringste Risiko einer Hypotonie darstellt, und 4 das höchste Risiko.

5.3 Deskriptive Auswertung der klinischen Anwendungsbeobachtung

In dem Zeitraum von November 2016 – März 2018 wurden auf den gerontopsychiatrischen Stationen 23A, 23B, 23C der medbo Regensburg, sowie in der Tagklinik Nürnberg (Zentrum für psychiatrische Gesundheit im Alter) insgesamt 348 Patienten rekrutiert. Davon lagen 94 auf der 23B, 94 auf der 23C, 96 auf der 23A, sowie 64 auf der TK Nürnberg. Es wurde für jeden Patienten die tägliche Medikation erfasst, sodass für einen Liegetag eines Patienten ein kompletter Datensatz erhoben wurde.

So wurden 17.052 Datensetze mit jeweils 126 Variablen anonymisiert in das Programm IBM-statistics SPSS 23.0 © aufgenommen und mit Hilfe von SPSS 23.0 © sowie Microsoft Excel © 2010 ausgewertet. (siehe Kapitel 4.2.2)

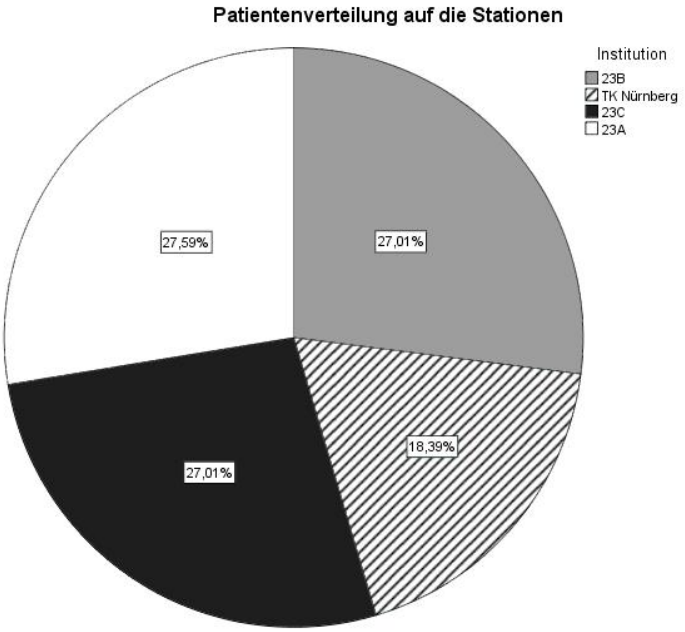


Abbildung 18 Patientenverteilung auf den Stationen

Alter der Patienten:

Die rekrutierten Patienten waren zwischen 47-95 Jahre alt. (75 ±10,4 Jahre). Die Patienten auf der Station 23C waren mit einem Median von 81 Jahren am ältesten, die Patienten der TK Nürnberg mit einem Median von 62 Jahren am jüngsten.

Bericht

Alter

Institution	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median
23B	53	95	78,83	9,187	80,50
TK Nürnberg	47	88	65,38	10,741	62,00
23C	52	95	79,02	9,483	81,00
23A	51	90	73,72	7,326	73,00
Insgesamt	47	95	75,00	10,436	76,00

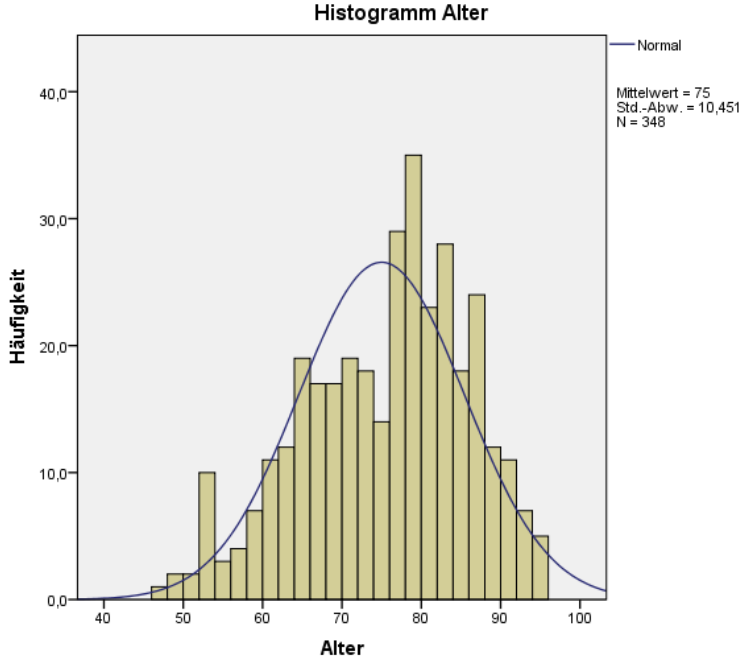


Abbildung 19 Altersverteilung der Anwendungsbeobachtung

Das Alter folgt keiner Normaltverteilung im KS-Test

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Alter ist eine Normalverteilung mit dem Mittelwert 75 und der Standardabweichung 10,436.	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	,000[a]	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Lilliefors korrigiert

Abbildung 20 KS-Test-Altersverteilung

Geschlechterverteilung der Patienten

Bei dieser Anwendungsbeobachtung überwiegte der Frauenanteil mit 226 Frauen, gegenüber 122 Männern.

Geschlecht

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	weiblich	226	64,9	64,9	64,9
	männlich	122	35,1	35,1	100,0
	Gesamt	348	100,0	100,0	

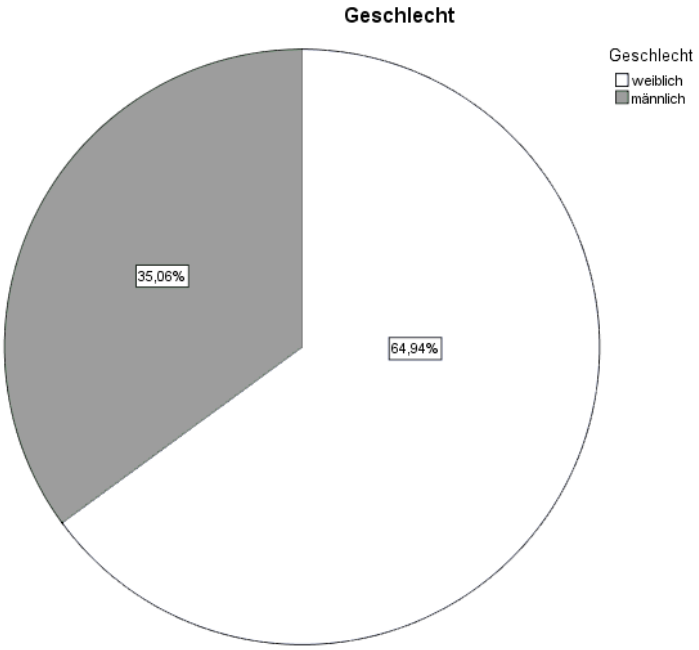


Abbildung 21 Geschlechterverteilung der Anwendungsbeobachtung

Die Altersverteilung zwischen Männern und Frauen war ausgeglichen, mit einem medianen Alter der Frauen bei 77 Jahren, und bei den Männern bei 76 Jahren.

Bericht

Alter

Geschlecht	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
weiblich	75,42	226	10,813	77,00
männlich	74,20	122	9,739	76,00
Insgesamt	75,00	348	10,451	76,00

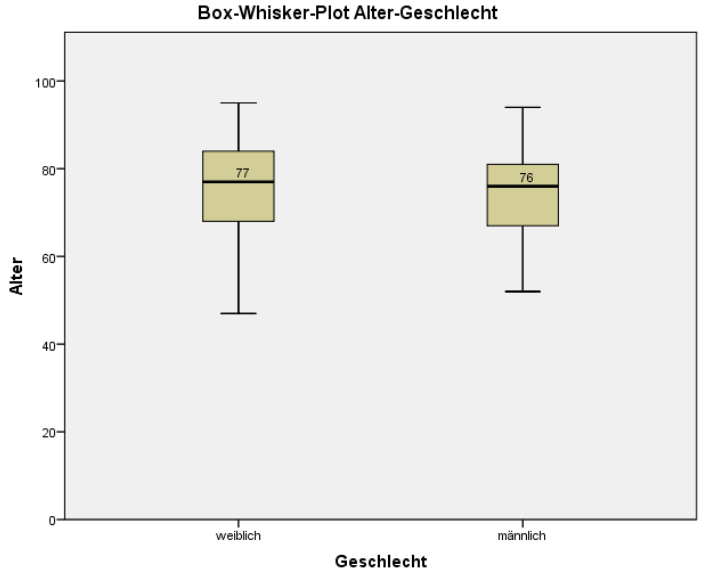


Abbildung 22 Box-Whisker-Plot bzgl. Alter und Geschlecht

Nach dem T-Test, sowie nach dem Mann Whitney U Test besteht kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des Alters zwischen Mann und Frau

<u>Aufenthaltsdauer</u>:

Bericht

Aufenthaltsdauer in Tagen

Institution	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N	Minimum	Maximum
23B	19,62	10,787	17,00	4606	4	49
TK Nürnberg	38,11	10,689	39,50	3136	6	49
23C	23,40	10,143	22,50	4606	3	46
23A	27,61	10,808	29,00	4704	3	47
Insgesamt	26,25	12,365	26,00	17052	3	49

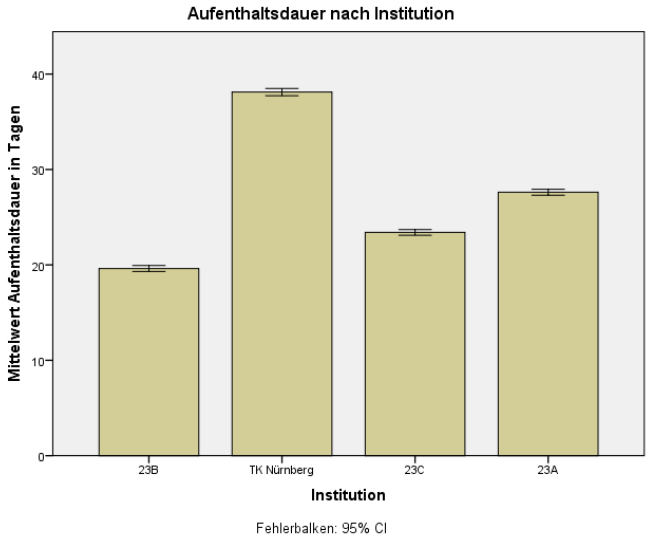


Abbildung 23 Aufenthaltsdauer nach Institution

Patienten in der Tagklinik Nürnberg waren mit 39,5 Tagen im Median am längsten in Behandlung. Der Spanne der Aufenthaltsdauer lag nach oben genannten Ausschlusskriterien zwischen 3 und 49 Tagen.

Bericht

Aufenthaltsdauer

Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	N
weiblich	27,17	12,199	28,00	3	49	226
männlich	24,54	12,587	23,00	4	49	122
Insgesamt	26,25	12,382	26,00	3	49	348

Abbildung 24 Aufenthaltsdauer nach Geschlecht

Frauen waren im Median 5 Tage länger in Behandlung als Männer.

<u>Gesamtanzahl verschriebener Wirkstoffe am ersten vollständigen Liegetag (zweiter Tag), sowie am letzten vollständigen Liegetag (vorletzter Tag)</u>

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
AnzahlWSzweiterTag	348	0	17	6,39	3,274
AnzahlWSvorletzterTag	348	0	17	7,18	3,065
Gültige Werte (Listenweise)	348				

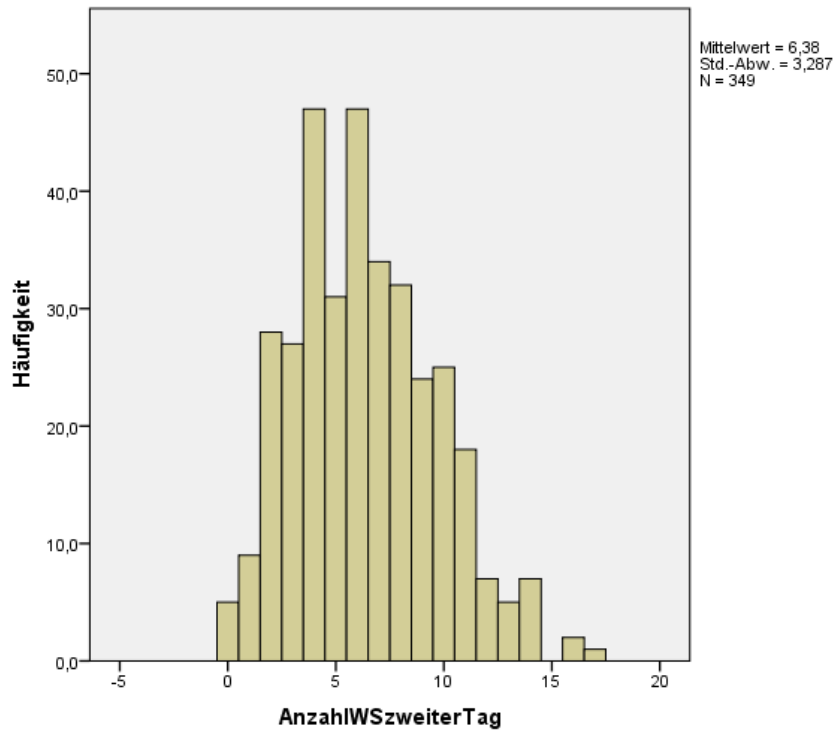


Abbildung 25 Anzahl verschriebener Wirkstoffe am zweiten Tag

Patienten kamen im Mittel mit 6,39 ± 3,27 Wirkstoffen auf die Station und verließen sie mit im Mittel 7,18 ± 3,07 Wirkstoffen. Das Maximum lag bei 17 verschiedenen Wirkstoffen, das Minimum bei 0.

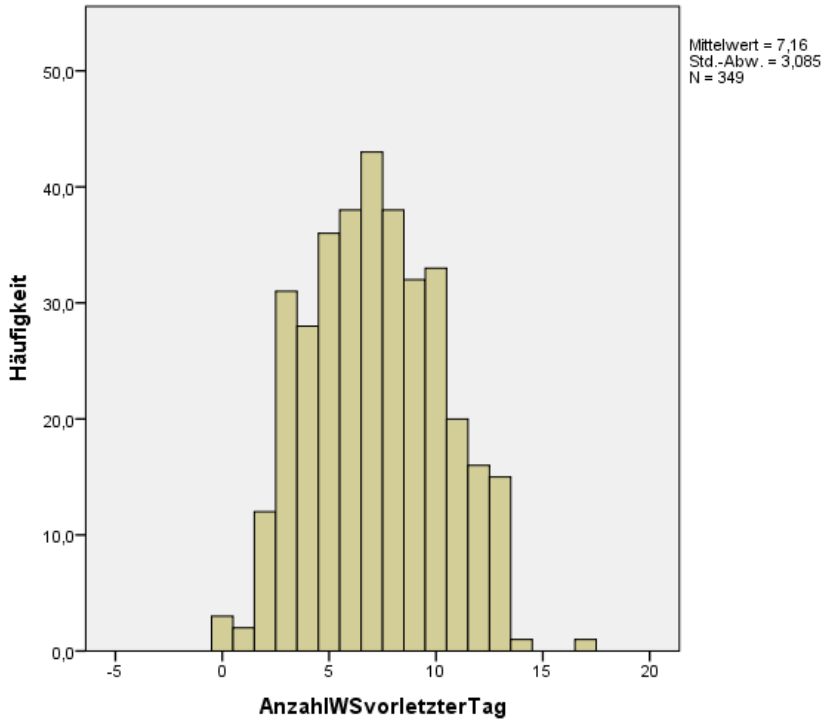


Abbildung 26 Anzahl verschriebener Wirkstoffe am vorletzten Tag

Anzahl Antihypertonika:

4 Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes 7 verschiedene Antihypertonika. 65 Patienten (18,7%) erhielten kein Antihypertonika während ihres stationären Aufenthaltes. Im Mittel wurden 2,01±1,57 Antihypertonika pro Patient verschrieben.

AnzahlAntihypertonika

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	65	18,7	18,7	18,7
	1	83	23,9	23,9	42,5
	2	80	23,0	23,0	65,5
	3	59	17,0	17,0	82,5
	4	38	10,9	10,9	93,4
	5	14	4,0	4,0	97,4
	6	5	1,4	1,4	98,9
	7	4	1,1	1,1	100,0
	Gesamt	348	100,0	100,0	

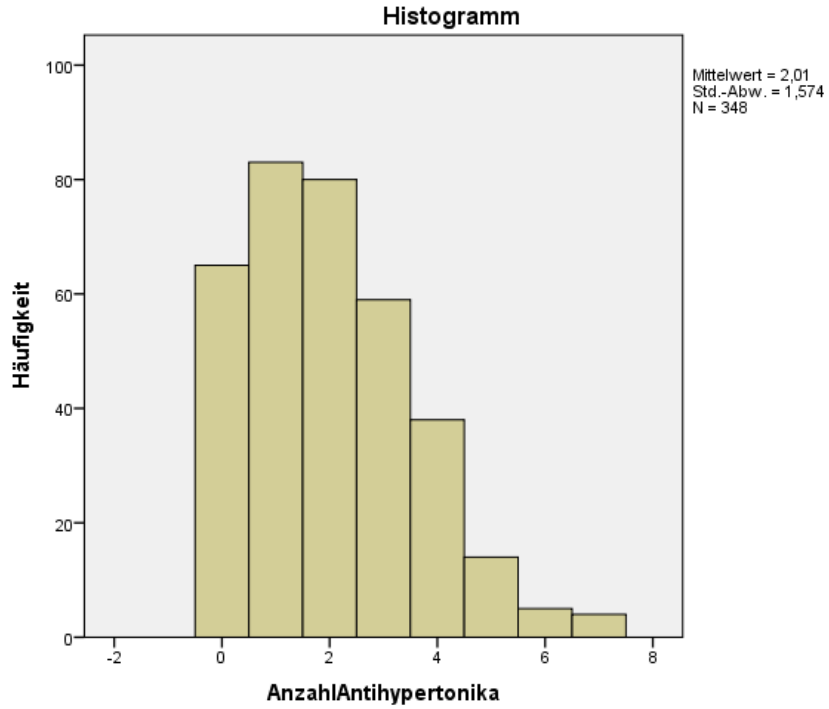


Abbildung 27 Anzahl der verschriebenen Antihypertonika

Am häufigsten wurden Ramipril (an 2638 von 9133 Verschreibungstagen; 28,9%), sowie Bisoprolol (an 2043 von 9133 Verschreibungstagen; 22,4%), Amlodipin (an 1442 von 9133 Verschreibungstagen; 15,8%), Torasemid (an 1704 von 9133 Verschreibungstagen; 18,7%) und HCT (an 1559 von 9133 Verschreibungstagen; 17,1%) verabreicht.

Anzahl Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation:

Bericht

AnzahlAMmitNWHypotonie

Institution	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N	Minimum	Maximum
23B	4,23	1,970	4,00	4606	0	11
TK Nürnberg	2,20	1,289	2,00	3136	0	5
23C	4,11	1,813	4,00	4606	0	8
23A	3,67	1,742	3,00	4704	0	9
Insgesamt	3,67	1,901	3,00	17052	0	11

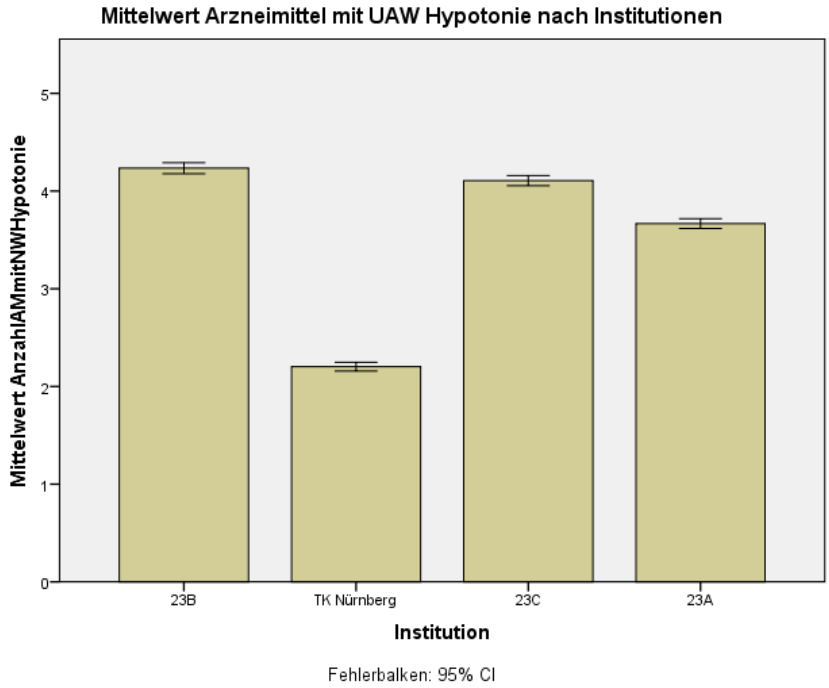


Abbildung 28 Verschreibungsverhalten Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation

Im Mittel wurden 3,67 ±1,9 Arzneimittel mit UAW Hypotonie verschrieben. Die Spanne lag hier zwischen 0 und 11 Arzneimitteln für die in der Fachinformation eine Hypotonie als UAW beschrieben ist.

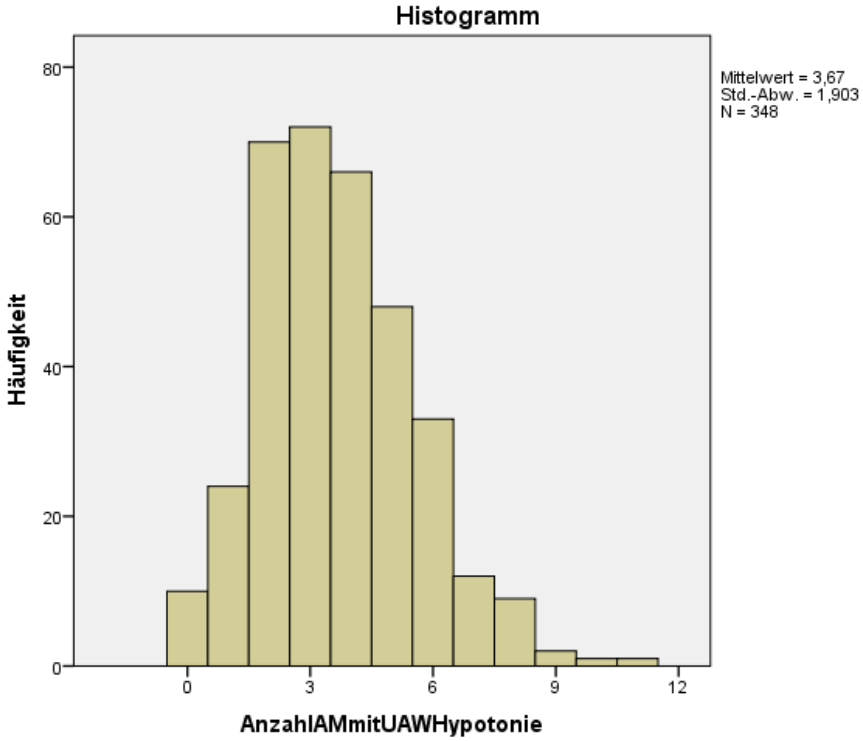


Abbildung 29 Häufigkeit der verschrieben Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation

Anzahl CYP-INH

AnzahlCYPINH

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	2	,6	,6	,6
	1	16	4,6	4,6	5,2
	2	52	14,9	14,9	20,1
	3	83	23,9	23,9	44,0
	4	53	15,2	15,2	59,2
	5	63	18,1	18,1	77,3
	6	40	11,5	11,5	88,8
	7	22	6,3	6,3	95,1
	8	11	3,2	3,2	98,3
	9	5	1,4	1,4	99,7
	10	1	,3	,3	100,0
	Gesamt	348	100,0	100,0	

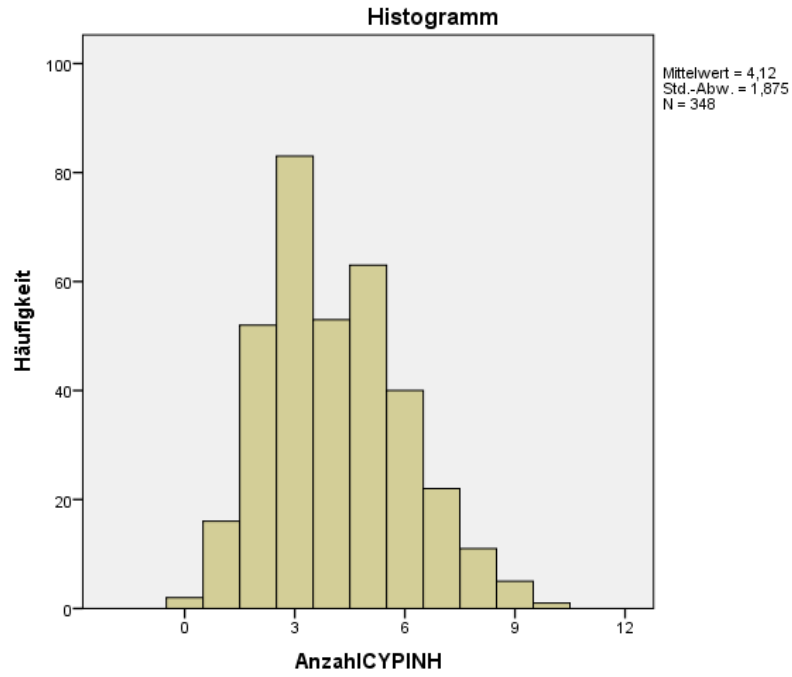


Abbildung 30 Verordnungsverhalten CYP-Inhibitoren

Im Mittel wurden 4,12±1,88 CYP-Inhibitoren verschrieben. Lediglich bei 2 Patienten fanden sich keine CYP-Inhibitoren in der Medikation, bei 6 Patienten wurden über 9 verschiedene CYP-Inhibitoren verschrieben.

Anzahl Diagnosen:

AnzahlDiagnosen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	4	1,1	1,1	1,1
	2	19	5,5	5,5	6,6
	3	38	10,9	10,9	17,5
	4	44	12,6	12,6	30,2
	5	58	16,7	16,7	46,8
	6	43	12,4	12,4	59,2
	7	54	15,5	15,5	74,7
	8	41	11,8	11,8	86,5
	9	21	6,0	6,0	92,5
	10	16	4,6	4,6	97,1
	11	4	1,1	1,1	98,3
	13	4	1,1	1,1	99,4
	14	1	,3	,3	99,7
	15	1	,3	,3	100,0
	Gesamt	348	100,0	100,0	

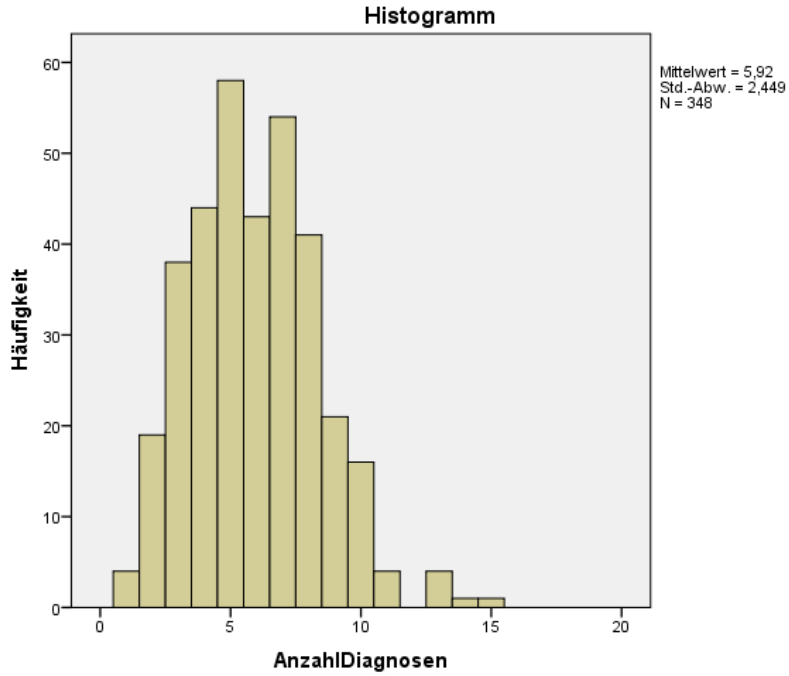


Abbildung 31 Anzahl Diagnosen

Im Mittel waren 5,92±2,45 Diagnosen pro Patient codiert.

Die häufigsten 5 Diagnosen waren:

- Depression 54,6% (190 Patienten)
- Hypertonie 74,1% (258 Patienten)
- Stoffwechelserkrankung 58,9% (205 Patienten)
- Demenz 40,8% (142 Patienten)
- Cardiale Funktionsstörung 41,4% (144 Patienten)

Anzahl Genussmittel:

AnzahlGenussmittel

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	6860	40,2	64,5	64,5
	1	2891	17,0	27,2	91,7
	2	882	5,2	8,3	100,0
	Gesamt	10633	62,4	100,0	
Fehlend	System	6419	37,6		
Gesamt		17052	100,0		

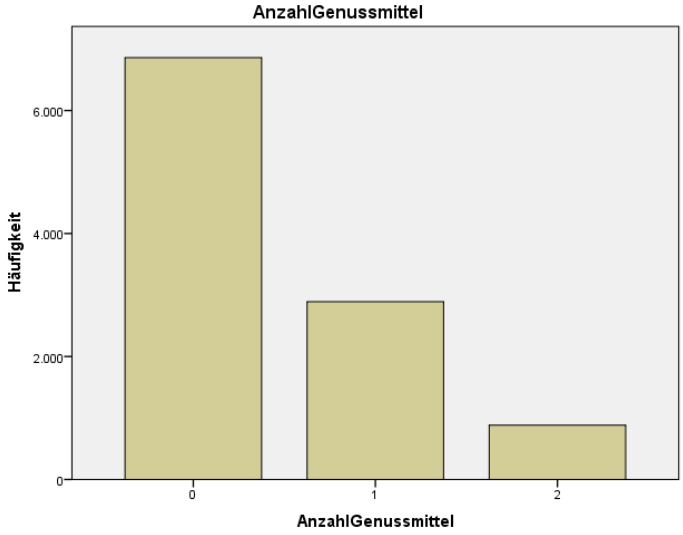


Abbildung 32 Anzahl konsumierter Genussmittel

Von 133 Patienten lagen keine Informationen über den Konsum von Genussmitteln vor. Von den Patienten bei denen eine Information über den Konsum von Genussmitteln vorlag, konsumierten 64,5 % keine Genussmittel. Am häufigsten wurde mit 17,7% Tabak konsumiert (38 Patienten), gefolgt von 9,3% der Patienten (20 Patienten) mit Alkoholkonsum.

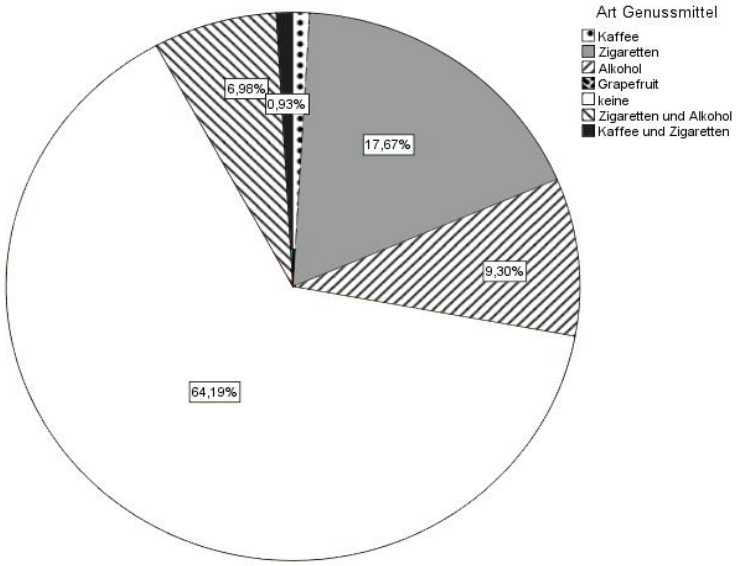


Abbildung 33 Art der konsumierten Genussmittel

Potentiell inadäquate Wirkstoffe

AnzahlPIM

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	185	53,2	53,2	53,2
	1	119	34,2	34,2	87,4
	2	42	12,1	12,1	99,4
	3	1	,3	,3	99,7
	4	1	,3	,3	100,0
	Gesamt	348	100,0	100,0	

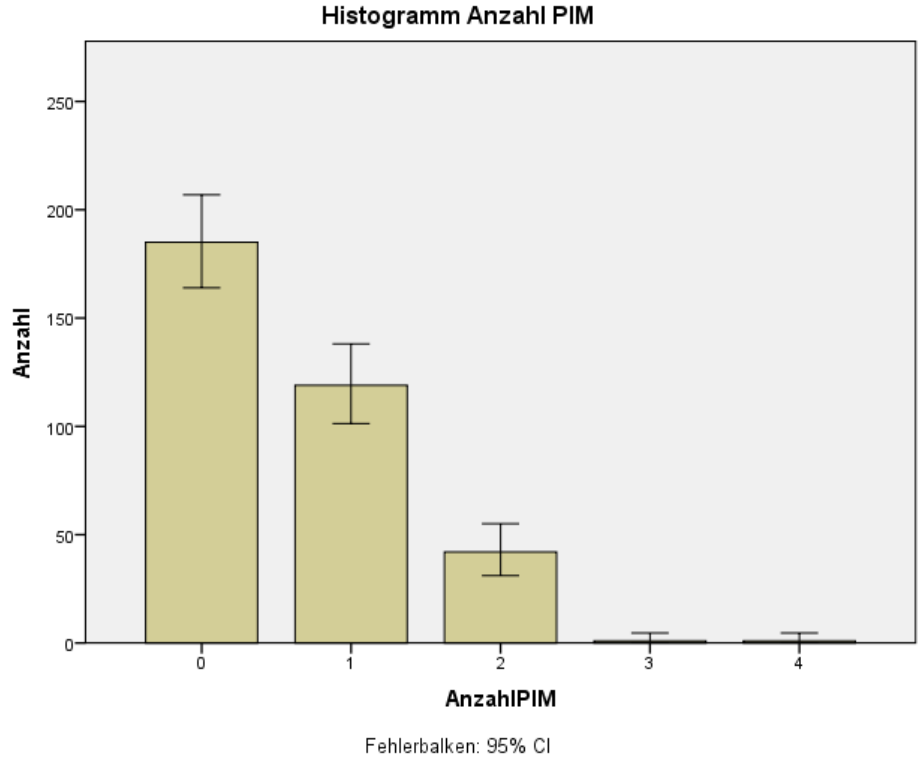


Abbildung 34 Verordnungsverhalten potentiell inadäquater Wirkstoffe

Bei 185 Patienten (53,2%) war kein PIW nach der Forta-Liste Kategorie D in der Medikation zu finden. Lediglich bei 2 Patienten fanden sich mehr als 2 PIW in der Medikation.

Anzahl Hypotonien:

Bericht

AnzahlHypotonien

Institution	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N	Minimum	Maximum
23B	2,88	5,083	1,00	4606	0	40
TK Nürnberg	,78	2,081	,00	3136	0	12
23C	4,43	6,530	2,00	4606	0	40
23A	,85	2,136	,00	4704	0	17
Insgesamt	2,35	4,781	1,00	17052	0	40

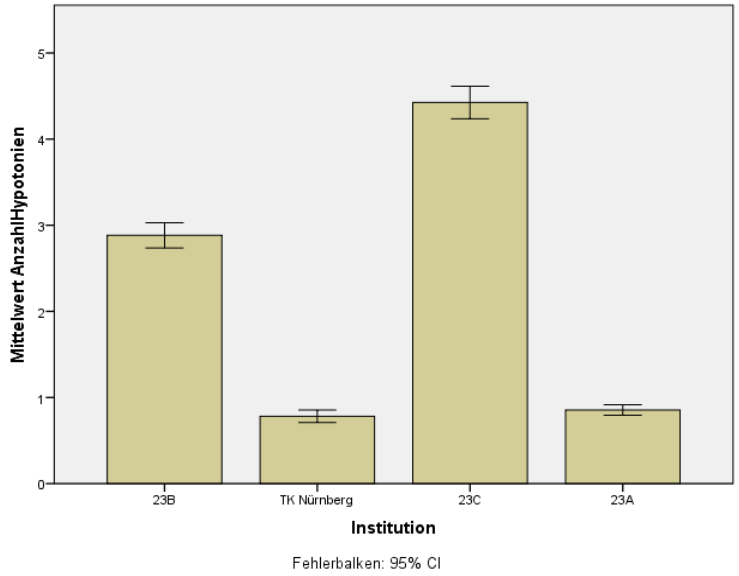


Abbildung 35 Anzahl Hypotonien nach Institutionen

189 Patienten von 348 haben mindestens 1 Hypotonie erlitten, das entspricht einer Prävalenz von 54,3%. 159 Patienten erlitten während ihres Aufenthaltes nie eine Hypotonie.

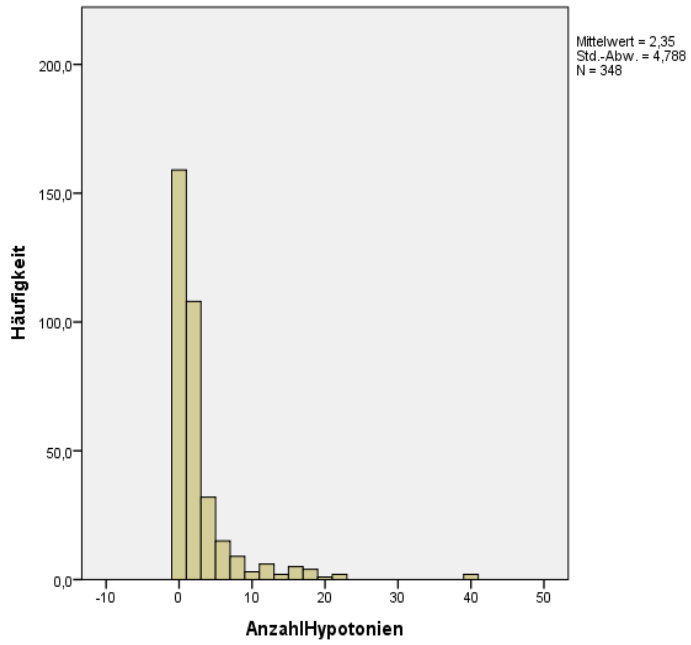


Abbildung 36 Häufigkeit der Hypotonien

Anzahl Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung

AnzahlWSNIohneDosisanpassung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	315	90,5	92,1	92,1
	1	17	4,9	5,0	97,1
	2	4	1,1	1,2	98,2
	3	5	1,4	1,5	99,7
	4	1	,3	,3	100,0
	Gesamt	342	98,3	100,0	
Fehlend	System	6	1,7		
Gesamt		348	100,0		

Abbildung 37 Anzahl der Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Von 6 Patienten lagen keine Informationen über die Nierenfunktion vor. Bei 315 (92,1%) der Patienten, bei denen Informationen über die Nierenfunktion vorlagen, wurden keine Wirkstoffe gefunden, deren Dosis nicht an die gegebene Nierenfunktion angepasst wurde. Bei 7,9% wurde eine nötige Dosisanpassung auf Grund der Nierenfunktion nicht vorgenommen.

Anzahl Arzneimittel ohne Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung

AnzahlWSLIohneDosisanpassung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	336	96,6	98,0	98,0
	1	3	,9	,9	98,8
	2	4	1,1	1,2	100,0
	Gesamt	343	98,6	100,0	
Fehlend	System	5	1,4		
Gesamt		348	100,0		

Abbildung 38 Anzahl Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung

von 5 Patienten fehlten Informationen über die Leberfunktion. Bei 336 Patienten (98%) konnten keine Wirkstoffe gefunden werden, deren Dosis nicht angepasst wurde.

Leberfunktionsstörung:

Leberfunktionsstörung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	326	93,7	95,0	95,0
	ja	17	4,9	5,0	100,0
	Gesamt	343	98,6	100,0	
Fehlend	System	5	1,4		
Gesamt		348	100,0		

Abbildung 39 Häufigkeit einer Leberfunktionsstörung

Bei 5 Patienten lagen keine Informationen über die Leberwerte vor. 17 Patienten (5%) zeigten eine Leberfunktionsstörung (siehe Codierungsplan).

Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktionsstörung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	275	79,0	80,4	80,4
	ja	67	19,3	19,6	100,0
	Gesamt	342	98,3	100,0	
Fehlend	System	6	1,7		
Gesamt		348	100,0		

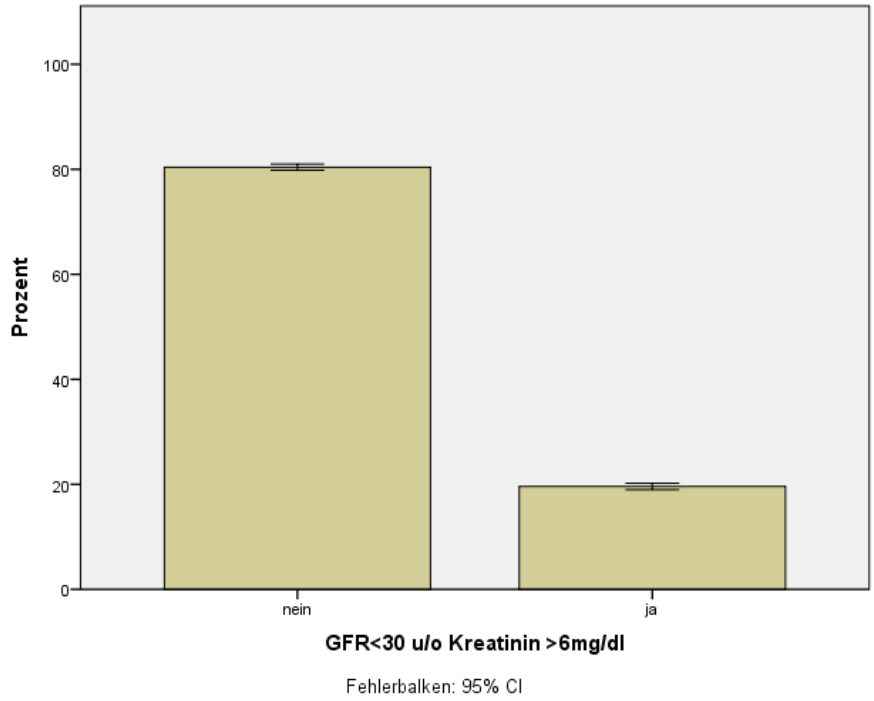


Abbildung 40 Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung

Bei 6 Patienten waren keine Informationen über die Nierenfunktion aus den Patientenakten erhältlich. Bei 67 Patienten von 348 aufgenommen Patienten (19,3%) war eine Nierenfunktionsstörung d.h. eine GFR <30ml/min gemessen worden

Trinkverhalten

Trinkverhalten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	mangelhaft	63	18,1	41,7	41,7
	ausreichend	83	23,9	55,0	96,7
	übermäßig	5	1,4	3,3	100,0
	Gesamt	151	43,4	100,0	
Fehlend	System	197	56,6		
Gesamt		348	100,0		

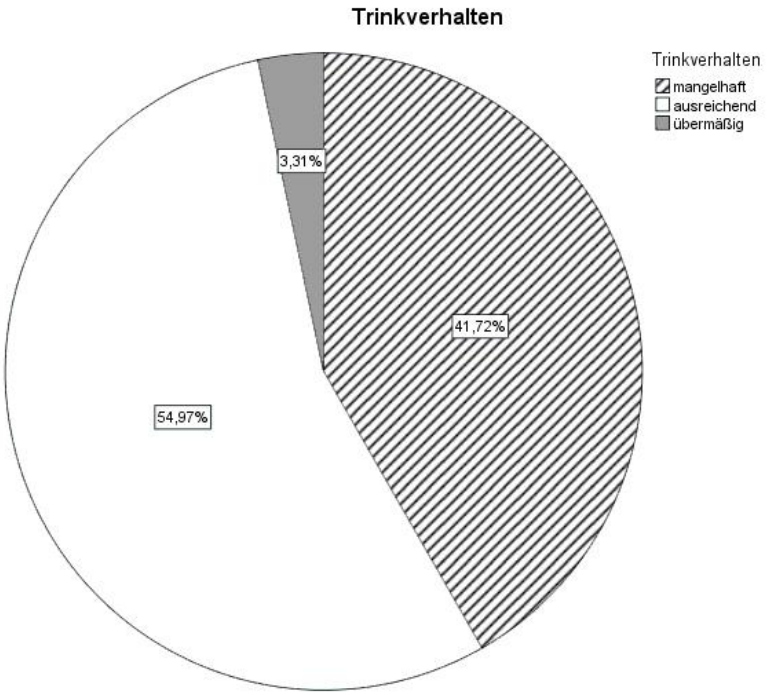


Abbildung 41 Trinkverhalten der Patienten

Bei 197 Patienten waren keine Informationen über das Trinkverhalten in der Patientenakte vermerkt. Bei den Patienten über die Informationen über das Trinkverhalten vorlagen, tranken 55% ausreichend und 41,7% mangelhaft.

Essverhalten

Ernährung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	mangelhaft	72	20,7	40,0	40,0
	ausreichend	81	23,3	45,0	85,0
	übermäßig	27	7,8	15,0	100,0
	Gesamt	180	51,7	100,0	
Fehlend	System	168	48,3		
Gesamt		348	100,0		

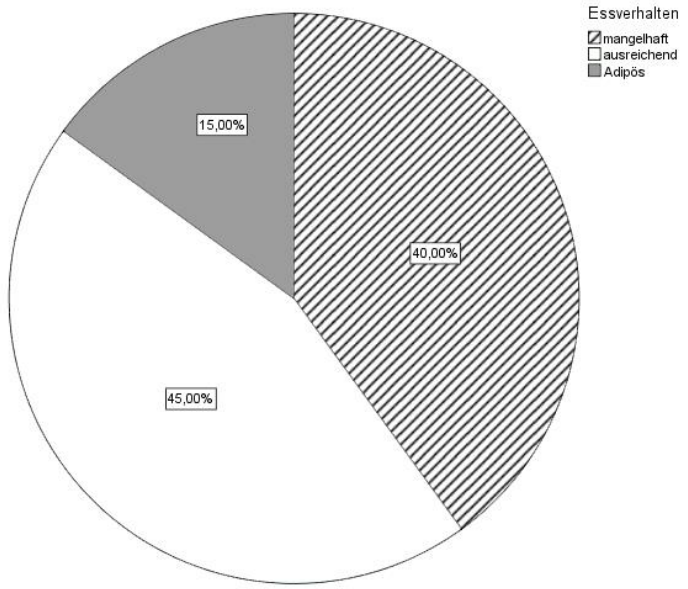


Abbildung 42 Essverhalten der Patienten

Bei 168 Patienten waren keine Informationen zum Essverhalten in der Patientenakte hinterlegt. 72 Patienten (40% bei denen eine Information vorlag) zeigten ein mangelhaftes Essverhalten oder verweigerten Nahrung.

Compliance

Compliance

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	noncompliant	80	23,0	40,4	40,4
	compliant	118	33,9	59,6	100,0
	Gesamt	198	56,9	100,0	
Fehlend	System	150	43,1		
Gesamt		348	100,0		

Abbildung 43 die Compliance der Patienten

Bei 150 Patienten waren keine Informationen über die Compliance vermerkt. Bei den Patienten über die Information über die Tabletteneinnahme vorlagen, waren 59,6% compliant und 40,4% non-compliant.

Laborwerte:

An 1255 Tagen von 9133 Liegetagen (13,7%) wurde ein Elektrolytlabor abgenommen. Davon lagen 30% (376) unterhalb, 63,2% (793) der Werte innerhalb des „Normbereiches“. Lediglich 6,9% (86) der Werte lagen über dem „Normbereich“.

Statistiken

>1: Kalium, Natrium, Calcium

N	Gültig	1255
	Fehlend	15797
Mittelwert		,77
Median		1,00
Standardabweichung		,561
Summe		965

>1: Kalium, Natrium, Calcium

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	niedrig	376	2,2	30,0	30,0
	normal	793	4,7	63,2	93,1
	hoch	86	,5	6,9	100,0
	Gesamt	1255	7,4	100,0	
Fehlend	System	15797	92,6		
Gesamt		17052	100,0		

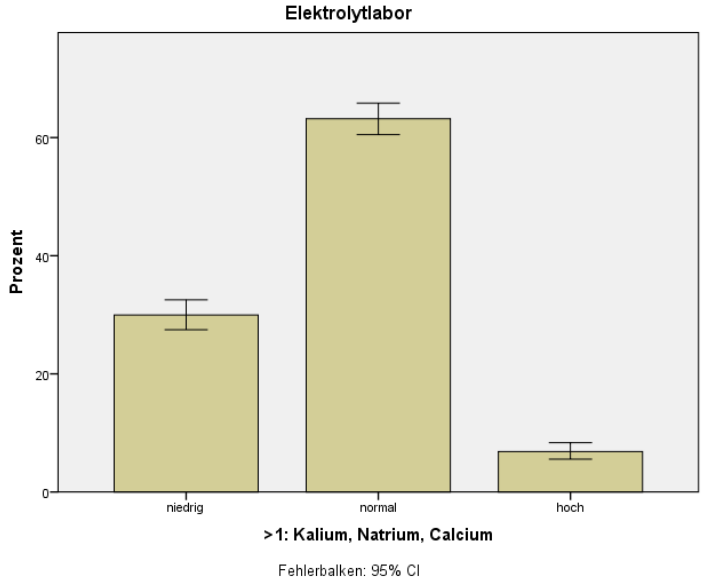


Abbildung 44 Elektrolyt – Labor der Patienten

Rotes Blutbild

>3: Hb, MHC, MHCH, MCV, Thrombo zu niedrg

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	941	5,5	79,4	79,4
	Anämie	244	1,4	20,6	100,0
	Gesamt	1185	6,9	100,0	
Fehlend	System	15867	93,1		
Gesamt		17052	100,0		

Abbildung 45 rotes Blutbild der Patienten

Von 9133 Liegetagen wurde an 1185 (13%) ein rotes Blutbild angefordert. Davon waren 244 (20,6%) anämisch.

CRP:

An 1182 Tagen von 9133 Liegetagen wurde ein CRP Wert bestimmt (12,9%). Davon waren 656 (55,5%) erhöht.

CRP

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	normal	526	3,1	44,5	44,5
	hoch	656	3,8	55,5	100,0
	Gesamt	1182	6,9	100,0	
Fehlend	System	15870	93,1		
Gesamt		17052	100,0		

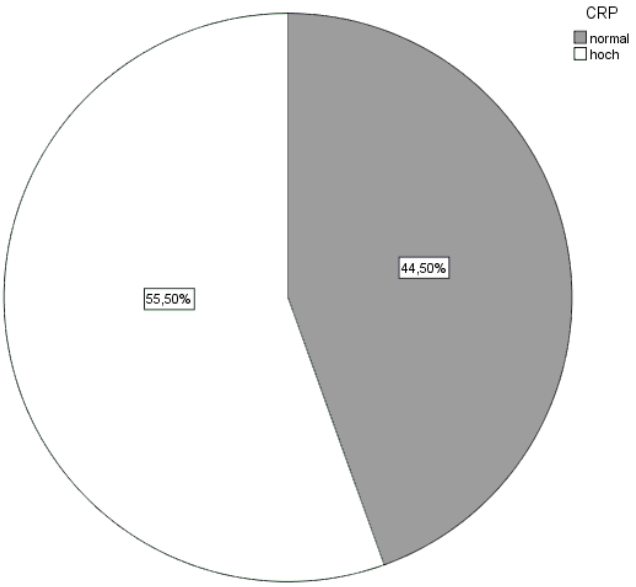


Abbildung 46 der CRP-Wert der Patienten

Quick-Wert

Quick

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	niedrig	157	,9	53,6	53,6
	normal	136	,8	46,4	100,0
	Gesamt	293	1,7	100,0	
Fehlend	System	16759	98,3		
Gesamt		17052	100,0		

Abbildung 47 der Quick-Wert der Patienten

Von 9133 Liegetagen wurde an 293 Tagen der Quick-Wert bestimmt (3,2%), gemessen an 269 Verordnungstagen von Marcumar.

Leberenzyme

>2: GOT, GPT, Gamma-GT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	normal	808	4,7	93,2	93,2
	hoch	59	,3	6,8	100,0
	Gesamt	867	5,1	100,0	
Fehlend	System	16185	94,9		
Gesamt		17052	100,0		

Abbildung 48 die Leberwerte der Patienten

Insgesamt wurde an 867 von 9133 Verschreibungstagen ein Leberlabor abgenommen (9,5%). Von diesen Laborbestimmungen lagen 93,2% unter der 3fachen Erhöhung von GOT, GPT und gGT

GFR

Die GFR wurde an 1213 Tagen von insgesamt 9133 Verschreibungstagen bestimmt (13,3%). Im Mittel lag die GFR bei 69,44 ± 28,1 ml/min.

Die GFR entspricht keiner Normalverteilung.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
GFR	1213	5	220	69,44	28,089
Gültige Werte (Listenweise)	1213				

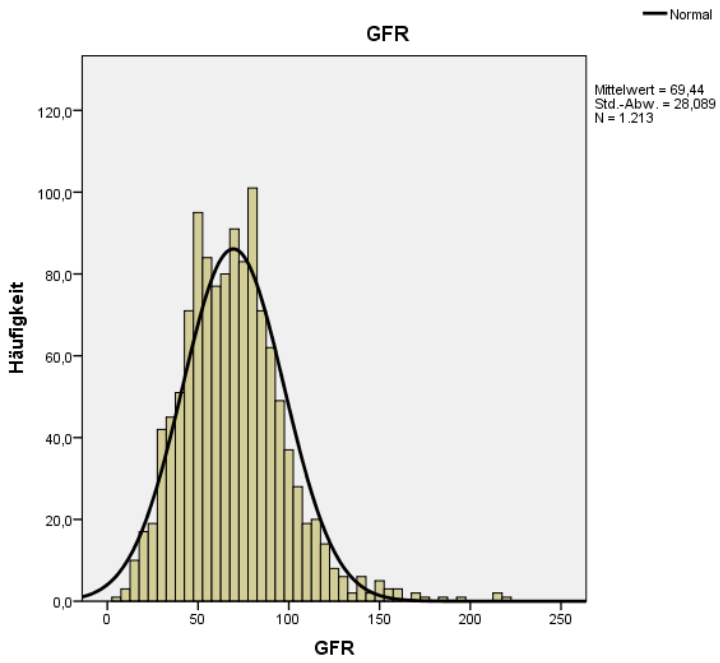


Abbildung 49 der GFR- Wert der Patienten

5.3.1 Ergebnisse aus den Korrelationsanalysen

Zu betonen ist hier, dass lediglich die Korrelation untersucht wird, nicht die Kausalität. Das bedeutet, dass Änderungen der einen Variable nicht Ursache der Änderungen der anderen Variablen sind. Die Korrelationsanalyse untersucht lediglich die Beziehung zwischen den Variablen, die je nach Effektstärke schwach, moderat oder stark ausgeprägt sein kann.

Signifikante Korrelation

Variablen	**p-Wert**	**Modell**	**r^2 oder EXP(B)**	**Folgerung**
Aufenthaltsdauer – Alter	0,000	Pearson, Spearman, lineare Korrelationsanalyse	0,052	Inverse Korrelation Schwache Varianzaufklärung
Aufenthaltsdauer – Nierenfunktions-störung	0,018	t-Test		Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung korreliert negativ mit der Aufenthaltsdauer Schwache Varianzaufklärung
	0,019	Mann Whitney, lineare Regression	0,016	
Aufenthaltsdauer - Compliance	0,004	t-Test		Non-compliance korreliert positiv mit der Aufenhtaltsdauer Schwache Varianzaufklärung
	0,003	Mann Whitney, Lineare Regression	0,041	
Aufenthaltsdauer - Elektrolytwert	0,026	Spearman	-0,063	Mit jedem Tag, den der Patient länger auf der Station verbringt, sinkt das Risiko eines „zu hohen“ Elektrolytwert um den Faktor 0,978
	0,032	Multinomiale log. Regression	0,978	
Aufenthaltsdauer – Anzahl PIW	0,040	Spearman	0,11	Anzahl PIW korreliert positiv mit der Aufenthaltsdauer (schwacher Effekt)

Aufenthaltsdauer - Anämie	0,002	Bin. Log. Regression	0,980	Mit jedem Tag den der Patient länger stationär liegt, sinkt das Risiko, dass das rote Blutbild anämisch wird um den Faktor 0,98
Aufenthaltsdauer - Leberwerte	0,000	Bin. Log. Regression	0,950	Mit jedem Tag stationären Aufenthaltes sinkt das Risiko auf erhöhte Leberwerte um den Faktor 0,95
Aufenthaltsdauer-GFR	0,034	Pearson	0,061	GFR und Aufenthaltsdauer korrelieren positiv miteinander (sehr schwacher Effekt)
	0,010	Spearman	0,074	
Anzahl Antihypertonika - Alter	0,000	Spearman	0,282	Anzahl der Antihypertonika korreliert signifikant positiv mit dem Alter der Patienten (schwacher Effekt)
Anzahl Arzneimittel mit UAW Hypotonie – Alter	0,000	Spearman	0,187	Das Alter korreliert sig. positiv mit der Arzneimittel mit UAW Hypotonie (schwacher Effekt)
Anzahl CYP-INH – Anzahl Antihypertonika	0,000	Spearman	0,457	Anzahl CYP-INH korreliert positiv mit der Anzahl an Antihypertonika (mittlerer Effekt)
	0,000	Kruskal-Wallis		
Anzahl CYP-INH – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,000	Spearman	0,542	Anzahl CYP-INH korreliert positiv mit der Anzahl an AM mit UAW Hypotonie (starker Effekt)
	0,000	Kruskal-Wallis		
Anzahl Diagnosen– Alter	0,000	Spearman	0,302	Anzahl Diagnosen korreliert positiv mit dem Alter (mittlerer Effekt)
Anzahl Diagnosen – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,000	Spearman	0,378	Anzahl Diagnosen korreliert positiv mit der Anzahl AM mit UAW Hypotonie (mittlerer Effekt)
	0,000	Kruskal-Wallis		

Anzahl Diagnosen – Anzahl CYP INH	0,000	Spearman	0,363	Anzahl Diagnosen korreliert positiv mit der Anzahl CYP-INH (mittlerer Effekt)
	0,000	Kruskal-Wallis		
Anzahl Genussmittel – Geschlecht	0,000	Mann-Whitney	0,338	Das Geschlecht korreliert mit der Anzahl der Genussmittel. (mittlere Effektstärke)
Anzahl Genussmittel - Alter	0,000	Spearman	-0,351	Anzahl Genussmittel korreliert negativ mit dem Alter
Anzahl Hypotonien – Alter	0,000	Pearson, Spearman, lineare Regression	0,039	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit dem Alter (schwache Varianzaufklärung)
Anzahl Hypotonien – Antihypertonika	0,000	Spearman, lineare Regression	0,011	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl Antihypertonika (schwache Varianzaufklärung)
Anzahl Hypotonien – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,000	Spearman, lineare Regression	0,043	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl AM mit UAW Hypotonie (schwache Varianzaufklärung)
Anzahl Hypotonien – Anzahl CYP-INH	0,000	Spearman, lineare Regression	0,021	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl CYP-INH (schwache Varianzaufklärung)
Anzahl Hypotonien – Anzahl Diagnosen	0,000	Spearman, lineare Regression	0,075	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl Diagnosen (schwache Varianzaufklärung)
Anzahl Hypotonien - Anzahl WS ohne Dosisanpassung bei Nieren-funktionsstörung	0,001	Spearman, lineare Regression	0,023	Anzahl Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl derWSohneDosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung (schwache Varianzaufklärung)

Anzahl Hypotonien – Nierenfunktions-störung	0,003	t-Test		Nierenfunktionsstörung korreliert signifikant positiv mit Anzahl Hypotonien (schwache Varianzaufklärung)
	0,000	Mann Whitney, lineare Regression	0,055	
Anzahl Hypotonien - Trinkverhalten	0,037	t-Test		Mangelhaftes Trinkverhalten und Anzahl Hypotonien korrelieren positiv (schwacher Effekt)
	0,001	Mann Whitney, lineare Regression	0,031	
Anzahl Hypotonien-Essverhalten	0,000	Spearman		Mangelhaftes Essverhalten korreliert pos. Mit der Anzahl Hypotonien (schwache Varianzaufklärung)
	0,002	Lineare Regression	0,053	
Anzahl Hypotonien - CRP	0,000	t-Test		Erhöhtes CRP und Anzahl der Hypotonien korrelieren positiv (schwache Varianzaufklärung)
	0,000	Mann Whitney, lineare Regression	0,016	
Anzahl Hypotonien - Anämie	0,001	t-Test		Anämie und Anzahl Hypotonien korrelieren positiv (schwache Varianzaufklärung)
	0,007	Mann Whitney, lineare Regression	0,013	
GFR- Anzahl Hypotonien	0,000	Pearson, Spearman, lineare Regression	0,051	Anzahl Hypotonien und GFR korrelieren negativ miteinander (schwache Varianzaufklärung)
	0,042	Kruskal.Wallis		
Anzahl WS ohne Dosisanpassung bei Leber-funktionsstörung – Alter	0,035	Spearman	-0,114	Anzahl derWSohneDosis-anpassung bei Leberfunktionsstörung korreliert negativ mit dem Alter (schwacher Effekt)
Leberfunktionsstörung – Alter	0,006	Bin.log. Regression	0,938	Mit jedem Lebensjahr sinkt das Risiko auf eine Leberfunktionsstörung um den Faktor 0,938
Nierenfunktionsstörung – Alter	0,000	Bin. Log. Regression	1,070	Mit jedem Lebensjahr erhöht sich das Risiko auf eine Nierenfunktionsstörung um den Faktor 1,07

Nierenfunktionsstörung – Anzahl Antihypertonika	0,000	Bin. Log. Regression	1,538	Anzahl Antihypertonika korreliert positiv mit Nierenfunktionsstörung. Mit jedem zusätzlichen Antihypertonika erhöht sich das Risiko eine Nierenfunktionsstörung zu erleiden um den Faktor 1,54
Trinkverhalten – Alter	0,001	Spearman		Mit jedem Lebensjahr sinkt das Risiko auf ein ausreichendes Trinkverhalten um den Faktor 0,951
	0,003	Bin. Log. Regression	0,951	
Trinkverhalten – Anzahl Diagnosen	0,000	Spearman		Mangelhaftes Trinkverhalten und Anzahl Diagnosen korrelieren positiv Mit jeder Diagnose sinkt das Risiko auf ein ausreichendes Trinkverhalten um den Faktor 0,785
	0,001	Bin. Log. Regression	0,785	
Essverhalten – Alter	0,000	Spearman		Mangelhaftes Essverhalten korreliert pos. mit dem Alter
Essverhalten – Anzahl Diagnosen	0,002	Spearman		Mangelhaftes Essverhalten korreliert pos. Mit der Anzahl Diagnosen
	0,011	Kruskal-Wallis		
Elektrolytwert – Alter	0,001	Spearman		Mit jedem Lebensjahr steigt das Risiko, auf „zu niedrige“ Elektrolytwerte um den Faktor 1,019
	0,007	Multinomiale log. Regression	1,019	
Elektrolytwert – Anzahl Diagnosen	0,014	Multinomiale log. Regression	1,114	Mit jeder Diagnose steigt das Risiko eines „zu hohen“ Elektrolytwert um den Faktor 1,114.
CRP- Alter	0,000	Bin. Log. Regression	1,032	Mit jedem Lebensjahr steigt das Risiko eines erhöhten CRP um den Faktor 1,032
CRP-Anzahl Diagnosen	0,000	Bin. Log. Regression	1,217	Mit jeder Diagnose steigt das Risiko für erhöhte CRP Werte um den Faktor 1,217

CRP-Anzahl Genussmittel	0,012	Bin. Log. Regression	1,407	Mit jedem Genussmittel steigt das Risiko für erhöhte CRP Werte um den Faktor 1,407
Leberwert-erhöhung – Alter	0,040	Bin. Log. Regression	0,971	Mit jedem Lebensjahr sinkt das Risiko für erhöhte Leberwerte um den Faktor 0,971
Leberwerte – Anzahl Antihypertonika	0,023	Bin. Log. Regression	1,184	Mit jedem zusätzlichen Antihypertonika steigt das Risiko für erhöhte Leberwerte um den Faktor 1,184
Leberwerte – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,000	Bin. Log. Regression	1,310	Mit jedem zusätzlichen AM mit UAW Hypotonie steigt das Risiko für erhöhte Leberwerte um den Faktor 1,31
Leberwerte – Anzahl Genussmittel	0,001	Bin. Log. Regression	2,382	Mit jedem zusätzlichen Genussmittel steigt das Risiko für erhöhte Leberwerte um den Faktor 2,382
GFR – Alter	0,000	Pearson, Spearman, lineare Regression	0,146	Die GFR und das Alter korrelieren negativ Mittlere Varianzaufklärung
GFR – Geschlecht	0,019	t-Test		Der Mittelwert der GFR korreliert mit dem Geschlecht
	0,008	Mann Whitney,		
GFR- Anzahl Antihypertonika	0,000	Spearman, lineare Regression	0,119	Anzahl Antihypertonika und GFR korrelieren negativ miteinander (mittlere Varianzaufklärung)
GFR – Anzahl Diagnosen	0,000	Spearman, lineare Regression	0,058	Anzahl Diagnosen und GFR korrelieren negativ miteinander (schwache Varianzaufklärung)

Tabelle 46 Ergebnisse der Korrelationsanalysen – signifikante Korrelationen

Die Aufenthaltsdauer korreliert positiv mit der Anzahl der PIW und der GFR, wobei die Effekte nur sehr schwach bis schwach ausgeprägt sind. Negativ korreliert die Aufenthaltsdauer mit dem Alter, der Compliance, dem Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und einer Erhöhung der Leberwerte. Auch hier ist die Effektstärke stets nur schwach ausgeprägt.

Das Alter korreliert positiv mit der Anzahl der Diagnosen, der Anzahl Antihypertonika, mit der Anzahl der Arzneimittel für die eine Hypotonie als UAW beschrieben ist, mit der Anzahl der Hypotonien sowie mit einem erhöhten CRP Wert. Negativ korreliert das Alter mit der GFR, dem Trink- und Essverhalten, sowie dem Vorliegen einer Leberfunktionsstörung. Auch hier sind die Effektstärken schwach ausgeprägt.

Die Anzahl der Hypotonien korreliert positiv mit der Anzahl Antihypertonika, der Anzahl Arzneimittel für die eine Hypotonie als UAW beschrieben ist, sowie mit der Anzahl der Diagnosen und dem CRP-Wert. Eine positive Korrelation konnte ebenfalls mit dem Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und einer Anämie gefunden werden. Negativ korreliert die Anzahl der Hypotonien mit dem Ess-und Trinkverhalten, sowie mit der GFR. Auch hier sind die Effektstärken stets schwach ausgeprägt.

Nicht signifikante Korrelation

Variablen	**p-Wert**	**Modelle**
Alter-Geschlecht	0,299	t-Test
	0,150	Mann-Whitney
Aufenthaltsdauer - Geschlecht	0,059	t-Test
	0,054	Mann-Whitney
Anzahl Antihypertonika – Geschlecht	0,137	Mann-Whitney
Anzahl Antihypertonika – Aufenthaltsdauer	0,351	Spearman
Anzahl Arzneimittel mit UAW Hypotonie – Geschlecht	0,289	Mann Whitney
Anzahl Arzneimittel mit UAW Hypotonie – Aufenthaltsdauer	0,649	Spearman
Anzahl CYP-INH – Alter	0,075	Spearman
Anzahl CYP-INH – Geschlecht	0,649	Mann Whitney
Anzahl CYP-INH – Aufenthaltsdauer	0,091	Spearman
Anzahl Diagnosen – Geschlecht	0,275	Mann Whitney
Anzahl PIW – Alter	0,075	Spearman
Anzahl PIW – Geschlecht	0,474	Mann Whitney

Anzahl Hypotonien – Geschlecht	0,281 0,776	t – Test Mann-Whitney
Anzahl Hypotonien – Aufenthaltsdauer	0,538 0,898	Pearson Spearman
Anzahl Hypotonien – Anzahl Genussmittel	0,336	Spearman
Anzahl Hypotonien – Anzahl PIW	0,741	Spearman
AnzahlWSohneDosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung – Alter	0,118	Spearman
AnzahlWSohneDosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung – Aufenthaltsdauer	0,229	Spearman
Anzahl WSohneDosisanpassungbei Leberfunktionsstörung – Geschlecht	0,223	Mann Whitney
Leberfunktionsstörung – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,403	Bin. Log.Regression
Leberfunktionsstörung – Anzahl Antihypertonika	0,782	Bin. Log.Regression
Leberfunktionsstörung – Anzahl Hypotonien	0,211 0,179	t-Test Mann Whitney
Nierenfunktionsstörung – Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,155	Bin.log.Regression
Trinkverhalten – Aufenthaltsdauer	0,087	t-Test
Compliance – Alter	0,265	ANOVA
Compliance – Anzahl Diagnosen	0,281	Bin. Log. Regression
Compliance – Anzahl Hypotonien	0,325 0,064	t-Test Mann Whitney
Elektrolytwert- Anzahl Hypotonien	0,110	Spearman
Anämie – Alter	0,250	Bin. Log. Regression
Anämie- Anzahl Diagnosen	0,305	Bin. Log. Regression
CRP – Aufenthaltsdauer	0,228	Bin. Log. Regression
Quick-Wert – Alter	0,089	t-Test
Quick Wert – Aufenthaltsdauer	0,12	t-Test
Quick Wert – Anzahl Hypotonien	0,263	t-Test
Leberwerte – Anzahl Diagnosen	0,5	Bin. Log. Regression
Leberwerte – Anzahl Hypotonien	0,233	t-Test

Tabelle 47 Ergebnisse der Korrelationsanalysen – nicht signifikante Korrelationen

5.3.2 Statistische Auswertung der verordneten Wirkstoffe

Es wurde für die Patienten, die den Wirkstoff erhielten berechnet, an wie viel Prozent der Liegetage der Wirkstoff verschrieben wurde. Daraus kann abgeleitet werden, ob der Wirkstoff an oder abgesetzt wurde oder als Festmedikation über den gesamten Aufenthalt verschrieben wurde.

Verordnungsverhalten Antihypertonika, aufgenommen wenn mehr als 5% der Patienten den Wirkstoff erhalten. Dadurch nicht berücksichtigt wurden Captopril, Lisinopril, Nebivolol, Propranolol, Carvedilol, Timolol, Nifedipin, Nitroglycerin, Lercanidipin, Verapamil, Felodipin, Losartan, Olmesartan, Irbesartan, Spironolacton, Telmisartan, Xipamid, Triamteren, Clonidin, Sotalol, Dihydralazin und Amiodaron.

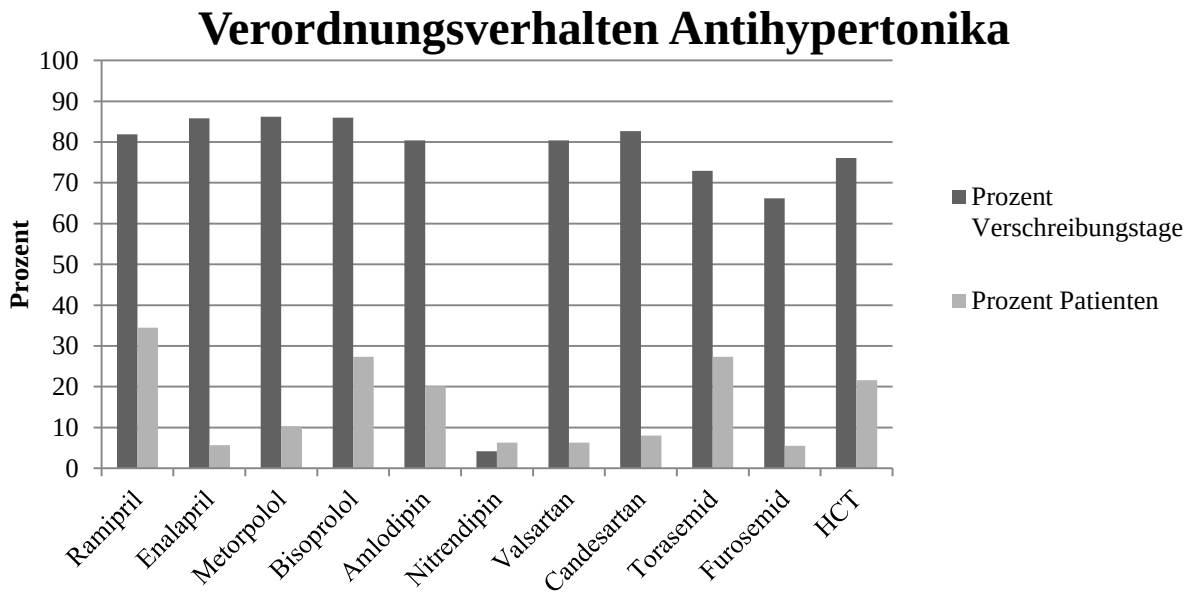


Abbildung 50 Verordnungsverhalten der Antihypertonika

Die meist verschriebenen Antihypertonika sind wie bereits oben erwähnt, Ramipril, Bisoprolol, Amlodipin, Torasemid sowie HCT. Erhält ein Patient ein Antihypertonikum, so wird es nach obiger Auswertung an über 70% der Aufenthaltstage des Patienten verabreicht. Ausnahme hier stellen das Nitrendipin (4,2%) dar. Dieses Medikament wird typischerweise im Bedarfsfall eingesetzt und danach wieder abgesetzt.

Verordnungsverhalten Antipsychotika, aufgenommen wenn mehr als 5% der Patienten den Wirkstoff erhalten. Dadurch nicht berücksichtigt wurden Amisulprid, Haloperidol, Lithium, Tiaprid, Clozapin, Ziprasidon, Chlorprotixen, Promethazin sowie Sulpirid.

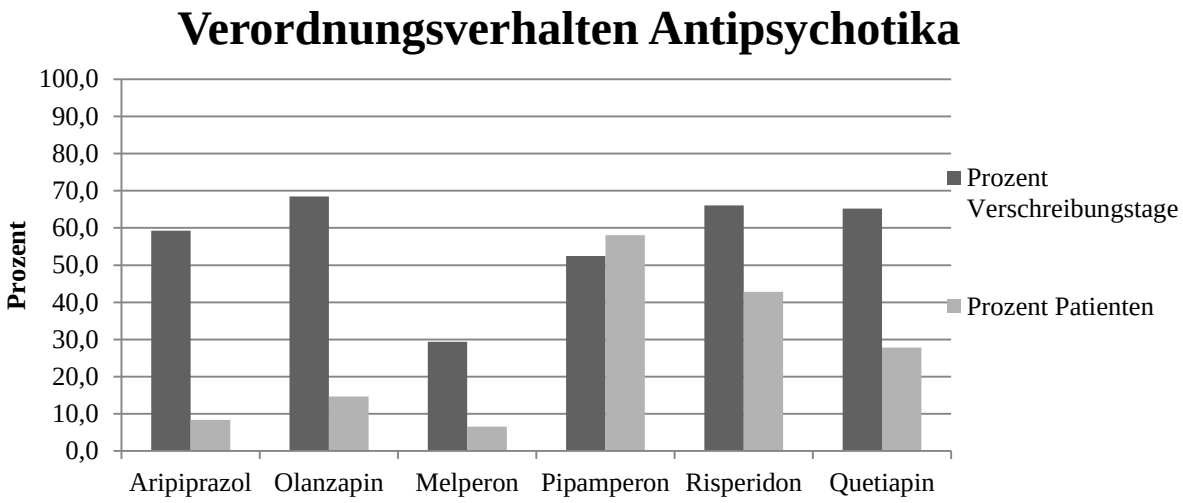


Abbildung 51 Verordnungsverhalten der Antipsychotika

58% der Patienten erhielten Pipamperon während ihres stationären Aufenthaltes, 42,8% der Patienten erhalten Risperidon, gefolgt vom Quetiapin das bei 27,9% der Patienten eingesetzt wird. Aripiprazol, Olanzapin sowie Melperon werden bei unter 15% der Patienten eingesetzt. Erhält ein Patient ein Antipsychotikum, so wird es nach obiger Auswertung an nicht mehr als 68% der Aufenthaltstage des Patienten verabreicht. Nach obiger Tabelle stellen Melperon und Pipamperon die Wirkstoffe dar, die unter den Antipsychotika am häufigsten an oder abgesetzt werden. Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon sowie Quetiapin werden mit mehr als 60% der Verschreibungstage der Patienten die das Medikament erhalten als Festmedikation Aufenthaltes gegeben.

Verordnungsverhalten Antidepressiva, aufgenommen wenn mehr als 5% der Patienten den Wirkstoff erhalten. Dadurch nicht berücksichtigt wurden Fluoxetin, Doxepin, Paroxetin, Amitriptylin, Trimipramin, Milnacipram, Opipramol, Nortriptylin, Bupropion, Trazodon und Agomelatin.

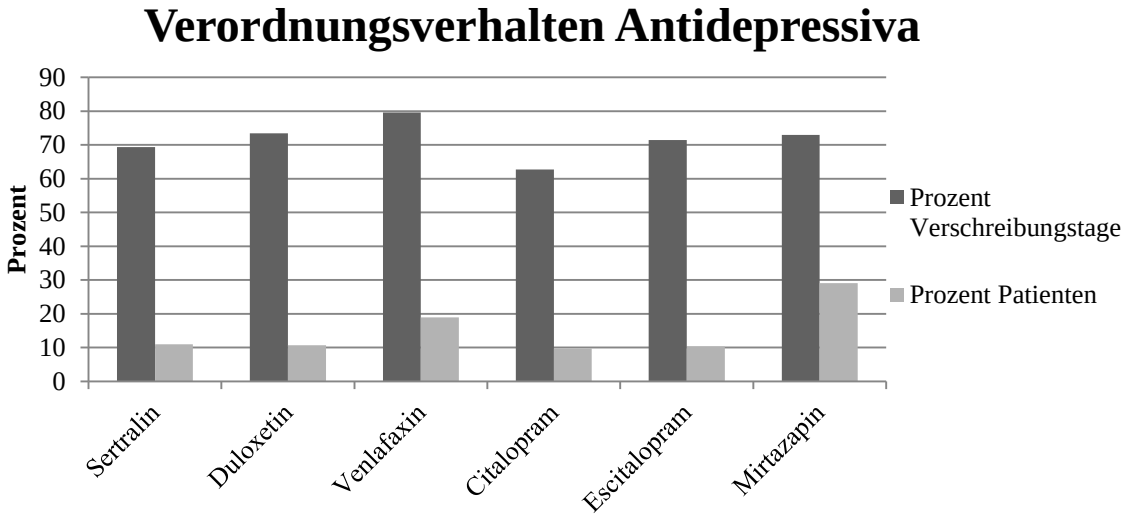


Abbildung 52 Verordnungsverhalten der Antidepressiva

Am häufigsten wird Mirtazapin verordnet (29% der Patienten), gefolgt von Venlafaxin (19% der Patienten). An den hohen Prozentzahlen der Verschreibungstage für die Patienten die das Medikament erhielten (stets über 62%), lässt sich erkennen, dass Antidepressiva vorwiegend als Festmedikation angesetzt werden und nicht so oft an – oder abgesetzt werden wie beispielsweise die Antipsychotika.

Die übrigen Wirkstoffklassen werden aufgenommen wenn mehr als 5% der Patienten diese Wirkstoffgruppe erhalten. Dadurch nicht berücksichtigt wurden Cephalosporine, Carbapeneme, Thyreostatika, Mucolytika, Glaukomarzneistoffe, inhalative Corticosteroide, inhalative Anticholinergika, alpha-1-Agonisten, Urologika, Arzneimittel gegen Osteoporose, alpha-Reduktaseinhibitoren, Antiestrogene, Antiandrogene, Sexualhormone, Muskelrelaxantien, Antimycotika, Suchtmedikamente, Virustatika, Astronautenkost, CPS, Magen-Darm-Medikamente, Kohlenhydratlösung, Immunsuppressiva, Vitamin-K-Antagonisten sowie andere antithrombotische Mittel.

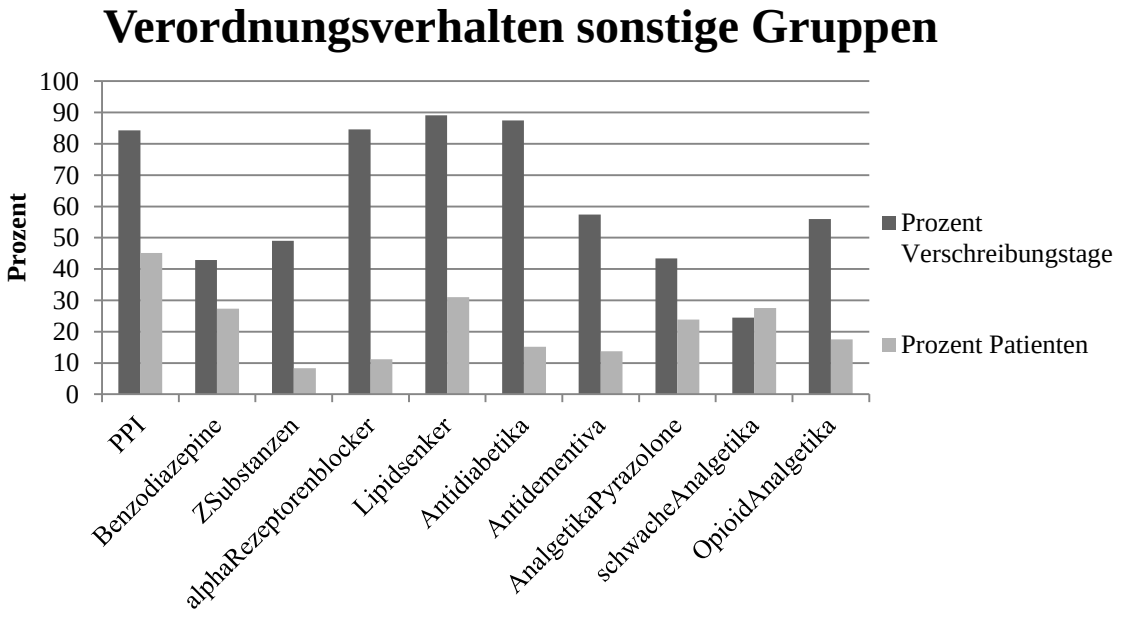


Abbildung 53 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 1

Die größte Gruppe unter den weiteren Gruppen machen die Protonenpumpeninhibitoren aus. 45% (157) der Patienten erhalten ein PPI in Dauertherapie. Ebenfalls in Dauertherapie wurden alpha-Rezeptorenblocker, Lipidsenker sowie Antidiabetika verordnet (über 80% Verschreibung an den Liegetagen für die Patienten die das Medikament erhalten). Weitaus höhere Absetzraten finden sich bei den schwachen Analgetika, den Opioid-Analgetika, sowie den Benzodiazepinen und Z-Substanzen (stets unter 56% Verschreibung an den Liegetagen für die Patienten die das Medikament erhalten). Auch Antidementiva mit 57,4% der Verschreibungstage für die Patienten die diese Wirkstoffgruppe erhielten, werden häufig nicht durchgängig verschrieben.

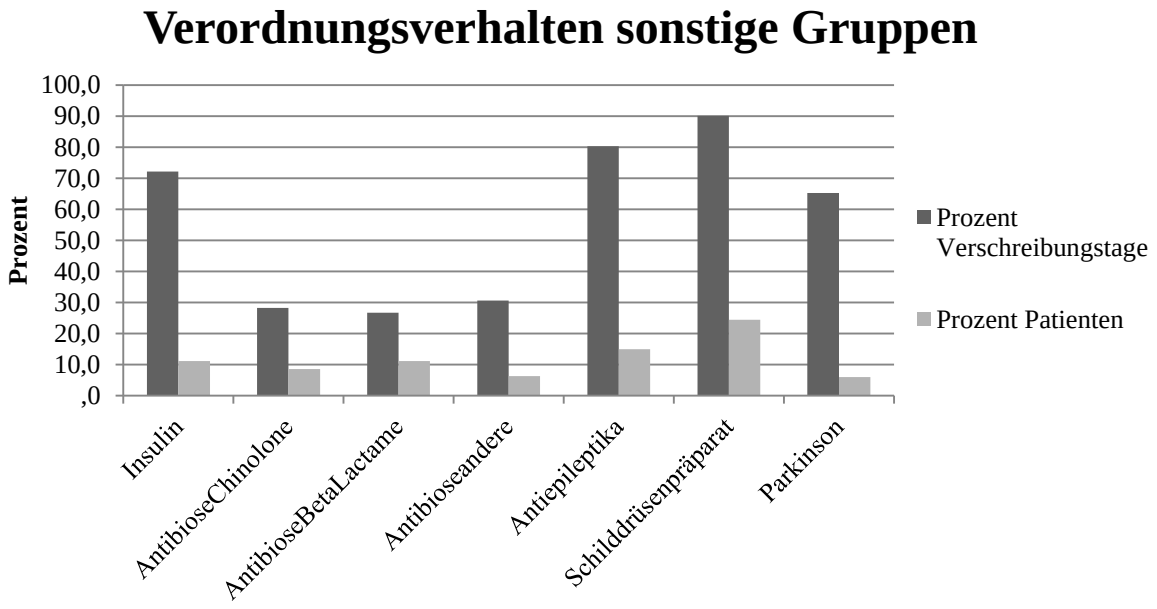


Abbildung 54 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 2

Erhält ein Patient ein Insulin, ein Antiepileptikum oder ein Schilddrüsenpräpart, so wird es nach obiger Auswertung an über 70% der Aufenthaltstage des Patienten verabreicht. Höhere Absetzquoten sind bei den Antibiotika zu finden.

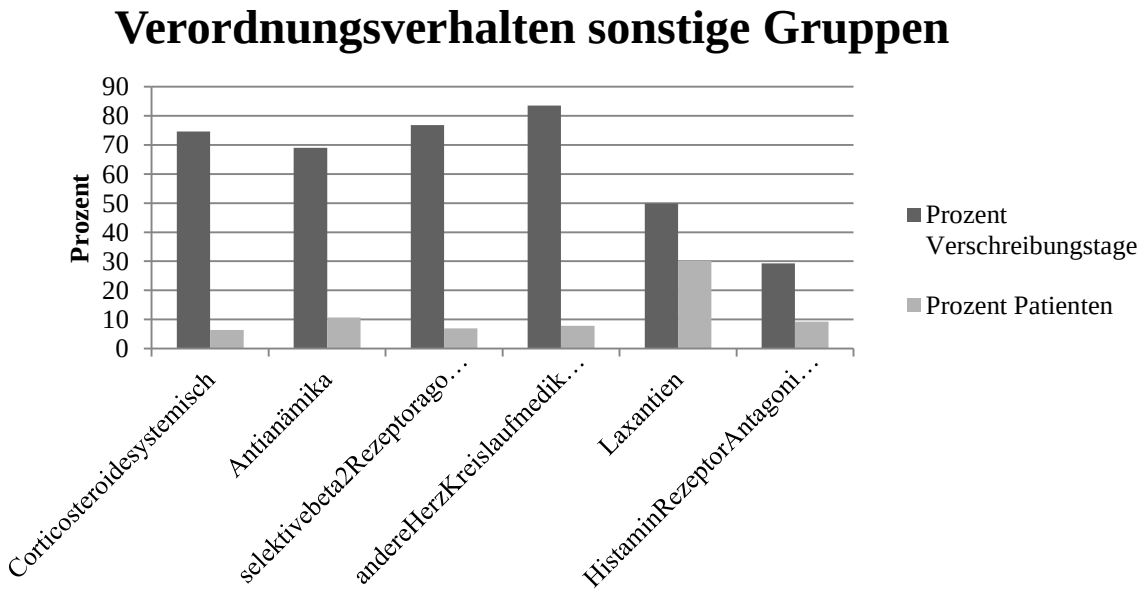


Abbildung 55 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 3

Hohe An – und Absetzraten finden sich unter den Laxantien, sowie den Antiallergika (unter 50% der Aufenthaltstage des Patienten verschrieben, der das Medikament einnimmt). Hingegen an über 60% der Verschreibungstage der Patienten, die das Medikament

einnehmen, wurden systemische Corticosteroide, Eisen-Präparate, inhalative beta-2 Agonisten sowie die anderen Herz-Kreislauf-Medikamente.

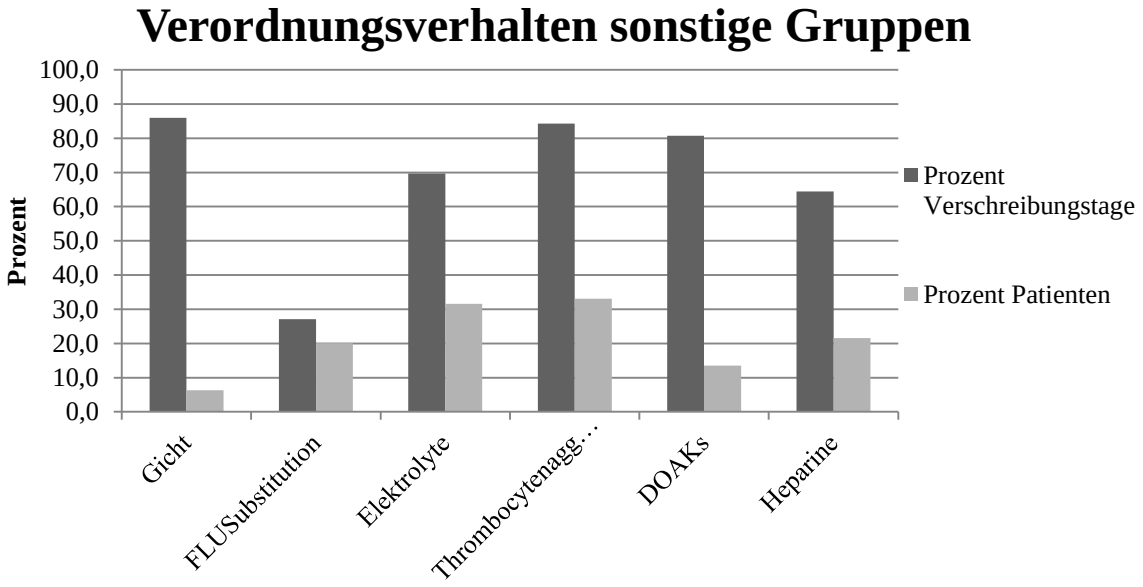


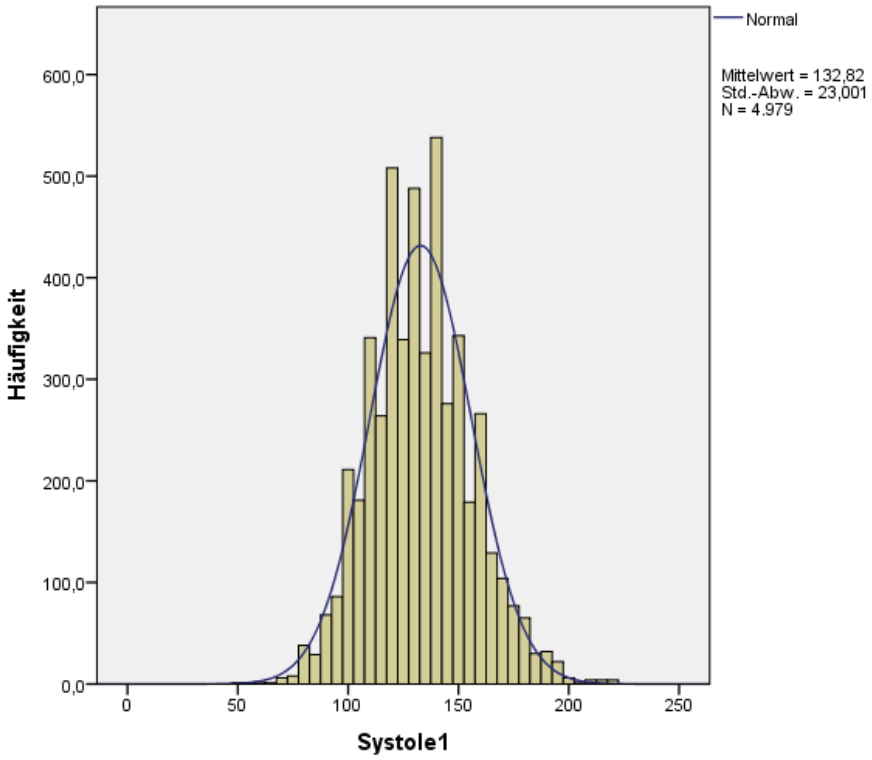
Abbildung 56 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 4

Elektrolyte (31,6% der Patienten), Flüssigkeitssubstitution (20,1% der Patienten), Thrombocytenaggregationshemmer (33% der Patienten), Laxantien (30,2% der Patienten), sowie Schilddrüsenpräparate (24,4% der Patienten) waren nach den Protonenpumpeninhibitoren die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffgruppen. Unter diesen Wirkstoffgruppen wurde mit lediglich 27,1% der Aufenthaltstage der Patienten, die eine Flüssigkeitssubstitution erhielten, diese Gruppe am häufigsten an- und abgesetzt.

5.4 Statistische Auswertung der gemessenen Blutdruckwerte

Blutdruck:

1. Gemessener systolischer Blutdruck



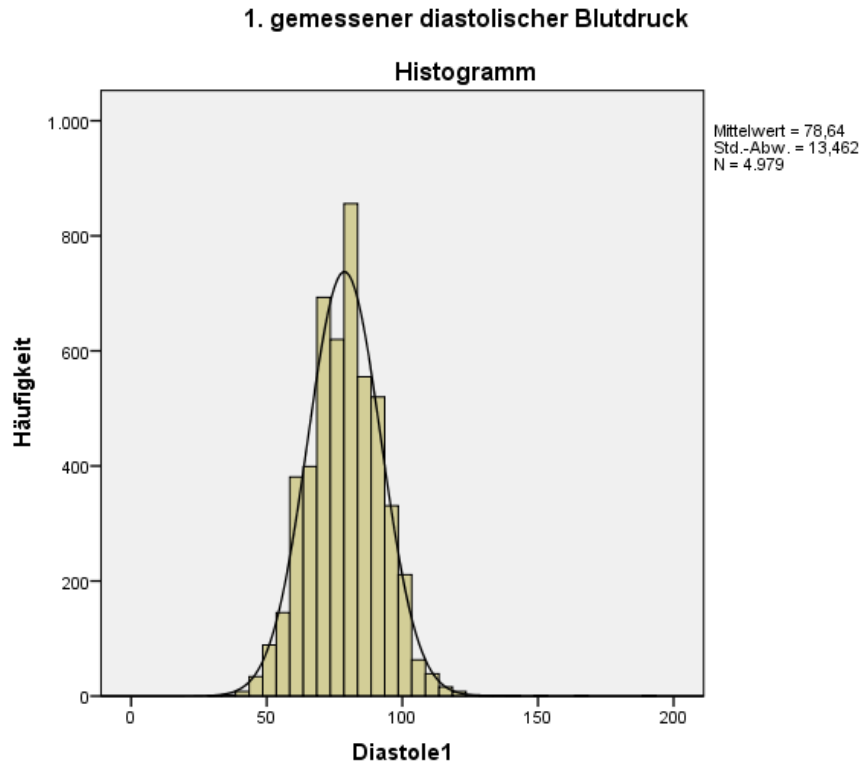
Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Systole1	,046	4977	,000	,996	4977	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 57 Verteilung des am Tag ersten gemessenen systolischen Blutdruckwertes

Weder der systolische noch der diastolische Blutdruck zeigt eine Normalverteilung. Der Mittelwert der Blutdruckwerke lag bei 132,83 ± 23mmHg. Insgesamt wurden 4979 systolische Blutdruckwerte erfasst.



Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Diastole1	,049	4979	,000	,989	4979	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 58 Verteilung des am Tag ersten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes

Korrespondierend wurden 4979 diastolische Blutdruckwerte erfasst, die im Mittel bei 78,64 ± 13,5 mmHg lagen.

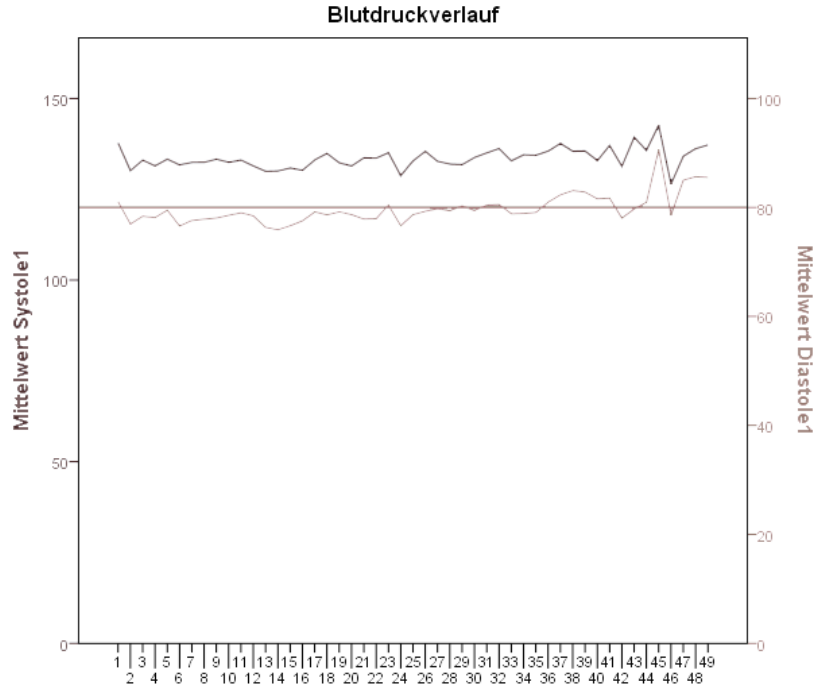
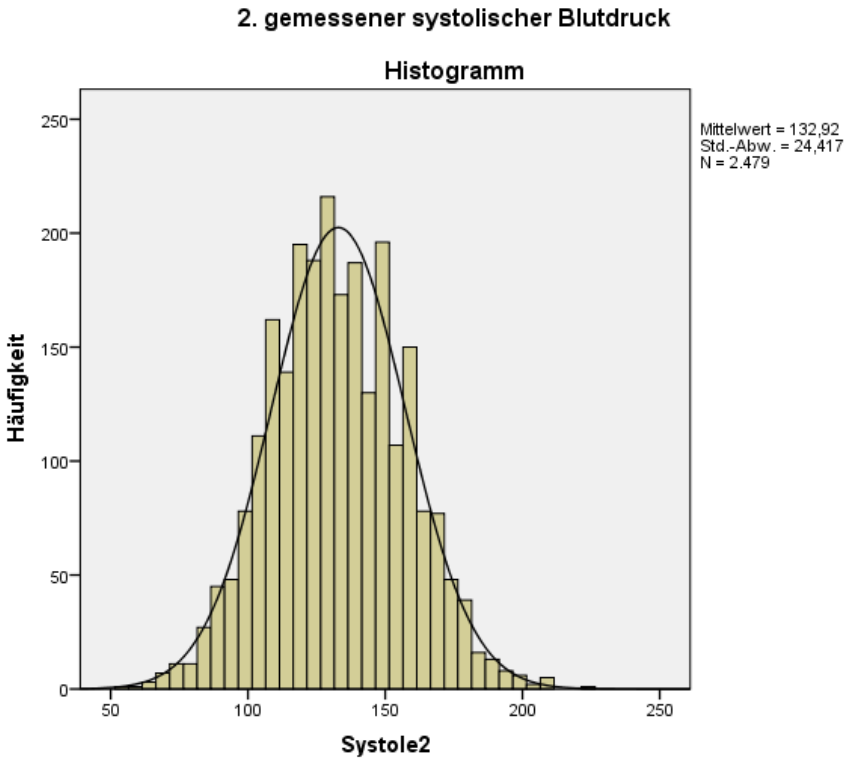


Abbildung 59 Blutdruckverlauf des am Tag ersten erfassten Blutdruckpaares

Es wurde 2479 mal der 2. Blutdruckwert an einem Tag bestimmt. Im Mittel lagen die Werte bei 132,9 ±24,4 mmHg.

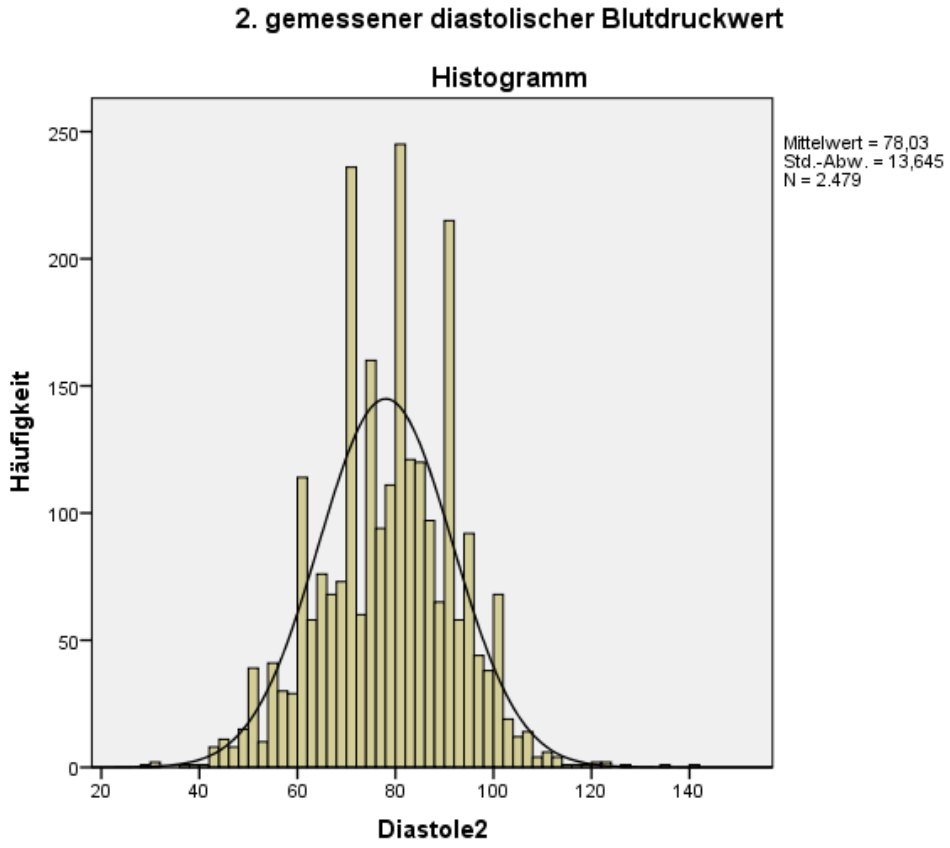


Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Systole2	,044	2479	,000	,998	2479	,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 60 Verteilung des am Tag zweiten gemessenen systolischen Blutdruckwertes



Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Diastole2	,054	2479	,000	,994	2479	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 61 Verteilung des am Tag zweiten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes

Korrespondierend dazu wurden 2479 diastolische Werte erfasst, deren Mittelwert bei 78,03 ±13,6 mmHg lag.

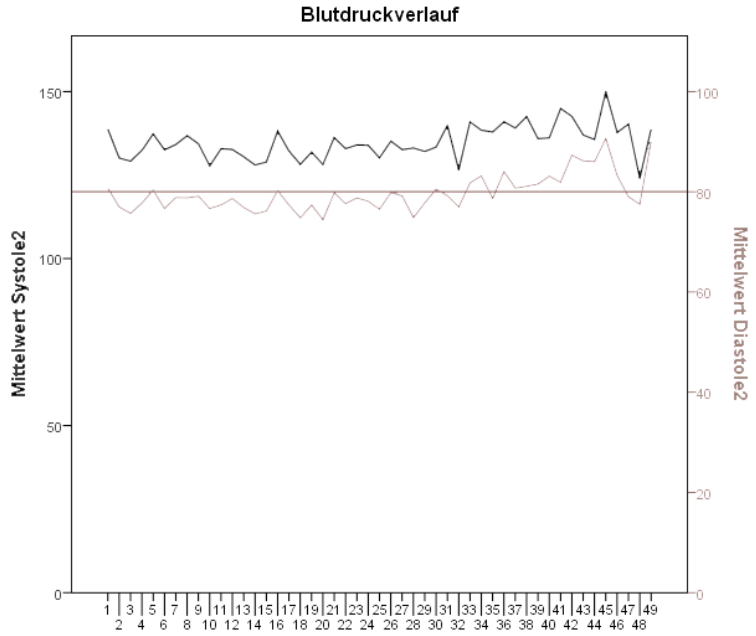
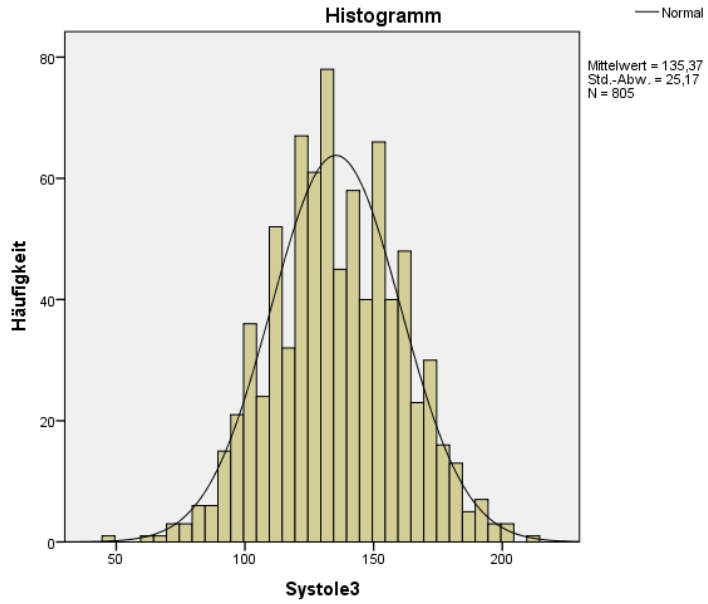


Abbildung 62 Blutdruckverlauf des am Tag zweiten erfassten Blutdruckpaares

Ein drittes Mal pro Tag wurde der Blutdruck noch an 805 Tagen gemessen. Dieser lag dann im Mittel bei 135,4 ± 25,2 mmHg.



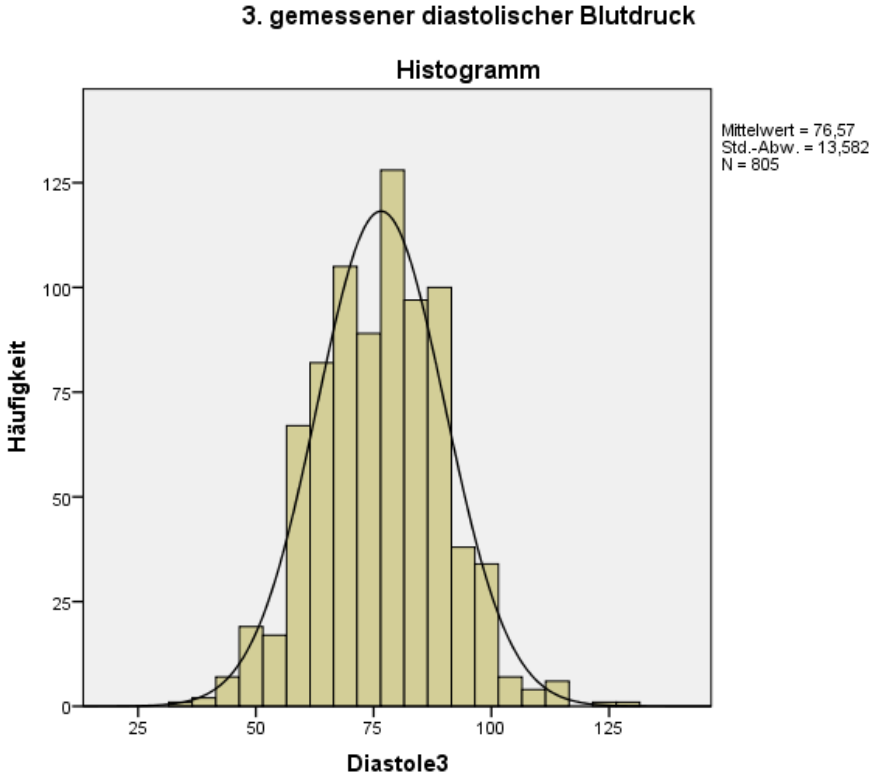
Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Systole1 ist eine Normalverteilung mit dem Mittelwert 133 und der Standardabweichung 23,000.	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	,000[a]	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Lilliefors korrigiert

Abbildung 63 Verteilung des am Tag dritten gemessenen systolischen Blutdruckwertes



Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Diastole3	,050	805	,000	,994	805	,003

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 64 Verteilung des am Tag dritten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes

Korrespondierend dazu lagen die 805 gemessenen diastolischen Werte im Mittel bei 76,57 ±13,6 mmHg.

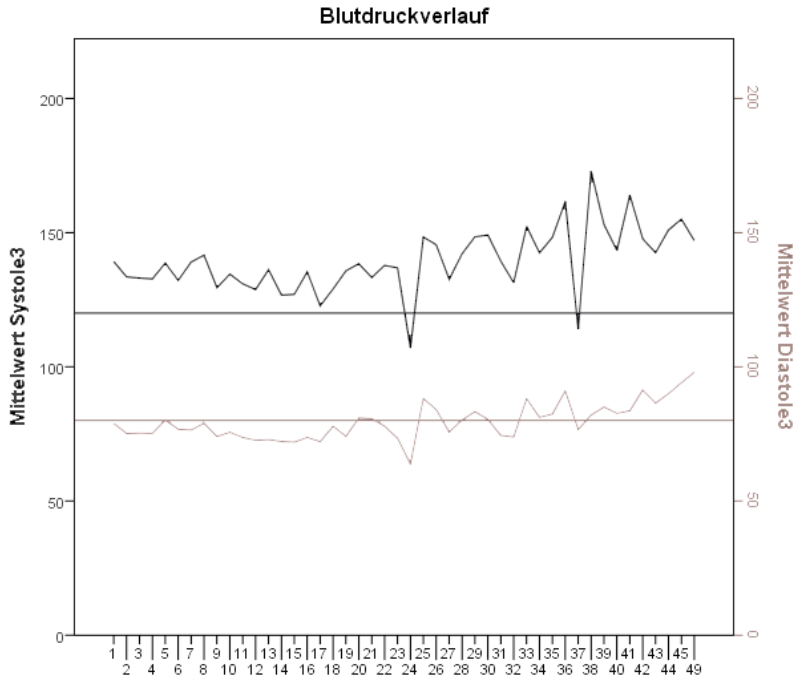


Abbildung 65 Blutdruckverlauf des am Tag dritten erfassten Blutdruckpaares

Insgesamt wurden 16.526 einzelne Blutdruckwerte erfasst. Bei 9133 Verschreibungstagen entspricht das 1,8 gemessenen Blutdruckwerten pro Tag pro Patient.

Die 651 angezeigten Hypotonien sagen aus, dass an 651 Tagen mindestens 1 Hypotonie auftrat. Es können an diesem Tag jedoch mehrere Hypotonien bei einem Patienten aufgetreten sein. Dies wird in der Variablen „Anzahl Hypotonien“ berücksichtigt.

bei Systole unter 100 und oder Diastole unter 60

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	4302	25,2	86,9	86,9
	ja	651	3,8	13,1	100,0
	Gesamt	4953	29,0	100,0	
Fehlend	System	12099	71,0		
Gesamt		17052	100,0		

Statistiken

		Systole1	Diastole1	Systole2	Diastole2	Systole3	Diastole3
N	Gültig	4979	4979	2479	2479	805	805
	Fehlend	12073	12073	14573	14573	16247	16247

Abbildung 66 Häufigkeit der Hypotonien

5.5 Validierung des Hypotonie-Risikoscores anhand der klinischen Anwendungsbeobachtung

Hier wurde für jeden Patienten, an jedem Tag an dem mindestens ein Blutdruckwert erfasst wurde, nach oben beschriebenen Score-Modell ein Risikoscore berechnet. Dadurch wird die Medikation, sowie die Patienteninformation tagesaktuell auf den Blutdruckwert bezogen.
Um den Score-Wert zwischen Tagen mit mindestens einer gemessenen Hypotonie und Tagen, an denen nie eine Hypotonie gemessen wurde zu vergleichen, wurde der t-Test verwendet.

Gruppenstatistiken

	bei Systole unter 100 und oder Diastole unter 60	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PatientenscoreTag	nein	4302	15,69	6,034	,092
	ja	651	17,38	6,000	,235

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
PatientenscoreTag	Varianzen sind gleich	2,615	,106	-6,642	4951	,000	-1,684	,254	-2,181	-1,187
	Varianzen sind nicht gleich			-6,669	861,105	,000	-1,684	,253	-2,180	-1,188

Abbildung 67 Validierung des Hypotonie – Risikoscores ; t-Test

Tage, an denen keine Hypotonie gemessen wurde, lagen bei einem mittleren Score von 15,69 ±6,034. Tage, an denen mindestens eine Hypotonie gemessen wurde, lagen bei einem mittleren Score von 17,38 ±6,0. Dieser Unterschied ist nach dem t-Test signifikant. Somit stellt ein höherer Scorewert ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypotonie dar.
Der kritische Schwellenwert wird bei einem Score-Wert von 17 festgelegt.

5.6 Ergebnisse aus dem gemischt linearen Modell

Mit Hilfe dieses Modelles soll das Risiko eine Hypotonie zu erleiden für einzelne Variablen berechnet werden. Der EXP (B) – Wert gibt an, um welchen Faktor sich das Risiko eine Hypotonie zu erleiden erhöht oder erniedrigt.
Zuerst werden die festen Koeffizienten aufgelistet, die nach dem gemischt linearen Modell das Risiko eine Hypotonie zu erleiden signifikant erhöhen.

Variable	p-Wert	EXP (B)	Folge
Alter	0,000	1,057 (1,035-1,080)	Jedes Lebensjahr erhöht sich das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,057 (bei einer Altersspanne von 47 -95)
Männliches Geschlecht	0,015	1,637 (1,099-2,440)	Bei Männern steigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,637 im Vergleich zu Frauen
Anzahl AM mit UAW Hypotonie	0,003	1,172 (1,054-1,303)	Mit jedem zusätzlich verschriebenen AM mit UAW Hypotonie steigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,172
Anzahl Diagnosen	0,000	1,180 (1,097-1,270)	Mit jeder zusätzlichen Diagnose steigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,18.
Niereninsuffizienz	0,012	1,720 (1,124-2,632)	Das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,72 im Vergleich zu Patienten mit GFR>30ml/min
Demenz	0,002	1,934 (1,272-2,939)	Demente Patienten besitzen eine um den Faktor 1,934 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als nicht-demente Patienten
Delir	0,007	3,148 (1,373-7,220)	Delirante Patienten besitzen eine um den Faktor 3,148 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als nicht-delirante Patienten
Funktionelle Darmstörung	0,033	1,606 (1,038-2,485)	Patienten mit einer funktionellen Darmstörung besitzen eine um den Faktor 1,606 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als Patienten ohne diese Diagnose
Cardiale Funktionsstörung	0,032	1,556 (1,038-2,334)	Das Vorliegen einer cardialen Funktionsstörung erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,556 im Vergleich zu Patienten, die keine cardiale Funktionsstörung aufweisen.
Bakterielle Infektion	0,000	2,334 (1,630-3,341)	Das Vorliegen einer bakteriellen Infektion erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 2,334 im Vergleich zu Patienten die keine bakterielle Infektion aufweisen.
Elektrolyt-verschiebung	0,000	2,084 (1,404-3,094)	Das Vorliegen einer Elektrolytverschiebung erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 2,084 im Vergleich zu Patienten deren Elektrolyte normwertig sind

Tabelle 48 Quantifizierung des Risikos eine Hypotonie zu erleiden nach dem gemischt linearen Modell. Klammern: 95%-Konfidenzintervall

In Tabelle 49 werden die festen Koeffizienten aufgelistet, die nach dem gemischt linearen Modell das Risiko eine Hypotonie zu erleiden signifikant erniedrigen.

Variable	p-Wert	EXP (B)	Folge
Aufenthaltsdauer	0,000	0,972 (0,958-0,987)	Mit jedem zusätzlichen Aufenthaltstag sinkt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 0,028
Ausreichende Ernährung	0,011	0,544 (0,340-0,870)	Ausreichende Ernährung erniedrigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 0,456 im Vergleich zu Patienten, die sich mangelhaft ernähren
Depression	0,002	0,493 (0,323-0,769)	Depressive Patienten besitzen eine um den Faktor 0,507 niedrigeres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als nicht-Depressive
Hypertonie	0,000	0,412 (0,253-0,669)	Patienten die an einer Hypertonie leiden, besitzen eine um den Faktor 0,588 niedrigeres Risiko eine Hypotonie zu erleiden, im Vergleich zu Patienten deren Blutdruck normoton ist.

Tabelle 49 Quantifzierung des Risikos eine Hypotonie zu erleiden nach dem gemischt linearen Modell – protektive Faktoren

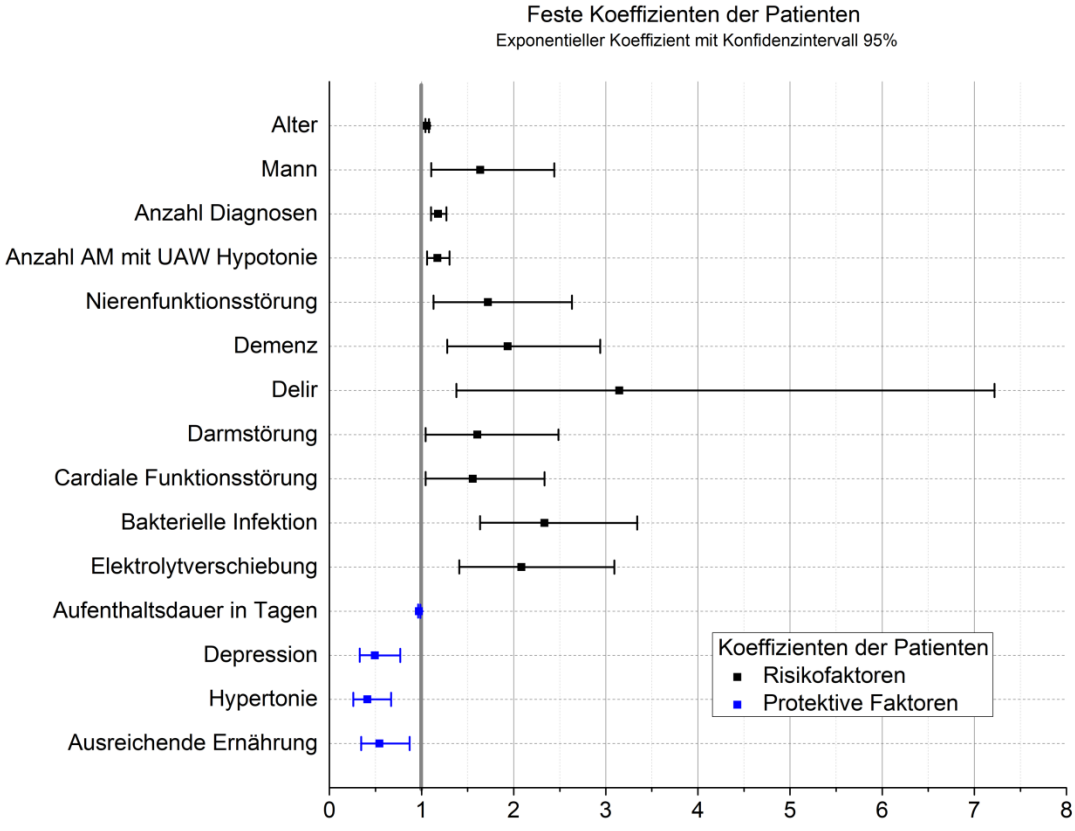


Abbildung 68 Forest-Plot der signifikanten festen Koeffizienten der Patienten.

Nach dem gemischt linearen Modell feste Variablen ohne Signifikanz:

Variable	p-Wert	Variable	p-Wert
Anzahl Antihypertonika	0,839	Parkinson	0,109
Anzahl CYP-INH	0,541	Arterienerkrankung	0,228
Anzahl PIW	0,810	Venenerkrankung	0,099
Anzahl Genussmittel	0,901	Virale Infektion	0,068
Anzahl WS ohne Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung	0,259	Pulmonale Erkrankung	0,731
Leberfunktionsstörung	0,806	Stoffwechselerkrankung	0,061
Anzahl WS ohne Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung	0,064	Lebererkrankung	0,133
Art Genussmittel	Keines: 0,064 Zigaretten: 0,460 Alkohol: 0,066	Renale Erkrankung	0,066
Trinkverhalten	Ausreichend. 0,187 Übermäßig: 0,199	Erkrankung der Knochen und Gelenke	0,152
Compliance	0,242	Erkrankung Gehirn	0,306
Alzheimer	0,103	Erkrankung Knochenmark	0,107
Shizophrenie	0,662	z.N. Apoplex	0,461
Organische Halluzinose	0,770	Schmerz	0,537
Wanhafte Störung	0,137	Tumorerkrankung	0,175
Panikstörung	0,252	Störung des Blutbildenden Systems	0,050
Affektive Störung	0,289	Ödeme	0,353
Suchtanamnese	0,496		

Tabelle 50 nicht signifikante Variablen nach dem gemischt linearen Modell

Folgende zeitabhängige Variablen beeinflussen nach dem gemischt linearen Modell das Risiko einer Hypotonie signifikant.

Variable	p-Wert	Variable	p-Wert
Thrombocytenaggregationshemmer	0,002	Lipid-Cholesterinsenker	0,045
Heparine	0,047	Opioid-Analgetika	0,026
Ramipril	0,016	Risperidon	0,000
Torasemid	0,017	Elektrolyte	0,016
PPI	0,010	Chinolon-Antibiotika	0,042
Pipamperon	0,000	Elektrolytstörungen	0,002

Tabelle 51 signifikante zeitabhängige Variablen nach dem gemischt linearen Modell

Nicht signifikante zeitabhängige Variablen

Variable	p-Wert	Variable	p-Wert
Marcumar	0,102	z-Substanzen	0,095
DOAK	0,472	Alpha-Rezeptorenblocker	0,480
Andere Antithrombotische Mittel	0,328	Antidiabetika	0,189
Enalapril	0,338	Antidementiva	0,067
Bisoprolol	0,721	Metamizol	0,257
Propranolol	0,602	Schwache Analgetika	0,320
Amlodipin	0,476	Insuline	0,444
Nitrendipin	0,379	Beta-Lactam-Antibiotika	0,170
Valsartan	0,428	Cephalosporine	0,258
Irbesartan	0,641	Carbapeneme	0,675
Candesartan	0,218	Andere Antibiotika	0,621
Spironolacton	0,668	Antiepileptika	0,549
Furosemid	0,116	Schilddrüsenpräparate (L-Thyroxin)	0,086
HCT	0,313	Antianämika (Eisen)	0,095
Clonidin	0,902	Systemische Corticosteroide	0,708
Sertralin	0,408	Mucolytika	0,782
Lithium	0,489	Inhalative Anticholinergika	0,277
Olanzapin	0,211	Selektive inhalative beta2-Agonisten	0,626
Melperon	0,560	Alpha1-Agonisten	0,883
Clozapin	0,506	Urologika	0,322
Quetiapin	0,337	Andere Herzkreislauf-Medikamente	0,282
Duloxetin	0,379	Laxantien	0,434
Venlafaxin	0,626	Antihistaminika	0,361
Citalopram	0,226	CPS	0,539
Escitalopram	0,916	Magen-Darm-Medikamente	0,674
Amitriptylin	0,849	Störungen im roten Blubild	0,053
Mirtazapin	0,120	CRP	0,071
Opipramol	0,397	QuickWert	0,274
Buproprion	0,831	Leberenzyme	0,408
Trazodon	0,476	GFR	0,799
Agomelatin/Melatonin	0,519		

Tabelle 52 nicht signifikante zeitabhängige Variablen nach dem gemischt linearen Modell

Bezieht man nun die zufällige Variable „PatientenscoreTag“ auf die zufällige Variable „Hypotonieauftreten ja nein“ an diesem Tag, so besitzt der Risikoscore nach dem gemischt linearen Modell einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden.

Zufälliger Effekt

Zufälliger Effekt Kovarianz	Schätzer	Standard Fehler	Z	Sig.	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Var(Konstanter Term)	1,765	,296	5,971	,000	1,271	2,451
Var(PatientenscoreTag)	,002	,001	2,510	,012	,001	,005

Kovarianzstruktur: Varianzkomponenten
Subjektspezifikation: id

Abbildung 69 Signifikanz des täglichen Risikoscores auf das Auftreten einer Hypotonie

5.7 AMBEW- ein internetbasiertes Computerprogramm zur Arzneimittel- und Risikobewertung

Um eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung des Patienten vorzunehmen werden in AMBEW die in der Arbeitsgruppe Haen entwickelten Risikoscores hinterlegt. So findet sich der Verwirrtheitsscore nach Fay et al.[36], sowie der in Kapitel 5.2 beschriebene Hypotonie-Risikoscore unter den Wirkstoffeigenschaften in AMBEW wieder. So kann die hinterlegte Datenbank auf klinische Parameter ausgedehnt werden.

Der abschließende Befund wird nach dem, in der klinischen Praxis bereits verbreitetem SOAP Schema[383] gegliedert.

Befundgliederung nach dem SOAP-Schema

Subjektiv S

- Kurzbeschreibung Patient
- Haupt-Nebendiagnosen
- Alter, Geschlecht
- UAW, unklare Symptome
- Warum soll Bewertung durchgeführt werden?

Objektiv O

- Medikation mit Dosierung und Indikation
- Laborwerte
- Vitalparameter
- Therapieziel
- AM ohne IND? IND ohne AM?; Doppelverordnung?; ungeeignete Dosierung?

Assessment A

- Befunderstellung durch humanen Befunder
- KI, IA, ABP's aufklären
- Wirkstoffkonzentrationsbestimmung
- CYP-Interaktionsliste
- Klärung warum welche Probleme auftreten
- individueller Bezug zum Patient

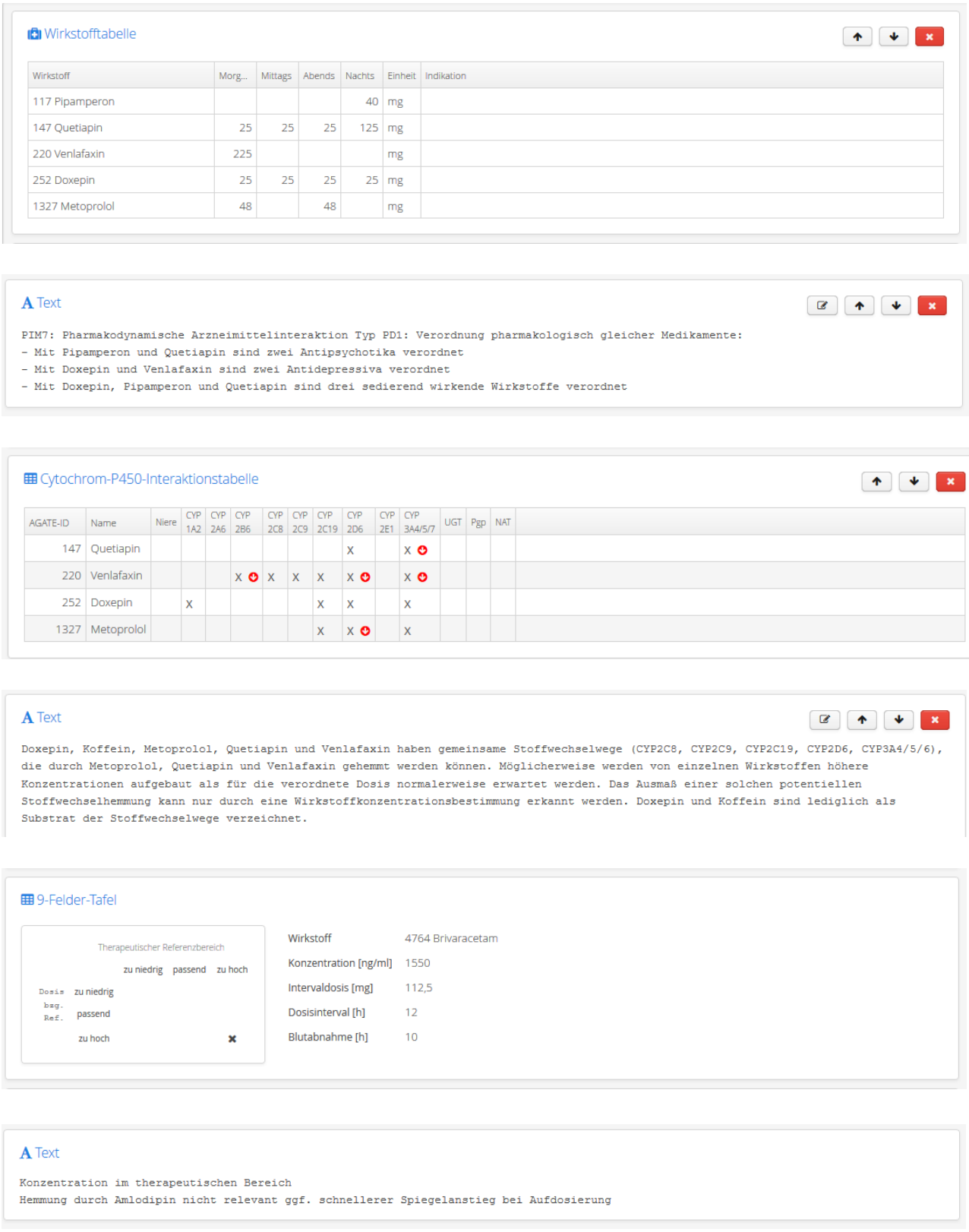
Plan P

- Vorschlag, ausgelegt auf kontinuierliche Betreuung
- Hinweis auf Monitoring Parameter und Kontrollen

Abbildung 70 das SOAP-Schema zur Befunderstellung

Der Nutzer erhält somit ein klar gegliedertes, standardisiertes Abschlussformular, das jedoch durch mobile Tabellen –und Textbausteine patientenindividuell gestaltet werden kann

Beispielbefund



Wirkstofftabelle

Wirkstoff	Morg...	Mittags	Abends	Nachts	Einheit	Indikation
117 Pipamperon				40	mg	
147 Quetiapin	25	25	25	125	mg	
220 Venlafaxin	225				mg	
252 Doxepin	25	25	25	25	mg	
1327 Metoprolol	48		48		mg	

Text

PIM7: Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktion Typ PD1: Verordnung pharmakologisch gleicher Medikamente:
- Mit Pipamperon und Quetiapin sind zwei Antipsychotika verordnet
- Mit Doxepin und Venlafaxin sind zwei Antidepressiva verordnet
- Mit Doxepin, Pipamperon und Quetiapin sind drei sedierend wirkende Wirkstoffe verordnet

Cytochrom-P450-Interaktionstabelle

AGATE-ID	Name	Niere	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5/7	UGT	Pgp	NAT
147	Quetiapin								X		X ↓			
220	Venlafaxin				X ↓	X	X	X	X ↓		X ↓			
252	Doxepin		X					X	X		X			
1327	Metoprolol							X	X ↓		X			

Text

Doxepin, Koffein, Metoprolol, Quetiapin und Venlafaxin haben gemeinsame Stoffwechselwege (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5/6), die durch Metoprolol, Quetiapin und Venlafaxin gehemmt werden können. Möglicherweise werden von einzelnen Wirkstoffen höhere Konzentrationen aufgebaut als für die verordnete Dosis normalerweise erwartet werden. Das Ausmaß einer solchen potentiellen Stoffwechselhemmung kann nur durch eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung erkannt werden. Doxepin und Koffein sind lediglich als Substrat der Stoffwechselwege verzeichnet.

9-Felder-Tafel

Wirkstoff	4764 Brivaracetam
Konzentration [ng/ml]	1550
Intervaldosis [mg]	112,5
Dosisinterval [h]	12
Blutabnahme [h]	10

Text

Konzentration im therapeutischen Bereich
Hemmung durch Amlodipin nicht relevant ggf. schnellerer Spiegelanstieg bei Aufdosierung

Abbildung 71: Beispielbefund

In dem Befund findet zunächst eine Übersicht aller verabreichten Medikamente, einschließlich des Dosierschemas, sowie der Indikation für die codierten Diagnosen. Hier kann somit die Medikation bereits auf folgende Punkte überprüft werden:

- Doppelmedikation
- Verschreibungskaskaden
- Richtige Dosierung
- Richtige Applikation der Arzneiform (z.B. Teilbarkeit)
- Richter Einnahmezeitpunkt
- Indikation ohne Arzneimittel
- Arzneimittel ohne Indikation

Die Ergebnisse aus diesen Punkten können dann in einem Freitextfeld zusammengefasst werden.
Automatisch wird eine Stoffwechselwege Tabelle erstellt, die bei Bedarf in den Befund eingefügt werden kann. Hier werden pharmakokinetische Interaktionen auf einen Blick sichtbar. Die Tabelle kann auch hier in einem darunter stehenden Freitextfeld interpretiert und für den Nutzer ausgewertet werden. Hier ist die enge Verknüfpung zur PSIAC – Datenbank möglich.
Liegen Blutspiegel des Patienten vor, so kann eine 9 Felder Tafel automatisch eingefügt werden, die anzeigt ob der gemessene Plasmaspiegel des Patienten im dosisbezogenen und therapeutischen Referenzbereich liegt. Hier ist die Verknüpfung zur KONBEST-Datenbank gegeben. Auch diese Tabelle kann in einem folgenden Freitextfeld ausgewertet werden, Empfehlungen und Bewertungen können hier frei formuliert abgegeben werden. Auch kann in einem solchen Freitextfeld genauer auf patientenindividuelle Faktoren eingegangen werden, wie beispielsweise Laborwerte, Nierenfunktion oder aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder arzneimittelbezogene Probleme. Es können Lösungsvorschläge und Handlungsempfehlungen an den Nutzer gegeben werden. Auch wenn jeder Block frei positioniert werden kann, bleibt ein einheitlicher Aufbau und eine klare Sturktur durch die festen Bausteine gegeben. Somit wird ein übersichtlicher, klar gegliederter und prägnanter Befund dem Nutzer per pdf übergeben.

6 Diskussion

Sucht man in der Literatur nach dem Auftreten einer Hypotonie bei geriatrischen Patienten, so ist die Studienlage dürftig. Zum einen sind viele Literaturquellen älter als 2010, sodass das aktuelle Verordnungsverhalten nicht abgebildet wird. Denn seit 2010 sind viele Arzneimittel mit neuartigem Wirkprinzip auf dem Markt erschienen, wie beispielsweise die DOAKs oder das Antidepressivum Milnacipran. Auch ist nach ausführlicher Literaturrecherche keine validierte Beschreibung von Risikofaktoren, die für geriatrische Patienten eine Hypotonie begünstigen können, zu finden. Hier wird oftmals eine Hypotonie für spezielle Patientengruppen untersucht, die an einer spezifischen Erkrankung leiden, wie z.B. eine Hirnschädigung nach Trauma, oder die sich einer speziellen Behandlung unterziehen wie z.B. einer Dialyse oder einer Operation.

Eine weitere Schwierigkeit in der Interpretation vieler Quellen ist die Angabe von UAW wie Schwindel, Müdigkeit, Stürze, Synkopen oder Sehstörungen, ohne klaren Bezug zu einer tatsächlich gemessenen Hypotonie. Diese Symptome können zwar Hinweise auf Pathomechanismen in der Blutdruckregulation zulassen, jedoch kann hier kein kausaler Zusammenhang mit einer Hypotonie gefunden werden.

Auch bei der Interpretation der bisher dokumentierten Prävalenzzahlen sind insbesondere 3 Faktoren zu berücksichtigen. Zum einen spielt das „Underreporting[384]“ eine wesentliche Rolle, da viele Hypotonien nicht berichtet werden, sei es auf Grund dessen, dass sie schlichtweg nicht erkannt,[384] oder nicht dokumentiert werden. Zum anderen sind die Prävalenzzahlen immer abhängig von der genauen Definition des Zielparameters. So fanden beispielsweise McDonald et al., an 297 Patienten über 65 Jahren eine Orthostase Prävalenz von 81% nach der Definition der deutschen Hochdruckliga, diese sank nach der strengeren Definition der American Academy of Neurology auf 25%.[385] Zuletzt sind die Ergebnisse anderer Studien nicht immer auf das eigene Patientenkollektiv übertragbar.

Um diese Nachteile zu umgehen wurden Risikofaktoren für eine Hypotonie in Form eines Risikoscores zusammengestellt und dieser durch eine eigene Anwendungsbeobachtung validiert.

6.1 Stärken und Schwächen des Hypotonie Risikoscores

Eine Stärke des Risikoscores ist der einfache Aufbau und die dadurch gewährleistete praktische klinische Durchführbarkeit. Zudem sind alle für den Score notwendigen Daten objektivierbar und einfach durch die Patientenakte zugänglich. Die ausgewählten Risikofaktoren sind so gewählt, dass sie möglichst wenig von den Untersuchungsbedingungen abhängen und auf andere Zentren übertragbar sind. Auch wurde durch die Validierung mit Hilfe der Anwendungsbeobachtung bewiesen, dass der Score für das untersuchte Patientenkollektiv anwendbar ist.

Die Zweiteilung des Scores in einen Wirkstoffteil und einen Patiententeil berücksichtigt sowohl pharmakokinetische, als auch pharmakodynamische Aspekte. Der Risikoscore für die einzelnen Wirkstoffe besitzt den Vorteil, dass er sowohl das mechanistisch erklärbare Risiko, das bekannte Risiko aus dem aktuellen Stand der Literatur, sowie falls beides nicht bekannt ist, Fallberichte beinhaltet und den Angriff an Rezeptoren quantifiziert. Die patientenindividuellen Faktoren wurden ausgewählt, da diese die Individualität des Patienten ausreichend widerspiegeln und durch Einsicht in die Patientenakte bekannt sind.

Eine Schwäche des Risikoscores ist, dass er bisher nur an geriatrischen Patienten validiert wurde, sodass die Ergebnisse nur auf das Patientenkollektiv übertragbar sind. Jedoch spielt eine Hypotonie bei diesem Kollektiv eine zentrale Rolle, siehe Kapitel 2.5.

6.1.1 Diskussion der Literaturrecherche

Obwohl darauf geachtet wurde, dass die Veröffentlichungen aktuell waren, mussten vorallem zu älteren Wirkstoffen auch ältere Veröffentlichungen herangezogen werden. Vorallem bei älteren Antihypertonika (wie z.B. bei den β-Blockern) waren neuere pharmakokinetische Untersuchungen nur schwer verfügbar. Auch bei den Radioligandverdrängungsstudien musste auf Literatur aus den 80ger und 90ger Jahren zurückgegriffen werden, da die Literatur ab dem Jahre 2000 nicht ausreichend war um zuverlässig und ausreichend Rezeptorbesetzungen zu berechnen. Auch musste vorallem bei den Radioligandverdrängungsstudien teilweise auf Tierversuche zurückgegriffen werden, da hier keine Versuche an humanem Gewebe durchgeführt wurden. Auch wenn darauf geachtet wurde, dass die Versuchsbedingungen den in-vivo Bedingungen nahe kommen, ist so die Vergleichbarkeit zwischen den theoretischen Berechnungen und den physiologischen Gegebenheiten nicht immer gegeben.

Diskussion Literaturrecherche der maximalen Plasmakonzentrationen

Es wurde die maximale Plasmakonzentration nach oraler Tabletteneinnahme einer definierten Dosierung in der Literatur gesucht. Aus diesen Angaben wurde dann über die Formel 5 die resultierende prozentuale Rezeptorbesetzung berechnet. Um die Werte, auf denen diese Berechnungen basieren zu validieren und ihre Verlässlichkeit zu überprüfen, wurde folgende Methode gewählt:

Zunächst wurde die c_{max} mit ihrer maximalen und minimalen Spanne und die dazugehörige Dosierung in der Literatur gesucht. Die c_{max}-Werte und Dosierungen aus der Literatur mit ihren minimalen und maximalen Werten, wurden mit den therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereichen verglichen. Die therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereiche wurden aus der Konsensusleitlinie für Therapeutisches Drug Monitoring 2017 von Hiemke et al.[386] entnommen. Für jeden in Kapitel 5.1.1 beschriebenen Wirkstoff wurde die Spanne des therapeutischen Referenzbereiches mit der Spanne der maximalen Plasmakonzentrationen der Primärliteratur verglichen. Ebenso wurde für diese Wirkstoffe über die in der Primärliteratur eingesetze Dosierung der dosisbezogene Referenzbereich berechnet und verglichen.

Wirkstoff	cmax Lit min	cmax Lit max	min therap Ref	max therap Ref	min dosis Ref	max dosis Ref	Einheit
Amitriptylin 75mg	57,1	135,5	80	200	34,5	62,3	ng/ml
Bupropion 150mg	177,9	190,6	10	100	18	40,5	ng/ml
Citalopram 40mg	53,5	94,7	50	110	42,8	78,4	ng/ml
Escitalopram 20mg	16,7	24,8	15	80	11,8	30,2	ng/ml
Clomipramin 200mg	86	264	230	450	48	192	ng/ml
Doxepin 150mg	13,9	32,9	50	150	27	91,5	ng/ml
Fluoxetin 20-60mg	25	473	120	500	27	535,8	ng/ml
Imipramin 100mg	11,2	178,6	175	300	250	490	ng/ml
Trimipramin 75-150mg	11	241	150	300	32,3	118,5	ng/ml
Mirtazapin 45mg	8	40	30	80	81,9	154,35	ng/ml
Fluvoxamin 100mg	28,97	160,1	60	230	170	290	ng/ml
Paroxetin 40mg	93,9	149,1	20	65	14,8	33,2	ng/ml
Sertralin 50mg	13,08	18,64	10	150	13	29	ng/ml
Risperidon 2,8-7,4mg	17,2	46	20	60	0,9	5,9	ng/ml
Olanzapin 7,5-30mg	23,37	104,89	20	80	8,9	75	ng/ml
Clozapin 100-700mg	78,1	86	350	600	430	1113	ng/ml
Haloperidol 4,5-60mg	6,6	22,8	1	10	2,7	60,6	ng/ml

Abbildung 72: Vergleich der c_{max} Werte mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Melperon 25-100mg	80,82	193,98	30	100	3,5	210	ng/ml
Quetiapin 200mg	383,63	937	100	500	62	156	ng/ml
Ziprasidon 40-120mg	48,35	209,7	50	200	45,6	243,6	ng/ml
Aripiprazol 5-30mg	19,3	264,7	100	350	40,75	458,7	ng/ml
Promethazin 25mg	8,7	17,7	2	18	10	31,8	ng/ml
Duloxetin	40	160	30	120			ng/ml
Pipamperon 120mg	123,67	488,67	100	400	84	162	ng/ml
Agomelatin 25mg	0,2	5,8	7	300	38	101	ng/ml
Pramipexol 0,375-4,5mg	0,39	5,44	0,4	7,2	0,47	7,33	ng/ml

Abbildung 72: Vergleich der cmax Werte mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Aus obenstehender Abbildung geht somit hervor, dass die Methode der Literaturrecherche valide ist, da die Werte der maximalen Plasmakonzentration aus der Literatur mit den therapeutischen und dosisbezogenen Referenzwerten der Leitlinie größtenteils übereinstimmen. Eine Abweichung von ± 30% vom dosisbezogenen Referenzbereich soll zudem immer noch auf klinische Relevanz geprüft werden, da bei Wirkstoffen mit kurzer Halbwertszeit oder bei Gabe der Dosis als Einmaltagesgabe die durchschnittliche Plasmakonzentration überschätzt werden kann.[62] Daher kann diese Methode der c_{max} Suche auch für solche Wirkstoffe angewendet werden, für die bis dato noch keine therapeutischen oder dosisbezogenen Referenzbereiche beschrieben sind.

6.1.2 Diskussion des Scorepunktes „der Wirkmechanismus lässt eine Blutdrucksenkung vermuten“

Der Blutdruck wird, wie bereits beschrieben, reguliert durch ein komplexes Konstrukt aus verschiedenen Rezeptorsystemen und Neurotransmittersystemen, die nach Aktivierung oder Inhibition eine Reihe von Folgereaktionen bedingen. Erhält der Patient nun ein Arzneimittel, so kann dieses in diese Regulation eingreifen, und zwar gleich an mehreren Stellen. Denn ein Wirkstoff und wird er auch als sehr selektiv für einen bestimmen Rezeptor beschrieben, kann dosisabhängig auch an weitere Rezeptoren binden, die ebenfalls einen Effekt auf den Blutdruck hervorrufen können. Insbesondere stellen Antidepressiva sowie Neuroleptika dirty drugs dar, die wie in Tabelle 27 gezeigt an mehreren Rezeptoren der Blutdruckregulation als Agonisten oder Antagonisten angreifen können. Auch gibt es Wirkstoffe für deren Eingriff in die blutdruckregulierenden Rezeptorsysteme bisher nur wenige Untersuchungen vorliegen, die jedoch in Pharmakovigilanzstudien ein blutdrucksenkendes Potential zeigten. Hier kann als Beispiel die Wirkstoffklasse der Statine genannt werden.

Durch eine solche Pharmakovigilanzstudie, in Form von 5,9 Millionen UAW Berichten (FAERS), die zwischen 2004 und 2015 bei der FDA eingegangen sind, zeigten You et al.[119] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Simvastatin und Atorvastatin und einer Blutdrucksenkung.[119] Ein möglicher Mechanismus hierfür könnte in einer Interaktion mit dem NO-System gefunden werden. So wurde im Tierversuch an bovinen aortalen Endothelzellen für Pravastatin und Simvastatin eine Relaxation der glatten Muskulatur durch eine Stimulation der eNOS beschrieben.[120] Simvastatin scheint nur 25-30% der Wirkung im Vergleich zum Pravastatin zu zeigen, da Simvastatin mit der eNOS lediglich als offener Lactonring interagieren kann[120] und nur 5% des zirkulierenden Simvastatin als

offener Lactonring vorliegen.[120] Diese Untersuchungen können unter dem Scorepunkt „der Wirkmechanismus lässt eine Blutdrucksenkung vermuten“ mit einfließen.

Auch lassen theoretische Überlegungen an Hand von neuen Daten ein blutdrucksenkendes Potential mancher Wirkstoffe vermuten, auch wenn bisher noch klinische Studien hierzu fehlen. Als Beispiel sind die P2Y12-Antagonisten zu nennen, deren Zielrezeptoren Wihlborg et al. an humanen glatten Gefäßmuskelzellen nachwiesen.[387] Dort können P2Y12-Antagonisten im Laborversuch die ADP-induzierte Vasokonstriktion vermindern und so zu einer Blutdrucksenkung beitragen.[387] Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Blutdrucksenkung ergibt sich aus den Daten von Wittfeldt et al., nach denen bei 40 gesunden Probanden Ticagrelor eine Adenosin vermittelte Vasodilatation, durch eine Erhöhung der extrazellulären Adenosinkonzentration, verstärken kann.[388] Somit lässt auch bei den P2Y12-Antagonisten der Wirkmechanismus eine Blutdrucksenkung vermuten und kann unter diesem Punkt in den Score miteingehen. Eine Schwäche stellt hier die noch nicht ausreichend geklärte klinische Relevanz dar, die sich nur durch weitere klinische Untersuchungen klären lassen wird. In diesen Punkt gehen so „bekannte“ Mechanismen mit ein, als auch neuere Daten aus humanen Zellversuchen sowie aus der Nachbeobachtung von Medikamenten.

6.1.3 Diskussion des Scorepunktes „für den Wirkstoff ist als UAW in der Fachinformation eine Hypotonie beschrieben“

Dieser Punkt wurde mit in den Score aufgenommen, da die Fachinformation den aktuellen Stand der Wissenschaft wiederspiegelt. Eine mögliche Schwäche stellt die nicht geklärte klinische Relevanz dar, da die Firmen aus haftungsrechtlichen Gründen bestrebt sind möglichst viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen abzudecken. Auch sind die Daten, nach denen die Firmen eine Hypotonie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufnehmen nicht bekannt. Eine weitere Schwäche kann in der nicht-Berücksichtigung der Häufigkeiten der UAW Hypotonie gesehen werden. In diesem Score wird die Erwähnung einer Hypotonie in der Fachinformation mit +1 bewertet, ungeachtet dessen, ob sie als sehr häufig, häufig, gelegentlich, selten oder ohne bekannte Häufigkeitsangabe eingeordnet wird. Dies hätte den Score verkompliziert und so für die schnelle klinische Anwendbarkeit unhandlich werden lassen. Dass dieser Punkt jedoch in einen Risikoscore aufgenommen werden muss, zeigt die Auswertung der Variablen „Anzahl Arzneimittel für die eine Hypotonie als UAW in der Fachinformation beschrieben ist“. Denn mit jedem zusätzlich verschriebenen Arzneimittel mit UAW Hypotonie steigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,172.

6.1.4 Diskussion des Scorepunktes „Fallberichte zum Auftreten einer Hypotonie“

Es wurden bis dato noch keine Fallberichte für das Auftreten einer Hypotonie unter Monotherapie mit einem bestimmten Wirkstoff gefunden. Dieser Punkt soll trotzdem bestehen bleiben, da so neue klinische Erkenntnisse, die bisher noch nicht bekannt sind, erfasst werden können.

6.1.5 Diskussion des Scorepunktes „ der Wirkstoff besetzt oder inhibiert die Zielrezeptoren für Blutdrucksenkung ≥50%“

Um die Unterschiede in den Rezeptorbesetzungen zu quantifizieren wurden mit Hilfe von Radioligandverdrängungsstudien Rezeptorbesetzungen für die einzelnen Wirkstoffe berechnet. Hier müssen jedoch folgende Dinge bei der Interpretation berücksichtigt werden: Zwar ist eine Rezeptorbesetzung Grundvoraussetzung für eine klinische Wirkung, jedoch ist umgekehrt kein Rückschluss von der prozentualen Rezeptorbesetzung auf die Stärke der klinischen Wirkung möglich.[66] Auch sind die hierfür benötigten K_i Werte aus verschiedenen Radioligandverdrängungsstudien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Nach Burges et al.[389] sind die IC_{50} sowie der K_i-Wert von der verwendeten Membran, der Ionen-Konzentration, der Temperatur, der Inkubationszeit, sowie vom betrachteten Enantiomer abhängig.[389] Die Temperaturabhängigkeit zeigt sich in einer Halbierung der Ligandenbindung ab 37°C.[390] Die Durchführung der Radioligandverdrängungsexperimente bei Raumtemperatur entspricht somit nicht den physiologischen Gegebenheiten, sodass davon ausgegangen werden muss, dass unter in vivo Bedingungen die K_i-Werte kleiner sind. Zwar wurde darauf geachtet, dass die Studien an menschlichem Gewebe durchgeführt wurden um in vivo Bedingungen so gut wie möglich zu simulieren. Dies war jedoch nicht immer möglich, sodass auch Daten aus tierischem Material mitaufgenommen wurden. Ebenfalls wurde darauf geachtet, dass die gleichen Radioliganden für die gleiche Wirkstoffgruppe verwendet wurden. Auch dies war nicht immer möglich, sodass auch hier die Vergleichbarkeit innerhalb einer Wirkstoffklasse schwer fällt, denn unterschiedliche Radioliganden besitzen unterschiedliche (Bindungs)-Eigenschaften. Des weiteren können Rezeptoren in unterschiedlichen Geweben unterschiedliche ED_{50} Werte besitzen (ED_{50} = die Konzentration des Wirkstoffes, die für einen halbmaximalen klinischen Effekt nötig ist).[270] Oftmals werden unter Laborbedingungen sehr hohe Konzentrationen verwendet die physiologisch unter der Wirkstofftherapie nicht vorkommen können. Somit kann nicht immer von den in vitro Bedingungen auf die physiologischen Gegebenheiten am Wirkort des Pharmakons geschlossen werden.[270] Zudem ist eine lineare Beziehung zwischen der Plasmakonzentration und dem beobachteten

klinischem Outcome auf Grund des „komplexen Krankheitsbildes und der heterogenen Ursachen“ nicht immer gegeben.[270] Daher soll die berechnete prozentuale Rezeptorbesetzung als ein Hilfsmittel zur Abschätzung der in vivo Gegebenheiten darstellen und besitzt nicht den Anspruch die tatsächlichen Werte genau abzubilden. Die Verwendung der Plasmakonzentration zur Berechnung der Rezeptorbesetzung basiert auf den Ergebnissen von Wellstein et al., die zeigten, dass stellvertretend für die Konzentration an den Wirkgeweben die Plasmakonzentration verwendet werden kann.[242] Auch konnten sie mit ihren Versuchen zeigen, dass nach einer „einmaligen oralen Gabe (von Propranolol) der zeitliche Verlauf des Effektes (Wirkung über die Zeit) über die Rezeptorinteraktion des Arzneistoffes (Konzentration-Wirkbeziehung) zusammen mit seiner Pharmakokinetik (Konzentration über die Zeit - beschrieben durch die Batemanfunktion) erklärt werden kann.“[242] Diese Gesetzmäßigkeit sollte lt. Wellenstein et al.[242] für alle Arzneistoffe gelten, die gemäß dem Massenwirkungsgesetz ihre Wirkung über Rezeptoren entfalten.[242]

Die Grenze der Rezeptorbesetzung wurde bei 50% gewählt, da bei einer Besetzung von unter 50% der Rezeptoren eine Wirkung vernachlässigbar ist.[66]

Diskussion der Quantifizierung der Rezeptorbesetzung bei β- Blockern:
Charakteristisch für β- Blocker sind die großen interindividuellen Schwankungen der Plasmakonzentration bei Einnahme der gleichen Dosis,[268] stark ausgeprägt bei Propranolol und Metoprolol, weniger hingegen bei Acebutolol,[271] wobei Gulaid et al.[300] auch für Acebutolol eine interindividuelle Schwankung beschreibt, jedoch ohne konkrete Zahlenangaben.[300] Eine mögliche Ursache könnte in der individuell stark unterschiedlichen Absorption liegen, sodass die Dosen, die für eine antihypertensive Wirkung benötigt werden von Patient zu Patient sehr stark schwanken können.[391] Durch die großen interindividuellen Schwankungen der maximalen Plasmakonzentration können auch die damit großen Spannweiten der berechneten Rezeptorbesetzungen erklärt werden (siehe Abbildung 7).
Auch weicht oftmals der beobachtete zeitliche Verlauf des Effektes der β-Blocker von den, auf ihren pharmakokinetischen Daten beruhenden Erwartungen ab.[392] So kann die Wirkdauer länger sein, als es die Eliminationshalbwertszeit vermuten lässt z.B. auf Grund:[392]

- die Plasmakonzentration zu diesem Zeitpunkt liegt unterhalb der Nachweisgrenze, kann aber dennoch β-Rezeptoren blockieren

- es braucht Zeit, bis der Blutdruck nach der Senkung wieder über physiologische Gegenregulationsmechanismen ansteigt
- β-Blocker diffundieren nur sehr langsam vom Rezeptor
- es gibt aktive Metaboliten

G-Protein gekoppelte Rezeptoren unterliegen dem Phänomen der Plastizität[8], die für die β-Rezeptoren gut beschrieben ist. Wird ein Rezeptor dauerhaft von einem Agonisten besetzt, so wird seine Aktivität durch down-Regulation, Phosphorylierungsreaktionen oder intrazellulären Sequestrierungen reduziert.[8] Bei einer Dauertherapie mit β-Antagonisten wird die Anzahl der β_1-Rezeptoren auf der Zelloberfläche zunehmen (up-Regulation).[6] Diese Plastizitätseffekte können in den Rezeptorberechnungen bis dato noch nicht berücksichtigt werden.

Diskussion der Quantifizierung der Rezeptorbesetzung bei L-Typ-Calcium-Antagonisten:
Die Wirkung der Calcium-Kanal-Antagonisten ist wesentlich vom Membranpotential abhängig.[393] Die Affinität der Dihydropyridine steigt, wenn die Membran der glatten Gefäßmuskulatur leicht depolarisiert ist.[393,394] Durch die Depolarisation werden hoch affine Bindungsstellen des Rezeptors präsentiert, an die die Dihydropyrine binden und so ihren Effekt an der glatten Gefäßmuskulatur vermitteln.[394] Ist die Membran depolarisiert, so überwiegen Calcium-Rezeptoren in ihrer inaktiven Konformation,[395] an die die Dihydropyrine binden und diesen Zustand stabilisieren.[394] Die spannungssensible Untereinheit des Rezeptors ist die α_{1C} Untereinheit, wobei die Dihydropyridine zu unterschiedlichen Splicevarianten unterschiedliche Affinitäten zeigen.[396] So kann die Gewebespezifität der Dihydropyridine einerseits an unterschiedlichen Splicevarianten des Rezeptors liegen, andererseits an der unterschiedlichen Membranpolarisation. Somit ist die Affinität abhängig vom untersuchten Gewebe (unterschiedliche Splicevarianten), sowie von der dort vorliegenden Kalium-Konzentration (Depolarisationsbedingungen).[389] Dadurch fällt nicht nur ein Vergleich aus verschiedenen Literaturquellen schwer, sondern auch die Übertragbarkeit auf in vivo Bedingungen. Amlodipin weist nach Abbildung 10 die niedrigste Rezeptorbesetzung mit 6,8-38,5% auf. Dies ist zum Teil durch das setting des Radioligandverdrängungsversuch zu erklären, der am Rattenherz durchgeführt wurde. Lercanidipin (30,5% - 91,0%) und Amlodipin (6,8-38,5%) besitzen die größten Spannen in der prozentualen Rezeptorbesetzung. Dies kann durch die hohen Schwankungen der maximalen Plasmakonzentrationen erklärt werden, da die Bioverfügbarkeit dieser beiden

Substanzen stark schwankt. So kann beispielsweise die Bioverfügbarkeit von Lercanidipin unter einer fettreichen Mahlzeit um das 4 fache ansteigen.[362]

Diskussion der Quantifizierung der Enzyminhibition bei ACE-Inhibitoren:

Außer Captopril und Lisinopril stellen alle Vertreter der ACE-Hemmer Prodrugs dar und werden so erst durch die Leberpassage zu ihren aktiven Formen umgewandelt.[363] Diese aktiven Metabolite werden zum größten Teil renal eliminiert, sodass hier bei einer reduzierten Kreatinin-Clearance das Risiko einer Anreicherung der Wirkstoffe im Körper steigt.[363] Ausnahmen stellen hier Benazepril, Fosinopril und Ramipril dar, die hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt werden.[363] In der Literatur ist für die ACE-Hemmer beschrieben, dass weder die Plasmaspiegel, noch der Grad der Hemmung der Plasma-ACE mit dem blutdrucksenkenden Effekt korrelieren.[374,397,398] Nach Cohen and Kurz[399] ist der blutdrucksenkende Effekt eher mit der Hemmung der ACE in bestimmten Geweben in Verbindung zu bringen, als mit der Hemmung der Plasma-ACE.[398,400] Jedoch werden fast alle Enzymaktivitäts-Assays mit der ACE aus humanen Plasma durchgeführt, eine Herkunft des Enzymes aus anderen Geweben wird nicht untersucht.

Im Widerspruch dazu postulieren zahlreiche Literaturquellen eine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln und den klinischen Effekten, sowie mit der Inhibition der Aktivität des ACEs.

Als Ungenauigkeit bei der Berechnung der prozentualen Inhibition des Enzyms muss berücksichtigt werden, dass die vereinfachte Formel nach Hill keine Kooperativität beinhaltet, da für die ACE-Hemmer in der Literatur keine negative oder positive Kooperativität beschrieben wird. So wird für den Hill-Koeffizienten die Zahl 1 angenommen. Hier liegt eine Ungenauigkeit der Ergebnisse, da die Bindung eines Moleküls des ACE-Inhibitors durchaus die Bindung weiterer Inhibitormoleküle vereinfachen oder erschweren kann, sodass die Kooperativität nicht bei 1 liegt. Außerdem besitzt das Enzym zwei Domänen, eine C-Terminale und eine N-Terminale. Diese Bindungsstellen besitzen unterschiedliche Affinitäten für die Substrate und können den Kooperativitätsfaktor beeinflussen d.h. die Bindung eines Moleküls an eine Domäne, kann die Affinität der anderen Domäne für den Inhibitor beeinflussen. Auf diese Besonderheit konnte mangels solider Literaturdaten nicht eingegangen werden.

Ein Vorteil der Methode die Inhibition des ACE über Enzymaktivitäts-Assays zu bestimmen ist, dass fast alle Versuche an humanen Plasma oder Serum durchgeführt werden konnten.

Auffallend sind die hohen Schwankungen der maximalen Plasmakonzentration, über die sich die hohen Spannen der prozentualen Enzyminhibition erklären lassen. So reichen beispielsweise die maximalen Plasmakonzentrationen bei Enalapril von 4,18 bis 188ng/ml[180,181], bei Ramipril von 1,4 bis 62,1ng/ml[183,184,401].

Diskussion der Quantifizierung der Rezeptorbesetzung bei den Sartanen (AT-1-Antagonisten):

Durch den Rezeptorantagonismus wird der maximale Effekt des Angiotensin II reduziert, d.h. Sartane können die E_{max} senken.[402] (Auf einer Dosis-Wirkungskurve wird so die 100% Wirkung nicht erreicht). Dies ist ein Charakteristikum für nicht-kompetitive Antagonisten. Dieser Effekt ist stark durch das pharmakologische Modell bedingt[403] und tritt erst bei sehr hohen Konzentrationen auf, die unter therapeutischer Dosierung nicht erreicht werden. Bei therapeutischer Dosierung entspricht die Inhibition der Sartane derjenigen eines kompetitiven Antagonisten,[402] sodass die Senkung des maximalen Effektes, die in vielen Literaturquellen beschrieben wird klinisch nicht relevant ist.[402,403] Für die in vitro angenommene scheinbare nicht-kompetitive Eigenschaft kann die lange Dissoziationshalbwertszeit vom AT-1-Rezeptor als Ursache angesehen werden,[326,404], sowie das experimentelle Setting. Sartane werden in dieser Arbeit als kompetitive Antagonisten am Rezeptor betrachtet.

Die Rezeptorbesetzung des Losartans weist die höchste Spanne unter den Sartanen auf (66,9-97,2%). Dies kann durch individuelle Schwankungen der c_{max} erklärt werden, die wiederum durch Nahrung, sowie durch die Entstehung eines aktiven Metaboliten beeinflusst wird. Sartane sind zum AT-1-Rezeptor 10.000 – 20.000 fach affiner als zum AT-2-Rezeptor.[403] Diese hohe Affinität spiegelt sich in den hohen maximalen Rezeptorbesetzungen wieder.

Leider wurden keine Radioligand-Verdrängungsstudien an humanen AT-1-Rezeptoren gefunden, sodass hier die Übertragbarkeit auf in vivo Bedingungen sicherlich nicht vollumfänglich gegeben ist.

Diskussion der Quantifizierung der α_1-Rezeptorbesetzung:

Eine Schwäche der Untersuchung von Hieble et al. ist, dass sie an peripheren α_1-Rezeptoren die Aktivität von Antagonisten an Hasenohrarterien untersuchten, hingegen bei zentralen α_1-Rezeptoren Affinitäten an Rattenhirn Homogenisat über Radioligandverdrängungsstudien bestimmten.[238] So werden nicht nur zwei unterschiedliche Organismen miteinander verglichen, wobei keiner der verwendeten Rezeptoren humanen Ursprungs war, sondern auch

eine Aktivität mit einer Affinität verglichen. Jedoch fanden sich keine weiteren Literaturquellen, die einen Unterschied zwischen humanen α_1-Rezeptoren in der Peripherie und im Gehirn untersuchten. Somit sind die so berechneten Rezeptorbesetzungen als Annäherung zu interpretieren. Große Differenzen zwischen der zentralen und peripheren α_1-Rezeptor-Besetzung sind nach Abbildung 5 und Abbildung 6 für die Wirkstoffe Citalopram (38,8-80,4% vs. 8-13,3%), Fluoxetin (72,7-81,8% vs. 1,4-20,6%), Mirtazapin (67,2% vs. 4,7-19,9%), Fluvoxamin (48,3-69,4% vs. 1,2-6,3%), sowie für Sertralin (91-97,1% vs. 10,8-13,8%) erkennbar. Für Risperidon ist die zentrale (89-98,8%) und periphere α_1-Rezeptorbesetzung (89,4-95,7%) vergleichbar. Der Einfluss dieses Wirkstoffes war nach dem gemischt linearen Modell signifikant auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden.

6.1.6 Diskussion des Scorepunktes „Alter über 60“

Eingangs muss hier konstatiert werden, dass es den „geriatrischen Patienten“ nicht gibt, denn es fehlen klare Klassifizierungskriterien in der Literatur. Der Alterungsprozess ist ein komplexes und individuelles Kontinuum und setzt nicht ab einem bestimmten Alter ein. Schwierig ist daher die objektive Messung und Bewertung der physiologisch und pathophysiologischen Veränderungen während dieses Prozesses. Erwartungsgemäß bietet die Literatur daher keine einheitliche Altersgrenze, sondern sie liegt je nach Betrachter zwischen 60 und 80 Jahren.

In dieser Anwendungsbeobachtung zählt das Alter zählt ab 60 Jahren als ein Risikofaktor für das Auftreten einer Hypotonie. Diese Grenze wurde in Anlehnung an die im Kapitel 2.4.3 beschriebene Untersuchung von Classen et al.[38] gewählt, da hier ab einem Alter von 60 Jahren die Vulnerabilität auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen ansteigt.[38]

6.1.7 Diskussion des Scorepunktes „mehr als 2 Diagnosen für die in der Literatur ein Zusammenhang mit einer Hypotonie beschrieben ist“

Die Diagnosen für die in der Literatur ein Zusammenhang mit einer Hypotonie beschrieben ist, sind in Kapitel 2.4.3 aufgelistet.

Diskussion Alzheimer/Demenz Diagnose:

Die Korrelation zwischen einem niedrigen Blutdruck und der Diagnose Demenz/Alzheimer konnte bisher in verschiedenen Studien gezeigt werden.[43] Jedoch konnte bis dato noch keine Studie die Kausalität bewerten, vor dem Hintergrund dass diese bidirektional sein kann. So kamen bisher die hier betrachteten Untersuchungen zu dem Schluss, dass ein niedriger

Blutdruck zwar eine Komplikation der Demenz darstellen kann, jedoch schließen sie nicht aus, dass ein niedriger Blutdruck auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz darstellen kann.[43,405,406] Somit müssen hier beide Richtungen betrachtet werden: eine Demenz kann eine Störung der Blutdruckregulation bedingen, da Hirnstrukturen die für die Blutdruckregulation verantwortlich sind geschädigt werden.[405,406] Ebenfalls kann eine Hypotonie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz darstellen, da sie zu einer cerebralen Hypoperfusion führen kann.[43] Auch kann der bei einer Alzheimer – Erkrankung reduzierte cerebrale Blutfluss durch einen niedrigen Blutdruck weiter graviert werden und so den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.[43,406] Für diese Hypothese gibt es jedoch bis dato noch keine weiterführenden Untersuchungen. Für die Aufnahme in den Score war ausschlaggebend, dass eine Korrelation zwischen einem niedrigen Blutdruck und der Diagnose Alzheimer oder Demenz in Studien beschrieben wurde.

Eine weitere Untersuchung von Skoog et al. verglich den Blutdruck an 61 Alzheimer-Patienten und 79 dementen Patienten mit dem Blutdruck bei 344 nicht-dementen Patienten.[40] Hier ergeben sich Hinweise, dass der systolische und diastolische Blutdruck bei Alzheimer und Demenz Patienten über 85 Jahren signifikant niedriger ist, als der Blutdruck bei nicht dementen Patienten über 85.[40] Sie zeigten in ihrer Studie auch, dass die Abnahme des Blutdruckes mit der Schwere der Demenz korreliert.[40] Burke et al. zeigten an 3 Alzheimer Patienten, dass im Zeitverlauf von Diagnosestellung bis zum Tode, der systolische Blutdruck um 7,1-15,9% und der diastolische Blutdruck um 7,6-12,9% sinkt.[41] Als mögliche Ursache der Blutdrucksenkung bei Alzheimer-Patienten sehen sie Läsionen in den C1-Epineuronen, die eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation über den Barorezeptorreflex spielen.[41]

In einer Kohortenstudie von Mehrabian et al. an 495 dementen und nicht-dementen Patienten (mittleres Alter 76±8 Jahre) erlitten insgesamt 14% (69 Patienten) eine Orthostase.[42] Von diesen 69 Patienten waren bei 22% eine vaskuläre Demenz, bei 15% eine Alzheimer-Demenz, bei 12% eine leichte kognitive Einschränkung beschrieben, lediglich 4% stammten aus der gesunden Kontrollgruppe.[42] Auch Guo et al. zeigten an 1642 schwedischen Patienten eine inverse Korrelation zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck und der Prävalenz einer Demenz.[43] Daher wird die Diagnose Alzheimer/Demenz unter dem Punkt B.2 aufgenommen.

Parkinson:

In einer Untersuchung von Allcock et al. zeigten 42 von 89 Parkinson Patienten (47%) eine orthostatische Hypotonie.[44] Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Senard et al., die bei 58%

ihrer Studienpopulation (91 Patienten, 66±9 Jahre), eine orthostatische Hypotonie beim Wechsel von der liegenden in die stehende Position feststellten.[407] Auch konnten sie eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Krankheit und dem Risiko einer Orthostase zeigen.[407] Als Pathomechanismus kann ein neuronaler Zellverlust, sowie das Vorhandensein von Lewy-Körperchen in Arealen, die für den Barorezeptorreflex verantwortlich sind, angenommen werden.[45] Somit sind die Funktionen des autonomen Nervensystem (Hypothalamus, Cerebellum etc.) auf die vegetativen Funktionen gestört,[45] unter anderem auch die Blutdruckregulation. Daher wird eine Parkinson Diagnose, auch wenn die Literaturdaten eine Orthostase beschreiben in den Risikoscore unter dem Punkt B.2 aufgenommen.

Angststörung und Depression:
Die HUNT-Studie (Nord-Trondelang Health Study) begonnen 1984, zeigte an 17.410 Teilnehmern, dass bei einem hohen Depressions-und Angstscore der mittlere Blutdruck sinkt.[46] Die Patienten wurden über 22 Jahre begleitet, ihr Depressions-und Angstscore anhand eines Fragebogen ausgewertet und ihr Blutdruck gemessen.[46] Nach Hildrum et al. sinkt bei einem höheren Score das Risiko einer Hypertonie um 20%.[46] Eine der Schwächen der Studie ist, dass die Patienten nur bei Aufnahme, nach 11 Jahren und nach 22 Jahren, also nur bei 3 Gelegenheiten untersucht wurden.[46] Eine weitere Schwäche stellt die Nichtbeachtung der Medikation, sowie der Begleiterkrankungen dar. Einen Teil dieser Schwächen deckt die cross-sektionale Studie von Lenoir et al.[47] ab. Sie zeigten an 9294 Patienten (73,7±5 Jahre), dass depressive Patienten einen signifikant niedrigeren Blutdruck besitzen als nicht-depressive Patienten und zwar nicht nur unabhängig vom Alter, sondern auch von der Arzneimitteln wie Antihypertensiva oder Antidepressiva.[47] Keine der oben genannten Quellen kann diese Ergebnisse durch einen zugrunde liegenden Pathomechanismus erklären.

Epilepsie:
Bis dato wurden keine Untersuchungen gefunden, die den Blutdruck bei Epileptikern näher untersuchten. Dütsch et al. zeigten, dass bei einer Form der Epilepsie (TLE – Temporallappen Epilepsie), die Funktion des Barorezeptorreflexes vermindert sein kann.[48] Dies kann eine größere Variabilität der Blutdruckwerte bei Orthostasetests zur Folge haben.[408] Jedoch bleibt unklar, in wie weit sich dies klinisch auf den Blutdruck oder auf Orthostasephänomene bei Epileptikern auswirkt.

Myocardinfarkt:
Im Rahmen der Framingham Heart Study wurden bei 135 Herzinfarktpatienten (Gesamtkollektiv 5209 Teilnehmer) über 2 Jahre nach dem Infarkt der Blutdruck gemessen.[49] Davon hatten 55 Männer vor Infarkt einen Blutdruck von über 160/95mmHg.[49] Nach dem Infarkt hingegen, sank der Blutdruck bei 23 Patienten auf normotensive Werte (<140/90mmHg), bei 10 Patienten lag er danach zwischen 140-160/90-99mmHg.[49] Somit sank der Blutdruck bei 60% der Myocardinfarkt Patienten auf normale bis hochnormale Blutdruckwerte.[49] Dies erklären die Autoren mit einem infarktbedingtem Schaden am Myocard.[49]

Bakterielle und virale Infektionen:
Eine Hypotonie wurde in der Literatur bisher bei Pneumonien und Influenza Erkrankungen beschrieben.[50,409] Heinecker et al. beschrieben für 25%-47% der Patienten einen systolischen Blutdruck von unter 110mmHg über alle Altersklassen verteilt.[50] Meistens wurde jedoch in der Literatur die Hypotonie bei einer Sepsis beschrieben, die jedoch in diesem Patientenkollektiv keine Rolle spielt.

Leberfunktionsstörung:
Eine Leberzirrhose kann zu einem erniedrigten Blutdruck führen, da durch die portale Hypertension das intravasale Volumen reduziert wird.[6] Auch steigt bei einer Zirrhose das NO-Level, wodurch die Arterien dilatiert werden, und somit die Hypovolämie weiter verstärkt wird.[6,51] Als kompensatorischer Mechanismus wird das RAAS aktiviert, wodurch der Aldosteronspiegel ansteigt und als Folge der Natriumspiegel.[6] Zusammen mit dem zirrhotisch bedingten Verlust von Albumin (und dem so niedrigen onkotischen Druck) und dem erhöhten Pfortaderdruck entwickelt sich eine Aszites.[6] So zeigten bei einer Untersuchung von Gomez et al. Heptatis C positive Patienten mit Aszites signifikant niedrigere Blutdruckwerte als Patienten, die keine Aszites entwickelten.[51] Patienten, die einen mittleren arteriellen Blutdruck von über 83,3mmHg besaßen ein geringeres Risiko eine Aszites zu erleiden.[51]

Chronische Nierenerkrankung:
Zudem, dass 80% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz an einer arteriellen Hypertonie leiden, stellt sie den Hauptfaktor für ein Weiterschreiten der Erkrankung dar. Jedoch gibt es auch Hinweise, dass die Pauschalaussage „arterielle Hypertonie“ nicht weitführend genug ist, da vielmehr eine gestörte Blutdruckregulation eine Folge der Erkrankung ist. So wurden in einer Anwendungsbeobachtung von Daniele et al. bei 547

hypertensiven stationären Patienten, von denen 224 an einer chronischen Nierenerkrankung (eGFR nach der Internationalen Klassifikation der Nationalen Kidney Foundation) litten, der Blutdruck über 24h gemessen.[52] Bei Patienten mit der Diagnose chronische Nierenkrankheit fehlte die nächtliche Absenkung des systolischen Blutdruckes (sog. Non-Dipper), jedoch waren tagsüber signifikant mehr Hypotonien messbar.[52] (5,5% bei einer eGFR<60 im Vergleich zu 3% bei einer eGFR über 60). Einen weiteren Einfluss können blutdruckwirksame Arzneimittel besitzen, die renal verstoffwechselt werden, deren Dosis oder Dosierintervall bei Nierenerkrankungen jedoch nicht angepasst wurden. Ihre Blutspiegel können steigen, da die Clearance sinkt, auf der anderen Seite sich die Halbwertszeit jedoch verlängert. Somit wird die Diagnose chronische Nierenerkrankung ebenfalls in die Auswertung der Anwendungsbeobachtung mit aufgenommen.

Vegetativer Schmerz:
Das Schmerzempfinden korreliert mit dem systolischen Blutdruck.[410,411] Bei einem höheren systolischen Blutdruck steigt die Schmerztoleranz, d.h. das Schmerzempfinden nimmt ab (sog. Hypalgesie).[410,412] Als mögliche Mechanismen wird eine Antinozizeption über den Barorezeptorreflex diskutiert,[410,412] sowie eine erhöhte Schmerzsensibilität in der Peripherie bei einem niedrigen Blutdruck.[410] Nun stellt sich die Frage ob diese Behauptung auch andersherum gilt: bei einem niedrigeren systolischen Blutdruck, oder einer Hypotonie steigt das Schmerzempfinden auf äußerliche Reize. So könnte eine erhöhtes Schmerzempfinden Hinweise auf eine gestörte Blutdruckregulation geben.

Elektrolytverschiebungen:
Die weltweit angelegte INTERSALT-Studie untersuchte an 10079 Patienten in 52 Zentren den Einfluss zwischen der Natrium und Kalium-Ausscheidung und dem Blutdruck.[53] So postulierten die Autoren einen niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck, bei einer höheren Kalium-Ausscheidung.[53] (3,5mmHg Änderung der Systole pro 100mmol Natrium Ausscheidung)[413]. Eine lineare Korrelation wurde zwischen der Natrium-Ausscheidung und dem systolischen und diastolischen Blutdruck gefunden.[53] Je mehr Natrium ausgeschieden wird, desto höher ist der Blutdruck und desto steiler ist der Blutdruckanstieg im Alter.[413] Jedoch weißt die INTERSALT Studie auch auf einen großen Einfluss des Alkoholkonsums, sowie des Übergewichtes hin, sodass eine einfache lineare Beziehung zwischen der Elektrolytkonzentration und dem Blutdruck nicht möglich ist.[413] Die Ergebnisse aus der INTERSALT Studie wurden durch 2 große Reviews von Geleijnse et al., sowie von Whelton et al. bekräftigt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine verminderte Aufnahme von

Natrium und eine erhöhte Aufnahme von Kalium einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen.[54,55] Dieser Effekt ist vor allem bei Patienten, die an einer Hypertonie leiden ausgeprägter als bei normotensiven Patienten.[54] Auch ist der Einfluss dieser Elektrolyte ab einem Alter von 45 Jahren größer.[54] Da der Blutdruck in diesen epidemiologischen Studien durch verschiedene Störgrößen, wie Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum, sowie Übergewicht beeinflusst wird, ist eine „einfache" Beurteilung der Beziehung zwischen Kalium – und Natriumaufnahme und Blutdruck nicht möglich.[413] Auch kann man keine Aussage zur Prävalenz einer Hyper- oder Hypotonie in Abhängigkeit von der Elektrolytausscheidung treffen. Jedoch geben die oben genannten Quellen Hinweise, dass eine Elektrolytverschiebung ein Risikofaktor für eine Blutdrucksenkung sein kann, sodass der Punkt in der nachfolgenden Anwendungsbeobachtung mit aufgenommen wird.

Ebenfalls kann eine Elektrolytverschiebung durch eine Veränderung der Osmolarität, des Serumnatriums, sowie des Hämatokritwertes ein Zeichen für eine Dehydratation sein. Diese Laborparameter eigenen sich jedoch nicht alleine für die gesicherte Diagnose einer Dehydratation, da sie zu störanfällig und abhängig von anderen physiologischen oder pathophysiologischen Zuständen sind.[61] So lieferten bei Vivanti et al. die Laborwerte keine Signifikanz bei der Unterscheidung zwischen dehydrierten und nicht-dehydrierten Patienten.[414] Somit wird nicht der Punkt der Dehydratation, sondern der Punkt einer Elektrolytverschiebung mit in den Score aufgenommen.

Hämatokrit-Wert:
Nach der Gubbio-Population-Studie von Cirillo et al. (2809 Patienten zwischen 25-74 Jahren) besaßen Patienten, die einen höheren systolischen und diastolischen Blutdruck hatten, einen höheren Hämatokrit Wert als die normotensive Gruppe.[56] Dieser Zusammenhang war unabhängig von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, antihypertensiver Therapie, sowie BMI.[56] Grund hierfür scheint eine höhere Viskosität des Blutes bei höherem Hämatokrit Wert zu sein, wodurch der periphere Widerstand steigen kann und somit der Blutdruck.[56] In der folgenden Anwendungsbeobachtung fließt der Hämatokrit-Wert in den Punkt einer Anämie mit ein.

6.1.8 Diskussion des Scorepunktes „Compliance"

Der Berücksichtigung der Compliance liegt zu Grunde, dass wenn sichergestellt ist, dass der Patient seine Medikation zuverlässig einnimmt, die Plasmaspiegel mit einer größeren Wahrscheinlichkeit im therapeutischen Referenzbereich liegen, und desto wahrscheinlicher ist es, dass sie ihre pharmakologische Wirkung entfalten. Bis dato wurde noch keine

Untersuchung gefunden, die den Einfluss der Compliance auf das Auftreten bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen untersuchte. Daher ist dieser Punkt nicht durch die Literatur bestätigt, sondern basiert lediglich auf theoretischen Überlegungen.

6.2 Stärken und Schwächen der Anwendungsbeobachtung

Die Anwendungsbeobachtung wurde durchgeführt, da Häufigkeitsangaben zu speziellen UAW immer abhängig von dem untersuchten Patientenkollektiv sind.[415] So unterscheiden sich Häufigkeiten von UAW von Krankenhaus zu Krankenhaus und hier nochmal von Station zu Station,[415] sodass Daten aus anderen Studien nicht ohne weiteres auf das eigene Patientenkollektiv übertragbar sind.

Durch die Einsicht in die elektronische Patientenakte konnte eine Hypotonie zuverlässig aus den Blutdruckprotokollen abgelesen werden. Auch garantiert die hohe Zahl von 348 beobachteten Patienten eine statistisch valide Auswertung. Von den 348 Patienten war der Anteil der niemals eine Hypotonie erfuhr mit 45,7% gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv von 54,3% das mindestens einmal eine Hypotonie erlitt. Eine weitere Stärke der Anwendungsbeobachtung ergibt sich aus dem nicht-interventionellen Ansatz. So wird ein Erwartungsbias vermieden, da man keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Blutdruckmessung nehmen kann und somit den klinischen Alltag abbildet. Ob ein Blutdruck gemessen wird, entscheidet hier rein das Pflegepersonal oder der Arzt. Sind Symptome durch die Sichtung der Patientenakten sichtbar, und würde dann das Pflegepersonal die Anweisung bekommen, häufiger bei dem Patienten den Blutdruck zu messen, so würden die Ergebnisse verfälscht werden. Durch die nicht-Intervention ist die Anwendungsbeobachtung auch reproduzierbar. Jeder, der eine solche Anwendungsbeobachtung durchführt würde nämlich das Pflegepersonal oder die Ärzte durch Interventionen unterschiedlich beeinflussen. So kann jedoch der gleiche Ablauf an verschiedenen Zentren garantiert werden und somit ist der Score nicht vom Durchführer der Anwendungsbeobachtung abhängig. Ethische Bedenken gab es während der Anwendungsbeobachtung keine, da kein direkter Patientenkontakt bestand und nicht interveniert wurde. Auch wurden alle aus den Patientenakten entnommene Daten pseudonymisiert, sodass sie nicht mehr auf einzelne Patienten zurückzuführen sind.

Durch das stationäre Setting entstehen folgende Bias in Bezug auf den Risikoscore:
Die Anzahl der Diagnosen B.2 kann durch die intensivere Betreuung im Krankenhaus steigen, da schlichtweg mehr Erkrankungen erkannt werden können.

Unter dem Punkt B.3 fließt das Rauchverhalten mit ein, das durch einen stationären Aufenthalt auf teilweise geschlossenen Stationen (23B) anders ausfallen kann, als im häuslichen Umfeld des Patienten.
Der Risikofaktor „Dehydratation“ B.4 kommt sicherlich in einem ambulanten setting mehr zu tragen als in einer stationären Betreuung, da hier die Möglichkeit einer schnellen Flüssigkeitssubstitution gegeben ist. Auch ist die Compliance B.5 in einer stationären Betreuung durch das geschulte Pflegepersonal eher sichergestellt als in der ambulanten Betreuung.

Durch die elektronische Dokumentation können folgende Bias entstehen:
Eine fehlerhafte Dokumentation der gemessenen Blutdruckwerte kann durch das Eintragen fehlerhafter Zahlenwerte oder durch eine Verwechslung des Patienten auftreten.
Bei der Dokumentation der Medikation können Diskrepanzen zwischen der dokumentierten Medikation und der tatsächlich verabreichten Medikation entstehen, entweder durch Dokumentationsfehler oder Anwendungsfehler durch das Pflegepersonal.
Auch können Dokumentationsfehler bei der Diagnosecodierung entstehen.

Durch die Durchführung an geriatrischen Stationen entstehen folgende Recruitment bias:
Alle Patienten stammen aus gerontopsychiatrischen Einrichtungen, daher sind die Ergebnisse auch nur auf das Patientenkollektiv anwendbar (Alterspanne 47-95). Durch die Rekrutierung von gerontopsychiatrischen Patienten sind die Diagnosen, sowie Medikationen schwerpunktmäßig auf Demenz (54,6% der Patienten), sowie Depression (40,8% der Patienten) gerichtet.

Bei der Interpretation der Laborergebnisse sind folgende Laborbias zu beachten:
Die GFR wird im Labor gemäß der Cockcroft & Gault Formel berechnet. Für alte Patienten, die nur noch wenig Muskelmasse besitzen, birgt diese Formel eine gewisse Unschärfe, da das Kreatinin hier zu niedrig bewertet wird. Exakter wäre die Formel auf Basis des Cystatin C – Wertes.
Durch das nicht interventionelle Design konnte ein „underreporting“ nicht verhindert werden. So fehlten beispielsweise Blutdruckwerte direkt nach Sturz des Patienten, entweder weil sie nicht gemessen wurden oder nicht in der Patientenakte dokumentiert wurden. Auch konnte

durch die nicht Intervention die Zahl der Blutdruckmessungen pro Patient nicht erhöht werden, sodass Hypotonien nicht erkannt wurden, weil sie nicht gemessen wurden.
Die Eingabe der Daten in SPSS konnte Doppelmedikationen nicht berücksichtigen. Das bedeutet, bekommt ein Patient ein Medikament als Dauermedikation und dann noch zusätzlich im Bedarf, so wird es nur als Dauermedikation erfasst.

6.3 Stärken und Schwächen des Zielparameters Blutdruck

Der Blutdruck als physiologischer Parameter ist nicht nur von patientenindividuellen Charakteristika abhängig, sondern wird auch von diversen Umwelt – und Messfaktoren beeinflusst. Durch die Schaffung einer ruhigen Messsituation auf den Stationen, die Auswahl zwischen verschiedenen Manschettengrößen, sowie die Wahl zwischen der auskultatorischen Methode durch geschultes Personal oder der elektronischen Messung, erlangen die Blutdruckwerte ihre Robustheit um spätere Auswertungen zu ermöglichen. Dennoch sind Faktoren zu nennen, die bedingt durch die Messung an sich, oder durch die Übertragung der Daten in die statistische Auswertung zu Messabweichungen führen können.
So verlor sich die Information über die Tageszeit der Messung bei der Übertragung der Blutdruckwerte von der Patientenakte in das SPSS-File, da für eine weitere Differenzierung der Blutdruckwerte nach Tageszeiten der Patientenumfang von 348 Patienten zu gering war. Auch muss der systematische Messfehler der verwendeten elektronischen Geräte genannt werden, der die Genauigkeit der Messung verringert - auch wenn die verwendeten Geräte gewartet und validiert sind. Fehler bei der Messung durch das Personal oder den Patienten (Nürnberg) können ebenfalls zur Ungenauigkeit der Blutdruckwerte beitragen. Diese Fehler sind nicht systematisch wie der Gerätefehler, sondern zufällige Fehler und verringern somit die Präzision der Messung. Durch eine eingeschränkte Mobilität der Patienten war eine Messung im Sitzen nicht immer möglich. In der Patientenakte war nicht dokumentiert, ob der Blutdruckwert über eine elektronische Messung oder über die auskultatorische Methode gemessen wurde. Bei der auskultatorischen Methode sind weitere Fehlerquellen die Hörfähigkeit des Untersuchers, die Geschwindigkeit des Ablassens des Manschettendrucks, sowie eine Ungenauigkeit bei niedrigen Blutdruckwerten.
In Kapitel 2.4 wurde die Hypotonie von der Orthostase abgegrenzt. Bei den in der Anwendungsbeobachtung dokumentierten Blutdruckwerten wurde nicht dokumentiert in welcher Situation der Blutdruck gemessen wurde. In dieser Anwendungsbeobachtung kann der Blutdruck auch nach einem Lagewechsel, zu verschiedenen Tageszeiten, nach einer

Mahlzeit oder einem Sturz gemessen worden sein. Eine Orthostase ist hier nicht erfassbar, da die Blutdruckwerte vor dem Lagewechsel oder vor der Synkope fehlen. Hierfür fehlten personelle sowie finanzielle Ressourcen. Außerdem sollte die Anwendungsbeobachtung nicht-interventionell ablaufen, sodass ein Eingreifen in den Stationsalltag durch das Einführen von weiteren Test nicht möglich war. Das Einführen eines Orthostase-Test hätte die Zustimmung der Patienten erfordert, zusätzliches Pflegepersonal, zusätzlichen Dokumentationsaufwand sowie dadurch bedingt finanzielle Mittel. Daher wurde sich darauf beschränkt, nur das sicher Objektivierbare zu dokumentieren, in diesem Falle die in der Patientenakte vermerkten Blutdruckwerte. Aus diesen Gründen wurde hier, wie auch bis dato in der Literatur, keine isolierte Studie bezüglich einer reinen essentiellen Hypotonie durchgeführt.

Der Blutdruckparameter unterliegt ebenfalls dem „underreporting“ bias, denn nicht jede Hypotonie kann erfasst werden, da z.B. zu diesem Zeitpunkt kein Blutdruck gemessen wird, oder der Patient sich einer Messung verweigert.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass das Auftreten einer Hypotonie als Surrogat-Endpunkt zu verstehen ist, da das Auftreten einer Hypotonie noch keine Auskunft über die klinischen Folgen liefert. So kann der Patient zwar eine erhöhte Sturzgefahr, Vigilanzverminderung oder kognitive Verschlechterung aufweisen, dies ist aber nicht zwingend die Folge und eine Hypotonie kann ohne klinische Symptome ablaufen. Wegen genau dieses nicht belegten Risikos für Folgeerkrankungen und dieser möglichen Asymptomatik ist der Krankheitswert einer Hypotonie nicht global anerkannt. Vorteil an dem Surrogat-Endpunkt ist die Praktikabilität, er ist schneller, günstiger und mit weniger Mitteln zu messen als die Folgen dieses Endpunktes. Zudem ist er zuverlässig, objektivierbar, reproduzierbar und klinisch zugänglich. Außerdem weist er eine Art „Dosis-Wirkbeziehung“ auf, d.h. je niedriger der Blutdruck bzw. je schneller die Blutdruckamplitude abfällt, desto größer ist das Risiko Folgen zu erleiden. Der Endpunkt ist sensitiv, d.h. misst man konsequent Blutdruckwerte, so hat man die meisten Patienten mit erhöhtem Hypotonierisiko erfasst. Der Endpunkt ist auch spezifisch, d.h. kann man keine Hypotonie messen, so hat man die meisten Patienten ohne Folgerisiko ausgeschlossen.

6.4 Stärken und Schwächen des statistischen Modelles

Vorteil des gemischt linearen modell Modelles ist, dass jede Variable, ob fixer (z.B. Geschlecht) oder zufälliger Effekt (z.B. Medikation) auf die Zielvariable Hypotonie bezogen werden kann. In diesem Längsschnittmodel kann so ermittelt werden, ob ein zufälliger Effekt einen zeitabhängigen Einfluss auf die Zielvariable besitzt. Auch können die Patienten nach erstmaligem Auftreten einer Hypotonie bis zu ihrer Entlassung weiterverfolgt werden (kein drop-out wie bei der Cox-Regression). Das Modell ist für die Auswertung gut geeignet, da nach dem KS-Test die Blutdruckwerte nicht normalverteilt sind, das Modell dies jedoch nicht als Voraussetzung sieht. Des Weiteren eignet sich das Modell gut für Datensätze die relativ viele missing values beinhalten, was in dieser Anwendungsbeobachtung der Fall ist. Auch werden in der Anwendungsbeobachtung durch die Beobachtung von Patienten über die Zeit (d.h. man macht wiederholte Beobachtungen an denselben Individuen über die Zeit), Longitudinaldaten erhoben, für die sich das gemischte Modell gut eignet (abhängige Daten). Eine Schwäche des Modelles ist die Unterstellung, dass die Blutdruckmessungen voneinander nicht-unabhängig sind, da davon ausgegangen werden muss, dass Blutdruckwerte von der gleichen Person ähnlicher sind als Blutdruckwerte von verschiedenen Personen. Außerdem nimmt die Korrelation der Daten über die Zeit ab, das bedeutet, man geht davon aus, dass 2 zeitlich kurz hintereinander durchgeführte Blutdruckmessungen stärker korrelieren als 2 Messungen zwischen denen ein großer zeitlicher Abstand liegt. Eine weitere Schwäche des Modells liegt in seiner komplexen Struktur und der damit zeitaufwendigen Auswertung.

6.5 Diskussion der Ergebnisse aus der Anwendungsbeobachtung

Diskussion der Medikation:

Am ersten vollständigen Liegetag erhielten die Patienten eine mittlere Anzahl von 6,39±3,27 Wirkstoffen, am letzten vollständigen Liegetag eine mittlere Anzahl von 7,18±3,07. Diese Erhöhung der Wirkstoffanzahl deckt sich mit den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung von Fay et al., die ebenfalls auf den gerontopsychiatrischen Stationen der medbo durchgeführt wurde. Hier erhielten die Patienten bei stationärer Krankenhausaufnahme eine mittlere Anzahl von 6,71±3,69 Wirkstoffen, sowie bei Entlassung eine mittlere Anzahl von 7,34±3,41 Wirkstoffen.[36] Unter den verschrieben Medikamenten erhielten die Patienten eine mittlere Anzahl von 2,01±1,57 Antihypertonika. Sie gehören nach Abbildung 50 zu der Wirkstoffgruppe, die nur selten an und abgesetzt werden, sondern dauerhaft täglich

eingenommen werden. Dies liegt zum einen daran, dass bei mangelnder Wirksamkeit ein weiteres antihypertensives Präparat zur bestehender Blutdruckmedikation kombiniert wird, anstatt das ungenügend wirksame Präparat abzusetzen.[20] Zum anderen entfalten Antihypertensiva ihre volle Wirksamkeit erst bei Dauertherapie. Diese dauerhafte Kombinationstherapie aus mehreren Antihypertensiva kann erklären, dass der mittlere Blutdruck in dieser Anwendungsbeobachtung stets unter 135:80mmHg lag. Somit ist der Blutdruck bei geriatrischen Patienten unter den Werten eingestellt, die nach der deutschen Blutdruckliga als „hochnormal“ gelten (140:90mmHg). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus dem Gesundheitssurvey 2015 des Robert Koch Institutes, nach denen bei 72% der Patienten in Folge medikamentöser Therapie die Blutdruckwerte unter 140:90mmHg sanken.[29] Wie bereits oben erwähnt steigt nun die Wirkstoffanzahl während des Aufenthaltes des Patienten und unter diesen Medikamenten sind auch Antihypertensiva oder Wirkstoffe die eine Blutdrucksenkung vermitteln können. Die mittlere Anzahl dieser Arzneimittel mit beschriebener UAW Hypotonie liegt bei 3,67±1,9 (Spanne 0-11). Lediglich 10 Patienten (2,9%) erhielten einen Wirkstoff für den in der Fachinformation keine Hinweise auf eine Hypotonie gegeben waren. Neben der signifikanten positiven Korrelation mit dem Alter der Patienten und der Anzahl an Diagnosen, korreliert sie ebenfalls positiv mit der Anzahl an Hypotonien. Auch im gemischt linearen Modell zeigt sich diese Variable als signifikant, denn mit jedem zusätzlich verschriebenen Arzneimittel mit UAW Hypotonie steigt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,172. Ist nun der Blutdruck auf dieses niedrige Level eingestellt und der Patient erhält während seines Aufenthaltes mehr Wirkstoffe mit beschriebener UAW Hypotonie (Risikoerhöhung pro Wirkstoff um Faktor 1,172) zusätzlich zu seiner antihypertensiven Dauertherapie, so kann sich das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Die prozentuale Bestimmung der Verschreibungstage bei den Patienten, die das Medikament erhalten haben, wird im folgenden Text als „Einnahmequote“ oder „Regelmäßige Einnahme“ bezeichnet. Dies dient zur Differenzierung welche Wirkstoffe öfters an und abgesetzt werden und welche Wirkstoffe dauerhaft eingenommen werden. Bei Substanzen die als Dauermedikation täglich zuverlässig eingenommen werden, kann davon ausgegangen werden, dass die Chance von passenden therapeutischen und dosisbezogenen Plasmakonzentrationen höher ist als bei Substanzen die bei Bedarf gegeben werden. Als Faustregel rechnet man mit einer steady-state Plasmakonzentration nach 5 Halbwertszeiten. Die Überlegung ist weiter, dass Wirkstoffe in Dauermedikation mit dementsprechenden Plasmakonzentrationen ein

höheres Interaktionspotential mit anderen Wirkstoffen besitzen, als Substanzen die öfters an – und abgesetzt werden.

Nach der statistischen Auswertung der Anwendungsbeobachtung konnten für folgende Wirkstoffgruppen ein signifikanter Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie gefunden werden.

Thrombocytenaggregationshemmer besaßen nach dem gemischt linearen Modell einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Diese Wirkstoffgruppe besaß eine „Einnahmequote“ von 84,3% bei den Patienten die die Medikamente erhielten. (115 Patienten, entspricht 33%). Hauptwirkstoffe dieser Gruppe waren Acetylsalicylsäure, sowie Clopidogrel, wobei nur für Clopidogrel die in Punkt 6.1.2 aufgeführte Risikoerhöhung in der Literatur gefunden wurde. Acetylsalicylsäure wurde im Wirkstoffscore mit 0 bewertet, also mit keinem Einfluss in blutdruckregulierende Prozesse, Clopidogrel wurde nach dem Wirkstoffscore mit dem Wert 1 belegt. Da diese Wirkstoffklasse bei vielen Patienten (hier bei 33% der Patienten) verschrieben wurde, sie dauerhaft verschrieben wird (84,3% „Einnahmequote“) und sie nach dieser Anwendungsbeobachtung einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden besitzt, muss der Einfluss dieser Wirkstoffklasse auf den Blutdruck in weiteren Studien untersucht werden und gegebenenfalls der Wirkstoffscore angepasst werden.

Heparine besitzen in dieser Anwendungsbeobachtung einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden (p 0,047). Heparin sowie Enoxaparin als Vertreter dieser Gruppe wurden nach dem Wirkstoffscore mit dem Risikowert 0 belegt, lediglich das Dalteparin bekam den Wert +1 zugewiesen, auf Grund eines Hinweises in der Fachinformation auf eine Senkung des Blutdruckes. 21,6% der Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes mindestens einmal eines dieser Heparine, wobei sie mit 64,4% der möglichen Einnahmetage regelmäßig eingenommen wurden. Cirillo et al. geben wie oben bereits erwähnt eine Korrelation zwischen der reduzierten Blutviskosität und einem reduziertem peripheren Widerstand als möglichen Mechanismus einer Blutrucksenkung an.[56]

Auf Grund der häufigen und dauerhaften Verschreibung und Hinweisen aus dieser Anwendungsbeobachtung einer Beeinflussung des Blutdruckes und den Ergebnissen von Cirillo et al. sind weitere Untersuchungen notwendig, um dann gegebenenfalls diese Wirkstoffklasse im Score anzupassen.

Ramipril ist als einziger Vertreter der ACE- Inhibitoren mit signifikantem Einfluss das Risiko einer Hypotonie zu beeinflussen. Dies kann daran liegen, dass andere ACE-Inhibitoren mit unter 5% der möglichen Einnahmetage zu selten verschrieben wurden und somit keine

Signifikanz festgestellt werden konnte. Ramipril wird bei 34,5% der Patienten dieser Anwendungsbeobachtung verschrieben und mit 81,9% „Einnahmequote“ dauerhaft eingenommen. Somit wird Ramipril im Wirkstoffscore weiterhin mit 4 bewertet, um die weiteren ACE-Inhibitoren zu beurteilen müsste eine größere Anwendungsbeobachtung mit mehr Patienten durchgeführt werden.

Torasemid ist als einziger Vertreter der Diuretika mit signifikantem Einfluss das Risiko einer Hypotonie zu beeinflussen. Das ebenfalls häufig eingesetzte HCT bei 21,6% der Patienten mit einer „Einnahmequote“ von 76,1% ist zwar im Wirkstoffscore wie das Torasemid mit dem Wert 2 belegt, jedoch besitzt es nach dem gemischt linearen Modell keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Torasemid wird vergleichbar häufig eingesetzt wie das HCT und zwar bei 27,3% der Patienten und ebenfalls so selten an – oder abgesetzt (72,9% „Einnahmequote“). Somit bleibt zu überlegen, ob trotz vergleichbarem „theoretischem“ Risiko (Wirkstoffscore bei 2, ähnliche Verschreibungshäufigkeit in Dauertherapie) eine Abstufung des Torasemids erfolgen sollte, auf der Basis dieser Anwedungsbeobachtung.

Der signifikante Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden kann für die Wirkstoffklasse der Protonenpumpenhemmer weder aus dem Wirkstoffscore (-prazole bei 0), noch durch die Literatur erklärt werden. Die PPI’s gehören zu den meist verschriebenen Wirkstoffen dieser Anwendungsbeobachtung mit 45,1% der Patienten. Sie wurden mit einer „Einnahmequote“ von 84,3% dauerhaft eingenommen. Durch die hohe Verschreibungshäufigkeit ist auch auszuschließen, dass eine mit einem höheren Grundrisiko behaftete Subgruppe (z.B. besonders alte Patienten) dieses Medikament vorwiegend erhielten. Somit kann bis dato dieses Ergebnis leider nicht plausibel erklärt werden.

Pipamperon, das bei 58,0% der Patienten verschrieben wurde, besitzt nach dem gemischt linearen Modell einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Es gehört zu den Medikamenten die oft an-oder abgesetzt werden, da sie an 52,5% der Verschreibungstage, bei Patienten die dieses Medikament erhielten, eingenommen wurden. Im Wirkstoffscore wurde das Pipamperon mit einem Wert von 4 als ebenfalls risikoreich eingestuft. Dies wird durch die Anwendungsbeobachtung nun bestätigt.

Risperidon das bei 42,8% % der Patienten verschrieben wurde, besitzt nach dem gemischt linearen Modell einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Es gehört zu den Medikamenten die regelmäßig eingenommen werden, da sie an 66,1% der Verschreibungstage, bei Patienten die dieses Medikament erhielten, eingenommen wurden.

Für Risperidon ist die hohe zentrale (89-98,8%) und periphere α_1-Rezeptorbesetzung (89,4-95,7%) vergleichbar. Auch konnte für Risperidon eine zentrale, sowie periphere 5-HT-2A-Rezeptorbesetzung berechnet werden, die ebenfalls vergleichbar hohe Werte liefert (99-99,9% vs. 83-95%). Im Wirkstoffscore wurde das Risperidon daher mit einem Wert von 3 als risikoreich eingestuft. Dies wird durch die Anwendungsbeobachtung nun bestätigt.

Statine werden in dieser Anwendungsbeobachtung bei 31,0% der Patienten eingesetzt und mit 89,1% „Einnahmequote“ dauerhaft eingenommen. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 2035 Millionen definierte Statin- Tagesdosen für 5,6 Millionen Patienten verschrieben.[416] In dieser Anwendungsbeobachtung wurden insgesamt 2375 Statin - Verschreibungstage während der Anwendungsbeobachtung gezählt (insg. 9133 Verschreibungstage; 26%). Erhält ein Patient ein Statin, so wird es also selten an –oder abgesetzt, sondern in Dauertherapie verschrieben. Es gibt wie bereits in Kapitel 6.1.2 beschrieben, Hinweise in der Literatur, dass Statine ein blutdrucksenkendes Potenzial besitzen. Dies bestätigt die Auswertung der Anwendungsbeobachtung im gemischt linearen Modell, nach dem Statine als zeitabhängige Variable einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden besitzen. (p 0,045).

Nach dem Wirkstoffscore besitzen die Vertreter der Opioid-Analgetika einen Risikoscore von 3 oder 4. Auch nach der Anwendungsbeobachtung besitzen sie einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Somit werden hier die theoretischen Überlegungen und Literaturstudien durch die klinische Auswertung bestätigt. Mit 17,5 % der Patienten zählen die Opioide zu denen in der Anwendungsbeobachtung häufig verschriebenen Wirkstoffen. Erwartungsgemäß werden sie mit 56% „Einnahmequote“ nicht dauerhaft verschrieben.

Die Gabe von Elektrolyten besitzt nach dieser Anwendungsbeobachtung einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Insgesamt wurden Elektrolyte bei 31,6% der Patienten verschrieben mit einer regelmäßigen Einnahme von 69,7%. Elektrolytverschiebungen waren bei 19% der Patienten beschrieben. Diese divergierende Zahl von Elektrolytverschreibungen und dokumentierten Elektrolytverschiebungen kann dadurch erklärt werden, dass sie als Diagnose nicht zuverlässig codiert wurde. Dadurch kann auch die Signifikanz der Elektrolytsubstitution auf das Risiko einer Hypotonie erklärt werden, denn die ursächliche Erkrankung erhöht das Risiko um den Faktor 2,084 im Vergleich zu Patienten, die diese Diagnose nicht codiert hatten.

Als letzte Medikamentengruppe besaß die Klasse der Chinolone einen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Im theoretischen Wirkstoffscore besitzen sie ein Risiko von 1-2. In dieser Anwendungsbeobachtung werden sie bei 8,6% der Patienten eingesetzt und mit einer Einnahme von 28,3% häufig an – und abgesetzt. Durch die geringen Verschreibungshäufigkeiten und die nicht durchgängige Einnahme kann die geringe Risiko-Einschätzung nach der Wirkstoffscore von 1 oder 2 je nach Wirkstoff beibehalten werden.

Aufenthaltsdauer:

Die Aufenthaltsdauer senkt nach dem gemischt linearen Modell das Risiko eine Hypotonie zu erleiden mit jedem Liegetag um den Faktor 0,028 und korreliert invers mit dem Alter. Das Alter wiederrum erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden signifikant (Faktor 1,057). So korreliert eine längere Aufenthaltsdauer mit einem jüngeren Alter und beides in der Konsequenz mit einem sinkenden Hypotonierisiko.

Anhand der in Kapitel 5.3.1 beschriebenen signifikanten Korrelationen mit der Aufenthaltsdauer kann für diese Patientenpopulation eine Gleichung aufgestellt werden, die die Einflüsse dieser Variablen auf die Aufenthaltsdauer quantifiziert. Über eine multiple lineare Regression kann für diese Population die Aufenthaltsdauer näherungsweise abgeschätzt werden mit der Regressionsgleichung:

Aufenthaltsdauer = -0,181*Alter + 2,557*AnzahlPIW –
10,477*AnzahlWSohneDosisanpassungbeiLI –
0,379*Nierenfunktionsstörung – 4,549*Compliance +39,560

Formel 8 Regressionsgleichung der Aufenthaltsdauer

Das r mit 0,381 entspricht einer moderaten Korrelation. Das korrigierte r2 von 0,145 entspricht einer mittleren Varianzaufklärung.

Das Alter als Risikofaktor einer Hypotonie.

Das Alter erhöht wie bereits beschrieben das Risiko eine Hypotonie zu erleiden signifikant. Zudem korreliert es positiv mit der Anzahl der Wirkstoffe für die in der Fachinformation eine Hypotonie als UAW beschrieben ist. Mit jedem solchem Wirkstoff erhöht sich das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,172. Auch korreliert das Alter positiv mit der Anzahl der Diagnosen, wobei mit jeder zusätzlichen Diagnose das Risiko einer Hypotonie um den Faktor 1,18 steigt. Zudem korreliert das Alter invers mit einer ausreichenden Ernährung, die das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 0,456 erniedrigt. (im Vergleich zu

Patienten mit einer mangelhaften Ernährung). Somit kann das in Kapitel 2.5 beschriebene höhere Risiko für geriatrische Patienten nun zahlenmäßig belegt werden.

Geschlecht:

Männer besitzen im Vergleich zu Frauen ein um den Faktor 1,638 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Eine mögliche Erklärung hierfür kann bisher weder durch die Literatur noch durch die Ergebnisse der statistischen Auswertung gefunden werden. Weder in der Erkrankungshäufigkeit der Diagnosen die zu einer signifikanten Risikoerhöhung beitragen, noch in der Altersstruktur existieren signifikante Unterschiede zwischen Mann und Frau. Der Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit einer Hypertonie, die nach obiger Auswertung das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 0,41 senkt, ist mit 74,78% der Frauen und 72,95% der Männer ebenfalls nicht signifikant.

Diagnosen:

Die mittlere Anzahl der Diagnosen lag bei 5,92±2,45 bei einer Spanne von 1-15 Diagnosen pro Patient. Die Anzahl der Diagnosen korreliert positiv mit dem Alter (Risikoerhöhung Hypotonie Faktor 1,057), sowie invers mit der GFR (<30ml/min Risikoerhöhung Hypotonie Faktor 1,72). Nach dem gemischt linearen Modell erhöht sich mit jeder zusätzlichen Diagnose das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,18.

Bei 40,8% der Patienten (142 Patienten) wurde die Diagnose Demenz codiert, wobei 38,49% der Frauen und 45,1% der Männer betroffen waren. Das Vorliegen der Diagnose Demenz erhöht das Risiko einer Hypotonie um den Faktor 1,934 im Vergleich zu Patienten die keine Demenzerkrankung aufweisen. Das Alter korreliert positiv mit der Diagnose Demenz (Faktor 1,138 pro zusätzliches Lebensjahr). Hingegen war die Diagnose Alzheimer (85 Patienten), für die in der Literatur ebenfalls ein erhöhtes Hypotonierisiko beschrieben ist, in dieser Untersuchung nicht signifikant. Eine Schwäche der Auswertung der Anwendungsbeobachtung ist hier die Differenzierung zwischen der Diagnose Alzheimer und Demenz. Nach der Untersuchung von Hogen et al. wäre es auch möglich gewesen beide Diagnosen gemeinsam zu betrachten und nach der Schwere der Erkrankung zu differenzieren, da sie zu dem Ergebnis kamen, dass ein niedriger Blutdruck mit der Progression der Erkrankung korreliert.[405]

Delirante Patienten besitzen ein um den Faktor 3,148 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als nicht-delirante Patienten. Insgesamt waren 6,6% der Patienten delirant (23

Patienten), 4,4% der Frauen sowie 10,7% der Männer, wobei das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen dieser Diagnose hatte. Einem Delir können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen wie beispielsweise eine Hypokaliämie, ein Alkoholentzug oder anticholinerge Wirkungen von Arzneimitteln (z.B. Tricyclische Antidepressiva). Pathomechanistisch ist der Einfluss eines Delir auf die Blutdruckregulation weder beschrieben noch plausibel erklärbar. Auch konnte nicht nachvollzogen werden, ob das Delir bei den insgesamt 23 Patienten arzneimittelbedingt war, da keine Plasmakonzentrationen bestimmt wurden. Auf Grund des großen Einflusses des Delirs nach dieser Anwendungsbeobachtung auf das Risiko einer Hypotonie, muss in zukünftigen Studien dieses Ergebnis weiter untersucht werden.

Nach dieser Anwendungsbeobachtung erhöht die Diagnose einer funktionellen Darmstörung das Risiko einer Hypotonie um den Faktor 1,606 im Vergleich zu Patienten denen diese Diagnose fehlte. Insgesamt waren 82 Patienten (23,6% der Patienten) von dieser Diagnose betroffen, wobei in dieser Diagnosegruppe viele Diagnosen zusammengefasst werden. Dies begründet sich aus der begrenzten Patientenzahl bei Einzelbetrachtung, sowie aus einer möglichen gemeinsamen Pathologie bzw. Folge. So kann die gemeinsame Betrachtung einer Obstipation und Diarrhö und Erbrechen damit begründet werden, dass diese Erkrankungen mit einer Störung des Flüssigkeitshaushaltes einhergehen. Da diese Diagnosegruppe mit 82 betroffenen Patienten, 1521 Verschreibungstagen (von 9133 Gesamtverschreibungstagen) klinisch relevant ist und es in dieser Arbeit Hinweise auf eine Hypotonie-Risikoerhöhung gibt, muss in weiterführenden Untersuchungen der Einfluss dieser Variable weiter erforscht werden.

Bei 144 Patienten (41,4%) wurden Erkrankungen codiert, die unter der Variablen „cardiale Funktionsstörung“ zusammengefasst wurden, wobei 40,71% der Frauen und 42,62% der Männer betroffen waren. Das Alter übt einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen dieser Diagnosegruppe aus (Faktor 1,073). Das Vorliegen einer cardialen Funktionsstörung (siehe Kapitel 4.2.1) erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden im Vergleich zu Patienten ohne diese Diagnose um den Faktor 1,556. Unter diesem Punkt war nicht nur der Zustand nach einem Myocardinfarkt verzeichnet, sondern auch eine Herzinsuffizienz, Arrhythmien, KHK und Klappenstenosen. Die in Kapitel 6.1.7 beschriebene Framingham Heart Study gab als mögliche Ursache für eine Blutdrucksenkung nach Myocardinfarkt infarktbedingte Schäden am Myocard an.[49] Auch Arrhythmien können durch Schäden am Myocard entstehen, beispielsweise durch Vernarbungen, Ischämien oder Hypoxien.[8] Eine Herzinsuffizienz und

KHK werden ebenfalls unter diesem Punkt eingeschlossen, da eine Herzinsuffizienz unter anderem durch eine KHK bedingt sein kann.[8] Charakteristisch für eine Herzinsuffizienz ist ein eingeschränktes Herzzeitvolumen,[8] das nach der Formel in Kapitel 2.1 den arteriellen Blutdruck mitbestimmt. Somit können die oben genannten Diagnosen trotz unterschiedlicher Pathogenese unter dem Punkt cardiale Funktionsstörung zusammengefasst werden, da sie einen gleichsinnigen Eingriff in die Blutdruckregulation bedingen können. Nachteile dieser breiten Gruppierung ist eine Nichtbeachtung der einzelnen Schweregrade der Erkrankung, sowie eine fehlende Abstufung der Einflussstärken der einzelnen Erkrankungen. Eine Abstufung nach Schweregrad, sowie eine Degruppierung war jedoch durch die Patientenzahl von 348 nicht praktikabel, da sonst die Häufigkeiten und somit die Signifikanz zu niedrig für die einzelnen Erkrankungen ausfällt und somit keine Aussage getroffen werden könnte.

Eine bakterielle Infektion erlitten insgesamt 75 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes (21,6% der Patienten), das Geschlechterverhältnis ist hier ausgeglichen (20,8% der Frauen, 22,95% der Männer). Das Alter korreliert signifikant positiv mit dem Auftreten einer bakteriellen Infektion (Faktor 1,043). Der Einfluss von bakteriellen und viralen Infektionen wurde in der Anwendungsbeobachtung getrennt in 2 Variablen untersucht. Eine Influenza, sowie eine Norovirus Infektion mit akuter Gastroenteritis besaßen keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Da eine relativ geringe Anzahl der Patienten eine Virusinfektion aufwiesen (28 Patienten, 8%), muss in weiterführenden Anwendungsbeobachtungen mit mehr betroffenen Patienten der Einfluss weiter untersucht werden. Hingegen war das Risiko eine Hypotonie zu erleiden bei bakteriellen Infektionen um den Faktor 2,334 höher als bei Patienten ohne bakterielle Infektion. Ein Vergleich mit der Literatur fällt hier schwer, da die Literatur häufig den Blutdruck im Zusammenhang mit einer Sepsis untersucht, die aber bei keinem Patienten der Anwendungsbeobachtung vorlag.

Eine Elektrolytverschiebung konnte bei 19,0% der Patienten beobachtet werden (66 Patienten), wobei prozentual gleich viele Frauen wie Männer hiervon betroffen waren (19% der Frauen, 18,9% der Männer). Das Alter korreliert signifikant positiv mit dem Auftreten einer Elektrolytverschiebung (Faktor 1,031). Eine Elektrolytstörung erhöht das Risiko eine Hypotonie zu erleiden nach dieser Anwendungsbeobachtung um den Faktor 2,084, im Vergleich zu Patienten die an keiner Elektrolytstörung leiden. Auch war die Häufigkeit mit 19% (66 Patienten) groß genug um eine signifikante Aussage treffen zu können. Dieses Ergebnis stützt die in Kapitel 6.1.7 beschriebene Literatur und kann für diese Patientenpopulation das Risiko quantifizieren.

19,6% der Patienten wiesen eine Nierenfunktionsstörung auf, wobei hiervon 25% der Männer und 16,7% der Frauen betroffen waren. Das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung korreliert positiv mit dem Alter (Risikoerhöhung Hypotonie Faktor 1,057), sowie invers mit der Aufenthaltsdauer (jeder Liegetag Risikosenkung um Faktor 0,028). Für eine GFR von unter 30ml/min oder für eine diagnostizierte Nierenfunktionsstörung ergibt sich ein erhöhtes Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,72 im Vergleich zu nierengesunden Patienten oder Patienten mit einer GFR von über 30ml/min. Durch eine verminderte renale Clearance können so Wirkstoffkonzentrationen steigen und das UAW Risiko erhöhen.

Protektive Faktoren:

In dieser Anwendungsbeobachtung konnten im gemischt linearen Modell 4 Faktoren ermittelt werden, die das Risiko für das Auftreten einer Hypotonie signifikant erniedrigen.

Mit jedem zusätzlichen Aufenthaltstag sinkt das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 0,028 und dies trotz oben erwähnter steigender Wirkstoffzahl während des Aufenthaltes. Dies kann mit einem verbesserten Ess-und Trinkverhalten während des Aufenthaltes begründet werden, da zum einen durch das Pflegepersonal der Patient dazu angehalten wird und zum anderen bei Verweigerung Flüssigkeit substituiert wurde. Insgesamt erhielten 20,1% der Patienten mindestens einmal während ihres Aufenthaltes eine Infusion mit Jonosteril. Zum anderen kann während des stationären Aufenthaltes der Blutdruck stetig überwacht werden, was die Zahl von 1,8 gemessenen Blutdruckwerten pro Patient beweist, und so bei niedrigen Werten die antihypertensive Therapie angepasst werden kann.

Eine ausreichende Ernährung stellt mit einem, um den Faktor 0,0456 erniedrigten Risiko, ebenfalls einen protektiven Faktor dar, im Vergleich zu Patienten die sich mangelhaft ernähren. Dieser Wert wird nur sehr gering durch die Verschreibung von hochkalorischer Kost beeinflusst, denn insgesamt wurden nur an 243 von insgesamt 9133 Verschreibungstagen zusätzlich Astronautenkost gegeben.

Widersprüchlich zu den Literaturdaten zeigte sich der Einfluss der Diagnose der Depression auf die Blutdruckregulation. Ist in den in Kapitel 6.1.7 genannten Quellen von einem niedrigeren Blutdruck bei depressiven Patienten auszugehen, zeigt sich eine Depression in dieser Anwendungsbeobachtung als protektive Variable eine Hypotonie zu erleiden. Depressive Patienten besitzen eine um den Faktor 0,507 niedrigeres Risiko eine Hypotonie zu erleiden als nicht-depressive Patienten. Eine mögliche Begründung kann in der unterschiedlichen Altersverteilung der depressiven und nicht-depressiven Patienten gefunden

werden. Der Unterschied im Alter bei depressiven Patienten mit 72,37 Jahren war nach dem t-Test signifikant bezüglich des Alters bei nicht-depressiven Patienten mit 78,15 Jahren. Mit jedem Lebensjahr steigt bei diesem Patientenkollektiv das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,057, sodass bei den Depressionspatienten das signifikant jüngere Alter das Risiko einer Hypotonie erniedrigt. Kein Wirkstoff aus der Klasse der Antidepressiva besitzt hier einen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Um diesen Punkt weiter zu untersuchen muss eine Anwendungsbeobachtung an depressiven und nicht depressiven Patienten erfolgen, die eine ähnliche Altersverteilung aufweisen, damit der Störeinfluss dieser Einflussvariable minimiert werden kann.

Protektiv ist ebenfalls die Diagnose einer Hypertonie zu sehen, da diese das Risiko einer Hypotonie um den Faktor 0,588 im Vergleich zu Patienten die keine Hypertonie codiert hatten erniedrigt. Eine Hypertonie stellt mit 74,1% betroffenen Patienten in dieser Anwendungsbeobachtung eine der häufigsten Diagnosen dar (258 Patienten), wobei 74,78% der Frauen und 72,95% der Männer hiervon betroffen waren. Das Alter und das Auftreten einer Hypertonie korrelieren signifikant (Faktor 1,065).

Anzahl der Hypotonien:

Anhand der in Kapitel 5.3.1 beschriebenen signifikanten Korrelationen mit der Anzahl der Hypotonien, kann für diese Patientenpopulation eine Gleichung aufgestellt werden, die die Einflüsse dieser Variablen auf die Anzahl der Hypotonien quantifiziert. Über eine multiple lineare Regression kann für diese Population die Anzahl der Hypotonien näherungsweise abgeschätzt werden mit der Regressionsgleichung:

Anzahl Hypotonien = 0,051*Alter – 0,317*AnzahlAntihypertonika + 0,173*AnzahlAMmit UAWHypotonie +0,214*AnzahlCYP-INH + 0,341*AnzahlDiagnosen – 2,051*AnzahlWSohneDosisanpassungbeiNierenfunktionsstörung + 2,039*Nierenfunktionsstörung + 1,977*Trinkverhalten – 2,792*Ernährung – 3,228

Formel 9 Regressionsgleichung der Anzahl Hypotonien

Das r mit 0, 369 ergibt eine moderate Korrelation. Das korrigierte r2 mit 0,136 entspricht einer mittleren Varianzaufklärung.

Die in Kapitel 5.3.1 angegeben Effektstärken sind meist schwach ausgeprägt. So kann die schwache Beziehung bei Betrachtung einzelner Variablen dadurch erklärt werden, dass die Variablen multifaktoriell beeinflusst werden.

Unter 5% Häufigkeit konnten keine Aussagen zur Signifikanz getroffen werden. Dies betraf die Diagnosen Parkinson, org. Halluzinose, Venenerkrankung, Leberfunktionsstörung, Erkrankung Knochenmark, Kachexie und Erkrankungen am Auge.

6.6 Vergleich des Hypotonie Risikoscores mit der Anwendungsbeobachtung

Der Risikoscore Teil A „Wirkstoffscore“:
Bezüglich des Wirkstoffscores konnten anhand der Anwendungsbeobachtung neue Erkenntnisse gewonnen werden, welche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen einen Beitrag zur Risikoerhöhung einer Hypotonie leisten können, die durch die theoretischen Überlegungen so nicht zu erwarten wären. Auch konnte das Risiko der Wirkstoffe, die im oben genannten Score mit dem höchsten Risiko 4 belegt sind, mit Ausnahme des Ramipril und Pipamperon durch die Anwendungsbeobachtung nicht bestätigt werden. Unter den Medikamenten mit dem theoretischen Score von 3 war im statistischen Modell das Risperidon statistisch signifikant. Für Risperidon konnte die ähnliche prozentuale Besetzung der peripheren und zentralen α_1-Rezeptoren berechnet werden, sowie für zentrale und periphere 5-HT_{2A}-Rezeptoren (99-99,9% vs. 83-95%). Auch konnte für die Opioide ein signifikanter Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie im gemischten Modell bewiesen werden. Für die anderen, im theoretischen Score risikoerhöhenden Wirkstoffe bleibt hier leider eine Bestätigung über die Anwendungsbeobachtung aus. Auch kann der signifikante Einfluss der Protonenpumpeninhibitoren in der Anwendungsbeobachtung nicht über den Hypotonie-Risikoscore erklärt werden. Hier müssen weitere Untersuchungen folgen, damit die Verschreibungshäufigkeit seltener verschriebener Wirkstoffe ansteigt, um robustere Aussagen zur Signifikanz treffen zu können.

In den theoretischen Hypotonie-Risikoscore geht ein Alter über 60 Jahre als risikoerhöhender Faktor ein, begründet aus den in Kapitel 2.4.3 beschriebenen Aspekten. Bei unserem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 76,0 Jahren, steigt mit jedem Lebensjahr das Risiko eine Hypotonie zu erleiden um den Faktor 1,057. Daher kann der Punkt Alter über 60 weiterhin mit +1 bewertet werden.

Indirekt im theoretischen Score erscheinen die Diagnosen, zusammengefasst unter dem Punkt „mehr als 2 Diagnosen für die eine Hypotonie in der Literatur beschrieben ist“. Nach der

Anwendungsbeobachtung kann der Einfluss der verschiedenen Diagnosen, die nach der Literatur in den Score einfließen weiter differenziert werden.

Risikoerhöhende Diagnosen im Score	**Risikoerhöhung nach gemischt linearem Modell**
Demenz	Faktor 1,934
Myocardinfarkt	Cardiale Funktionsstörung Faktor 1,556
Bakterielle Infektion	Faktor 2,334
Elektrolytstörung	Faktor 2,084
Chronische Nierenerkrankung	Faktor 1,720
Parkinson	---
Depression	Senkt Risiko um Faktor 0,507
Epilepsie	---
Leberfunktionsstörung	---
Schmerz	---
Anämie	---
---	Delir Faktor 3,148
---	Funktionelle Darmstörung Faktor 1,606

Tabelle 53 Vergleich risikoerhöhender Diagnosen im Score mit den Ergebnissen des gemischt linearen Modelles

Diese Risikoerhöhungen sind immer im Vergleich zu Patienten zu sehen, die diese Erkrankung nicht aufweisen.

Konsequenzen der durch die Anwendungsbeobachtung nicht belegbaren Diagnosen:

Die Literaturdaten zur Beeinflussung der Blutdruckregulation bei Parkinsonpatienten konnten durch die Anwendungsbeobachtung nicht bestätigt werden. Dies kann jedoch zum einen den anderen Zielparamter „Orthostase“ in der Literatur als Ursache finden. Zum anderen waren bei lediglich 16 Patienten (4,6%) der Anwendungsbeobachtung eine Parkinsondiagnose diagnostiziert, sodass hier die fehlende Signifikanz auch an dem zu geringen Stichprobenumfang liegen kann. Somit kann der Einfluss eines Parkinsons auf die Blutdruckregulation bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht näher interpretiert werden.

Eine Epilepsie besitzt nach dieser Anwendungsbeobachtung keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. 29 Patienten hatten eine Form der Epilepsie codiert, das entspricht 8,3%. Da bis dato noch Literatur fehlt, die den Einfluss einer Epilepsie auf den Blutdruck genauer untersucht und in dieser Anwendungsbeobachtung lediglich für 29 Patienten eine Aussage getroffen werden kann, sind weitere Untersuchungen dringend notwendig.

Das Vorliegen einer Leberfunktionsstörung (siehe Kapitel 4.2.1) besaß keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Jedoch war die Häufigkeit der Erkrankung von 2% (7 Patienten) zu gering um hier eine Signifikanz feststellen zu können. Studien beschreiben hier eine Blutdrucksenkung bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium mit Zirrhose und Aszites (siehe Kapitel 6.1.6). Jedoch wurde als Leberfunktionsstörung in dieser Arbeit der Child Pugh außer Acht gelassen, sowie auch Leberwerterhöhungen ab dem 3fachen miteingeschlossen. Hintergrund war die theoretische Überlegung eines verminderten hepatischen Blutflusses (auch bedingt durch den Alterungsprozess siehe Kapitel 2.5) und somit einer Veränderung des Arzneistoffmetabolismus. Da dieser Punkt keine Signifikanz aufwies, die Erkrankung in der Patientenpopulation zu selten vorkam und die Literatur eine Beeinflussung des Blutdruck für schwere Formen beschrieb, muss in weiteren Untersuchungen der Einfluss dieser Grunderkrankung noch genauer erforscht werden.

Eine Schmerzdiagnose besitzt in dieser Anwendungsbeobachtung keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Die Häufigkeit einer Schmerzdiagnose war mit 19% (66 Patienten) groß genug um eine Signifikanz feststellen zu können. Somit kann die Vermutung, dass ein gesteigertes Schmerzempfinden mit einer gestörten Blutdruckregulation einhergehen kann, nicht bestätigt werden.

Das Vorliegen einer Anämie (siehe Kapitel 4.2.1) hatte bei dieser Patientenpopulation keinen signifikanten Effekt auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden. Die in Kapitel 6.1.6 beschriebene Studie untersuchte den umgekehrten Fall, also eine Hypertonie bei erhöhtem Hämatokrit Wert. Somit kann der Umkehrschluss nicht gezogen werden.

Somit kann überlegt werden, ob eine Schmerzdiagnose und die Diagnose einer Anämie zukünftig weiter als risikoerhöhende Diagnosen im Score bestehen bleiben sollten. Um Aussagen über die Risikoerhöhung einer Hypotonie für die Diagnosen Parkinson, Leberfunktionsstörung sowie einer Epilepsie war die Erkrankungshäufigkeit dieser Patientenpopulation zu gering. Deshalb werden diese Diagnosen vorläufig im Score beibehalten, bis robustere Daten gewonnen werden können.

Konsequenzen der im Score fehlenden, aber in der Anwendungsbeobachtung signifikanten Diagnosen:

Nicht in der Literatur beschrieben, jedoch in der Anwendungsbeobachtung signifikant war eine Risikoerhöhung durch die Diagnose „Delir“ (Faktor 3,14), sowie einer funktionellen Darmstörung. Da das Delir nach dieser Anwendungsbeobachtung einen stark

risikoerhöhenden Effekt ausüben kann, ist zu überlegen, ob diese Diagnose nicht in den Score miteingehen sollte.
Für die in der Literatur beschriebenen Diagnosen, die mit einer Blutdrucksenkung zusammenhängen, konnte für die Demenz, den Myocardinfarkt, die bakterielle Infektion, sowie eine Elektrolytstörung das Risiko quantifiziert werden.

Rauchen
In dieser Anwendungsbeobachtung stellte das häufigste Genussmittel das Rauchen mit 38 Patienten dar (17,7%). Nach dem Gesundheitssurvey des RKI rauchen 20,3% der Frauen und 29% der Männer (ab einem Alter von 15 Jahren), wobei ab einem Alter von 60 Jahren ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen ist (ohne Zahlenangabe).[29] Der Wert von 17,7% unterliegt somit einem population bias, der vor dem Hintergrund der Multimorbidität der Patienten und des Alters (Median bei 75 Jahren) gesehen werden muss. Nach dem gemischt linearen Modell besitzt das Rauchen mit einem p-Wert von 0,46 keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Auch nimmt die Relevanz des Rauchens auf Grund sinkender Prävalenzzahlen im Alter ab. Somit kann diskutiert werden, ob der Punkt des Rauchens weiter im Score verbleiben soll.

Dehydratation
Eine Dehydratation geht in der Anwendungsbeobachtung unter dem Punkt „mangelhaftes Trinkverhalten“ mit ein, das 63 Patienten (18,1) aufwiesen. Mit einem p-Wert von 0,199 besitzt ein mangelhaftes Trinkverhalten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Hypotonie. Dies kann durch den bias des stationären Settings erklärt werden. Verweigert ein Patient das Trinken oder trinkt er nicht genug, so wird dem Patienten Flüssigkeit in Form von Jonosteril zugeführt. Insgesamt erhielten 70 Patienten (20,1%) während ihres Aufenthaltes eine Flüssigkeitssubstitution. Dadurch wird eine Verminderung des Blutvolumens, sowie eine Reduzierung der Nierenfunktion verhindert und somit einer Blutdrucksenkung vorgebeugt. Trotzdem soll der Punkt in dem Score verbleiben, da er im ambulanten Setting durch die nicht garantierte Flüssigkeitssubstitution durchaus ein risikoerhöhendes Potential besitzen kann.

Compliance
In dieser Anwendungsbeobachtung war der Einfluss der Compliance des Patienten auf das Risiko eine Hypotonie zu erleiden nicht signifikant (p-Wert 0,242). Von den 198 Patienten bei denen eine Information über die Compliance vorlag waren 118 (59,6%) sicher compliant, wohingegen 80 Patienten (40,4%) ihre Medikation nicht regelmäßig einnahmen. Auch diese

Variable unterliegt dem bias des stationären Settings, da hier geschultes Pflegepersonal die Medikamente für den Patienten stellt und ihn an die Einnahme erinnert. Auch kann durch die Betreuung der Pflege ein Patient, der im häuslichen Umfeld seine Medikamente verweigert, auf der Station zur sicheren Einnahme gelenkt werden. Der theoretische Gedanke, dass eine zuverlässige Medikamenteneinnahme zu einem erhöhten Risiko für Hypotonie, durch den Aufbau therapeutischer und dosisbezogener Wirkspiegel, kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Durch die Anwendungsbeobachtung ist es nun möglich den Score anzupassen. Dabei muss überlegt werden, welche Konsequenzen eine Anpassung eines Hypotonie-Scores, der erfolgreich validiert wurde nach sich zieht. Die statistische Auswertung konnte klar zeigen, dass Patienten mit einem höheren Score auch ein höheres Risiko für eine Hypotonie besitzen. Durch die statistische Auswertung jedoch könnten jetzt einzelne Faktoren differenzierter gewichtet werden und sogar protektive Faktoren miteinfließen. Nach dem Vergleich zwischen der Literatur und den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung ist es nun möglich die Wahl der Diagnosen für den theoretischen Score anzupassen und die einzelnen Diagnosen nach den Faktoren der Risikoerhöhung unterschiedlich zu gewichten. Auch könnten die Diagnosen Epilepsie und Schmerz gestrichen werden, und dafür die Diagnose Delir eingefügt werden. Geprüft werden kann auch, ob nicht die Art der Diagnosen, sondern eventuell allein die reine Anzahl der Diagnosen in den Score miteingehen kann. (Risikoerhöhung Anzahl der Diagnosen um den Faktor 1,18). Da das Rauchen, sowie die Compliance trotz ausreichend großen Stichprobenumfangs ohne Signifikanz blieb, kann geprüft werden ob ein Score ohne diese Variablen auskommt.

Auch konnten protektive Faktoren ermittelt werden, die das Risiko einer Hypotonie erniedrigen. Momentan beinhaltet der Score mangels valider Literatur solche Faktoren nicht. Jedoch könnten hier die Diagnosen Depression und Hypertonie, sowie die Aufenthaltsdauer und der Ernährungsstatus mit einfließen.

Ebenfalls gilt es zu überlegen, ob das männliche Geschlecht in den Risikofaktor mitaufgenommen werden sollte. Im Gegensatz zur Literatur ergab bei diesem Patientenkollektiv das männliche Geschlecht ein um den Faktor 1,637 höheres Risiko eine Hypotonie zu erleiden im Vergleich zum weiblichen Geschlecht.

Eine Anpassung des Scores unter Aufnahme von protektiven Faktoren birgt die Gefahr, dass der Score komplexer wird, und somit unpraktikabel für die klinische Anwendung wird. Des Weiteren fehlt für die neu gefundenen Faktoren eine Einordnung durch die Literatur, da diese Faktoren bislang in Studien noch nicht untersucht wurden.

Eine Anpassung des Scores anhand von aus klinischen Daten ermittelten Faktoren kann den Score praxisnäher gestalten und ihn von nicht signifikanten Variablen befreien. Zudem ist eine Quantifizierung des Risikos möglich, sodass das Risiko der einzelnen Einflussvariablen differenziert werden kann. Somit kann der Score durch eine Anpassung auch vereinfacht werden und so besser für den Klinikalltag zugänglich gemacht werden. Zuletzt ist zu erwähnen, dass durch eine Anpassung des Scores eine bessere Übertragbarkeit auf das beobachtete Patientenkollektiv gewährleistet wird, denn Studien sind wie bereits oben erwähnt immer abhängig von Definitionen, dem Patientenkollektiv, sowie dem Studiendesign. Außerdem ist der Einfluss vieler hier untersuchten Variablen bis dato noch nicht ausreichend untersucht worden, sodass hier die Datenlage ungenügend ist. Durch die Anpassung könnten bisher noch nicht beschriebene Risikofaktoren miteinfließen und deren klinische Relevanz validiert werden. Somit kann der Score eine Schnittmenge bilden zwischen durch die Anwendungsbeobachtung bestätigten Literaturdaten und neugewonnener Erkenntnisse aus dieser Anwendungsbeobachtung.

Nach einer möglichen Anpassung des Scores muss zwingend eine neue Validierungsstudie erfolgen, um zu überprüfen ob dieser Score ebenfalls eine Risikoerhöhung einer Hypotonie abbildet. Es bleibt immer zu beachten, dass diese Daten nur auf das Patientenkollektiv anwendbar ist, das für die Validierungsstudie betrachtet wurde.

6.7 Diskussion AMBEW

Durch Anwendungsbeobachtungen ermittelte Risikofaktoren können dazu genutzt werden, Risikomodelle für Patientenkollektive zu entwickeln und daraus dann Interventionsmodelle für die entdeckten Hochrisikopatienten zu generieren. Mit einem validen Risikoscore, der dann in Computersystemen hinterlegt werden kann, besteht so die Chance die AMTS zu verbessern, die Liegezeit des Patienten zu minimieren, Stürze zu vermindern, sowie das Outcome des Patienten zu verbessern. Schnurrer et al. zeigen eine Übersicht an Studien, dass

durch den Einsatz von CPOE-CDS (clinical decision support) - Computersystemen beispielsweise die Medikationsfehler um über 80% verringert und die absolute UAW-Inzidenz um bis zu 6% gesenkt werden kann.[417] So kann in das in Kapitel 2.6 beschriebene Computerprogramm AMBEW der patientenindividueller Risikoscore unterstützend und ergänzend eingebracht werden.

SWOT Analyse nach Abbildung 73

Schwächen (weaknesses)

- Qualität der Bewertung ist abhängig von der Person des Bewerters, seiner Kompetenz, seinem Erfahrungsschatz und Einschätzung
- durch die manuelle Eingabe von Daten können hinterlegte Daten fehlerhaft sein
- noch relativ kleiner Umfang der Datenbank
- aufwendige Pflege und Aktualisierungen

Risiken (threads)

- gläserner Patient
- Durchmischung der Verantwortungsbereiche von Arzt und Apotheker, dadurch könnte bei Medikationsfehlern eine ungeklärte Rechtslage entstehen

Stärken (strength)

- Verbesserung der AMTS
- patientenindividuelle Medikationsbewertung
- patientenindividuelle **Therapieoptimierung**
- patientenindividuelle Risikobewertung
- Patient im Mittelpunkt der Therapie und nicht die Medikation
- Bewertung durch ausgebildetes Personal unter fachlicher, persönlicher Kontrolle
- hinterlegte Informationen zugänglich im Programm
- Vermeidung von alert-fatigue
- Einarbeitung von Risikoscores
- Speicherung der Anfragen als Nachschlagewerk für weitere Anfragen
- kurze, einfache, schnelle Kommunikationswege zw. Anfrager und Befunder
- Vereinigung der Kompetenzen von Arzt und Apothekerberuf
- Einsparung von Kosten
- Programm, dessen Daten klinische Relevanz besitzen und so, durch die hinterlegten, dokumentierten Fälle, zukünftige Therapieentscheidungen mitbeeinflussen können

Möglichkeiten (opportunities)

- Verbesserung der Kommunikation zwischen Bewerter und Anfrager sowie zwischen Arzt und Apotheker
- Vernetzung mit weiteren Computerprogrammen wie z.B. PSIAC, KONBEST möglich
- Eingliederung in den klinischen Alltag in Krankenhäusern, Heimen, öffentlichen Apotheken oder bei niedergelassenen Ärzten
- Adherence Verbesserung
- Schaffung der Infrastruktur für das neue Berufsbild für Apotheker
- Stärkung der Apotheker als „Medikationsberater“ in der Arzneimitteltherapie
- Grundlage für Abrechnung geschaffen durch schriftlichen dokumentierten Nachweis von erbrachten Leistungen
- Kontaktaufnahme von allen Gruppen aus dem Gesundheitswesen sowie von Privatpersonen an eine nicht-beurteilende sondern nur bewertende Stelle
- engere Zusammenarbeit mit Ärzten - Schaffung eines neuen Verständnisses für die Zusammenarbeit der verschiedenen Heilberufe wie Arzt-Apotheker-Pflegepersonal

Abbildung 73 SWOT-Analyse AMBEW

Fazit der SWOT-Analyse

Einsatzmöglichkeit:

Das Computerprogramm kann in Krankenhäusern, Heimen, niedergelassen Arztpraxen, sowie öffentlichen Apotheken eingesetzt werden. Denn die Verknüpfung der Computersysteme von Arzt und Apotheker ist eine wesentliche Voraussetzung um alle relevanten Patientendaten miteinbeziehen zu können. Soll ein umfassendes Medikationsmanagement angeboten werden, ist es unabdingbar dass Befunder und Anfrager Hand in Hand arbeiten. Dies kann AMBEW ermöglichen.

Auch kann AMBEW mit weiteren Datenbanken wie PSIAC oder KONBEST verknüpft werden und somit nicht nur als Kommunikationswerkzeug, sondern auch als Recherchedatenbank genutzt werden.

Alleinstellungsmerkmale des Programmes:

Die Nutzung wird erleichtert durch kurze, einfache und schnelle Kommunikationswege innerhalb des Programmes. So kann man sich unkompliziert und zeitsparend an einen kompetenten Ansprechpartner bei komplexen Therapieregimen oder Erkrankungen wenden. Durch die einheitliche, konsistente Struktur und den klar gegliederten Aufbau des Bewertungsbogens bekommt der Anfragende einen schnellen Überblick über die wichtigsten Informationen, und kann durch den hohen Wiederkennungswertes des Bogens das Ergebnis zeitsparend einsehen. Dadurch wird der Klinik oder Praxisalltag stark vereinfacht. Um eine breite Anwendung im Alltag zu finden ist das Programm übersichtlich, einheitlich und interaktiv gestaltet, sodass die Nutzung zeitsparend bleibt und so der zeitliche Mehraufwand im Vergleich zum Nutzen des Programmes vertretbar wird. Durch das Prinzip des humanen Befunders kann sichergestellt werden, dass in der Flut von Meldungen lediglich diejenigen mit klinischer Relevanz weitergegeben werden und so einer alert-fatigue vorgebeugt werden kann.

Mit AMBEW kann der Patient in den Vordergrund gerückt werden und so die Therapie besser individualisiert werden. Zur Individualisierung der Therapie werden Risikoscores hinterlegt, die eine erste Hilfestellung zur Einschätzung des patientenindividuellen Risikos für eine bestimmte UAW geben.

Nicht nur die pharmazeutische Betreuung soll durch AMBEW ermöglicht werden – es soll auch dabei helfen diese Leistungen bei den Krankenkassen abrechenbar zu machen. Die pdf-Befundseite kann als Abrechnungsgrundlage bei der Krankenkasse als erbrachte Leistung

dienen. Beratungs-Betreuungs-sowie der Rechercheaufwand werden hier sichtbar und können elektronisch festgehalten werden.

Vision:
Schaffung eines neuen Verständnisses für die Zusammenarbeit der verschiedenen Heilberufe wie Arzt/Apotheker/Pflegepersonal.
Durch die schnellen und kurzen Kommunikationswege im Dreieck Arzt/Apotheker/Patient werden bisherige Hürden abgebaut, da die Kontaktaufnahme zeitsparender und direkter ablaufen kann. So können Fragen zum Patienten oder der Medikation gestellt werden, die im Praxisalltag untergehen, aus Zeitmangel nicht beantwortet werden können oder durch das noch vorhandene „Standesdenken“ keine Beachtung finden.
Zukünftig kann der Apotheker seinen festen Platz als Medikationsberater in der Arzneimitteltherapie finden und seine Rolle zwischen Arzt und Patient stärken.

Risiko:
Eine Gefahr der Datenbank ist es, den Patienten vollkommen durchleuchten zu wollen. Dies liegt dem Wunsch nach Erhöhung der AMTS zu Grunde und dem Gedanken den Patienten mehr in den Fokus der Therapie zu rücken. So erfährt der Patient nicht nur eine bessere medikamentöse Therapie, sondern seine Wünsche und Prioritäten fließen ebenfalls in die Medikation mit ein, sodass die Adherenz verbessert wird und der Patient in mündiger Art und Weise mitgestalten kann. Mit einem soliden Datenschutz und einer Einverständiserklärung des Patienten kann einem möglichen Datenmissbrauch und einer Bevormundung des Patienten vorgebeugt werden.
Um die Qualität der Bewertung weitesgehend unabhängig von der Person des Bewerters, seiner Kompetenz und seiner persönlichen Einschätzung zu halten, soll der Bewerter eine besondere berufliche Kompetenz erlangt haben. Beispielsweise durch eine Weiterbildung zum Fachapotheker, oder durch eine Facharztausbildung zum Pharmakologen, sowie durch Berufserfahrung. Die Bewerter besitzen also nicht nur eine berufliche Qualifikation, sondern auch zusätzlich erworbene Kompetenzen. Dies wird zukünftig wesentlich für das Fortbestehen des Apothekerberufes sein, will er nicht nur auf eine Arzneimittelabgabestelle reduziert werden. Hier liegt die Chance, ein Alleinstellungsmerkmal des Apothekers zu finden, da er als Experte für Arzneimittel sich genau hier einbringen kann und sich durch eine hohe Qualität der Bewertung schwerer entbehrlich macht.

Eine Beschränkung des Programmes liegt sicherlich in der möglichen Durchmischung der Verantwortungsbereiche von Arzt und Apotheker. Dadurch könnte bei Medikationsfehlern eine ungeklärte Rechtslage entstehen. Nach dem Prinzip „vier Augen sehr mehr als Zwei“ werden Ansprechpartner und Hilfestellungen angeboten. Zwangsläufig wird hier die klare Trennung zwischen Arzt und Apothekerberuf aufgeweicht, jedoch nicht aufgehoben. Erfahrungswerte und Einschätzungen werden zwar ausgetauscht und Empfehlungen abgegeben, die Therapieentscheidung und die Therapiefreiheit bleibt jedoch beim Arzt. Die einzige Entscheidungsinstanz ist und bleibt also der behandelnde Arzt. Der Apotheker übernimmt lediglich eine beratende Funktion auf ausdrückliche Anfrage.
Auch wird das Programm von Hand gepflegt, was bedeutet, dass hinterlegte Daten fehlerhaft oder unvollständig sein können. Dies kann durch sorgfältige Aktualisierung und Pflege der Datenbank minimiert werden. Auch werden die Daten des Programmes nicht blind, ohne Bewertung einer fachkundigen Person weitergegeben, sodass hier noch eine Sicherheitsstufe eingebaut ist.
Eine weitere Beschränkung ist der relativ kleine Umfang der Datenbank. Dieser wächst jedoch mit Verwendung, sodass die klinische Relevanz der Daten gewährleistet wird und Qualität vor Quantität gestellt wird. Außerdem kann die Datenbank mit weiteren Datenbanken vernetzt werden und so das Datenangebot erweitert werden.

Was getan werden muss:
Um Daten nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ vorrätig halten zu können, muss eine solche Datenbank kontinuierlich ausgewertet werden. Nur so kann sich ein großer klinischer Erfahrungsschatz ergeben, auf den zurückgegriffen werden kann.
Zum anderen ist es unabdingbar eine Datenbank auf dem aktuellsten Stand zu halten und fortlaufend zu überarbeiten. So können fehlerhafte Eingaben oder Angaben die sich durch den Wandel in der Wissenschaft geändert haben, korrigiert werden.
Des Weiteren muss der Umfang der hinterlegten Daten wachsen, sich jedoch nicht zu einer Datenflut entwickeln. Hält man das Programm schlank und präzise, wird garantiert, dass der Apotheker oder Pharmakologe nicht dem Computersystem dient, sondern das System den Bewerter unterstützt und so die Verantwortung keinem Computer überlassen wird. Alle Empfehlungen sollten mit Quellenangaben an die Anfragenden weitergeleitet werden, damit die Empfehlungen nachvollziehbar und transparent bleiben.

Ein Alleinstellungsmerkmal von AMBEW ist die Einrichtung der dringend nötigen Infrastruktur um das Medikationsmanagement vernünftig anbieten zu können. Die Forderungen der Politik und der Apothekerverbände sind im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit, der gestiegenen Kosten im Gesundheitswesen und der Patientensicherheit notwendig und richtig. Jedoch werden die Apotheker und klinische Pharmakologen mit der Umsetzung weitgehend alleine gelassen - angefangen von der nicht geregelten Abrechnung solcher kostenintensiven Leistungen, über die Ausbildung nötiger qualifizierter Fachkräfte, bis hin zur Infrastruktur für datengeschützte Kommunikation und Dokumentation.
AMBEW soll eine Art digitale interaktive pharmakologisch-klinische Visite ermöglichen. Denn ein Apotheker auf Station oder ein Apotheker der in einer öffentlichen Apotheke Patienten betreuen soll ist zeitintensiv und in der Praxis schwer umsetzbar. Mit einem internetbasierten Computerprogramm, das den Datenschutz genügend berücksichtigt, kann der Befunder ohne persönliche Anwesenheit mit dem Arzt kommunizieren und so kostensparend agieren. Das Programm soll als eine Hilfestellung zur Nutzen-Risiko-Bewertung verstanden werden, die abschließenden Entscheidungen obliegen der Hand des Arztes. Denn die klare Trennung des Apotheker- und Ärzteberufes darf nicht aufgehoben werden; der Arzt stellt die Diagnosen und entscheidet über die Therapie; der Pharmazeut stellt die Arzneimittel zur Verfügung und nimmt eine beratende Funktion ein.

Unter diesen Voraussetzungen ist eine Neupositionierung des Apothekerberufes möglich. AMBEW bietet hierfür eine neuartige Plattform, die für die Anwendung im klinischen Alltag einsatzbereit ist.

Ein großer Vorteil dieses Programmes ist die Verknüpfung von großen Datenbanken mit dem Fachwissen qualifizierten Personales. So stellen die hinterlegten Informationen zu Wirkstoffen und Datenbanken lediglich die Grundvoraussetzung einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung dar, die Bewertung und der Bezug zum Patienten wird aber nicht von einem Programm vorgegeben, sondern allein durch Fachpersonal. So dient der Apotheker oder Pharmakologe nicht dem Computersystem, sondern das System unterstützt den Bewerter, denn die Verantwortung soll keinem Computer überlassen werden. Der Leistungskatalog umfasst die Verbesserung der AMTS, indem unerwünschte Arzneimittelwirkungen besser und schneller erkannt, hinterfragt und verstanden werden; zudem werden arzneimittelbezogene Probleme und potentiell inadäquate Medikationen in der

Bewertung berücksichtigt. Durch die einheitliche konsistente Struktur und den klar gegliederten Aufbau des Befundes bekommt der Arzt einen schnellen Überblick über die wesentlichen klinisch relevanten Aspekte.

AMBEW soll auch als Recherchedatenbank dienen können, die während der Benutzung des Programmes kontinuierlich mitwächst. So können pharmakokinetische Daten, Fachinformationen, Zulassungen und selbsterstellte Dokumente abgespeichert werden. Des Weiteren können die gespeicherten Daten in AMBEW ausgewertet werden, denn die Möglichkeit Daten nicht nur quantitativ vorrätig zu haben, sondern auf ausgewertete Daten zurückgreifen zu können ist eine Chance um die Qualität für zukünftige Entscheidungen zu erhöhen.

Wichtig zu betonen ist, dass die Therapiefreiheit und die Entscheidung zu einer speziellen Therapie weiterhin dem Arzt obliegt. Der Befunder gibt lediglich eine Empfehlung ohne Weisungscharakter ab, und nimmt nur eine beratende Funktion ein. Damit die Qualität gleichbleibend und unabhängig von der Person des Befunders ist, sollte dieser eine besondere berufliche Kompetenz erlangt haben, beispielsweise durch eine Weiterbildung zum Fachapotheker, zum klinischen Pharmakologen oder durch Berufserfahrung. Denn das Pharmazie – oder Medizinstudium bereitet nicht im geringsten auf die von der Politik geforderte pharmazeutische Betreuung vor. Dies wird jedoch zukünftig wesentlich für das Fortbestehen des Apothekerberufes sein, will er nicht nur auf eine Arzneimittelabgabestelle reduziert werden.

7 Zusammenfassung

Eingriffe von Medikamenten in die physiologische Blutdruckregulation sind mannigfaltig und hoch komplex, da sie über diverse Rezeptorsysteme ablaufen, von individuellen physiologischen Faktoren und von Wirkstoffeigenschaften wie der Pharmakokinetik abhängig sind. So verursachen nicht nur die klassischen Antihypertonika eine Erniedrigung des Blutdruckes und ein Orthostase Phänomen, sondern auch Antipsychotika und Antidepressiva durch einen Antagonismus an α_1 -und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Hierfür zeigen insbesondere geriatrische Patienten eine erhöhte Vulnerabilität, da durch physiologische Alterungsprozesse höhere Blutspiegel zu erwarten sind, sowie die Gegenregulation über den Barorezeptorreflex abgeschwächt ist. Für dieses Patientenkollektiv sind die möglichen Folgen einer Hypotonie oder Orthostase, wie Stürze und ein daraus resultierendes höheres Frakturrisiko gravierend, sodass ein Risikoscore zur Abschätzung des Hypotonie/Orthostase-Risikos bei geriatrischen Patienten drastisch zur Prävention von Krankenhausaufenthalten, von verlängerten Liegezeiten, sowie von unnötigen finanziellen Mehrbelastungen des Gesundheitssystem beitragen wird. Das Hauptziel dieser Arbeit war deshalb ein neues Instrument zu schaffen, das Mediziner und Pharmazeuten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung der Arzneimitteltherapie unterstützt und dadurch einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie leistet. Dies wurde in dieser Arbeit durch die Entwicklung und klinische Validierung eines Hypotonie-Risikoscores geleistet, der in eine innovative Form der elektronischen Medikationsbewertung integriert wurde.

Um das blutdrucksenkende Risiko aus der Arzneimitteltherapie abzubilden, wurden in dieser Arbeit 109 Wirkstoffe 15 Rezeptorsystemen mit blutdrucksenkendem Potential zugeordnet. Deren Rezeptorbesetzung wurde unter therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen mit Hilfe der Ergebnisse von Radioligandbindungsstudien aus der Literatur berechnet, wobei eine Rezeptorbesetzung von über 50% einen zusätzlichen Risikopunkt ergab. Zusätzlich wurden Fallberichte und die Halbwertszeit von über 10 Stunden als ein Risikopunkt betrachtet. So wird das Risiko eine Hypotonie oder Orthostase zu verursachen, von insgesamt 202 Wirkstoffen durch die Einteilung in 5 verschiedene Risikoklassen (Risikopunkte von 0-4) differenziert.

Um das patientenindividuelle Risiko einer Hypotonie und Orthostase abzubilden, fließen epidemiologische Risikofaktoren wie das Alter über 60 Jahre, der Lebensstil (Rauchverhalten), die Multimorbidität, der Flüssigkeitshaushalt, sowie die Compliance des

Patienten mit je einem Risikopunkt in den Score ein. So wird das Patientenkollektiv von Interesse bei der Risikobewertung betrachtet und so das Lebensalter abgebildet, das durch Zulassungsstudien nur unzureichend dargestellt wird. Diese Methodik des Hypotonie-Risikoscores zeigt einen weiteren Schritt in Richtung der „personalized medicine“ und berücksichtigt die Individualität des Patienten.

Diese Art der Entwicklung des Risikoscores ermöglicht es nun, einerseits das Risiko der Arzneimitteltherapie, bei der die Wirkstoffe jeweils mit Scorepunkten von 0-4 eingehen, andererseits das patientenindivuelle Risiko, das mit Scorepunkten von 0-5 bewertet wird, in einem gemeinsamen Score abzubilden.

Um dieses Modell der Risikobewertung nun klinisch einzuordnen, wurde eine retrospektive, duozentrische Anwendungsbeobachtung ohne Intervention und follow up durchgeführt und durch das linear gemischte Modell statistisch ausgewertet. Insgesamt wurden 16.526 einzelne Blutdruckwerte erfasst. Bei 9133 Verschreibungstagen entspricht das 1,8 gemessenen Blutdruckwerten pro Tag pro Patient. Im Mittel lagen die Blutdruckwerte bei 132,8 ± 23mmHg zu 78,6 ± 13,5 mmHg. In dieser eigentich optimalen Einstellung der Patienten wird jedoch das Orthostase – Risiko nicht abgebildet, da Orthostase Ereignisse akut auftreten und durch mittlere Blutdruckwerte nicht festzustellen sind. Eine Orthostase ist durch einen Schellong-Test feststellbar, der jedoch heute in der Klinik nicht routinemäßig durchgeführt wird. Dass ein Absinken des Blutdruckes auf Werte von unter 100mmHg / 60mmHg bei geriatrischen Patienten klinisch relevant ist, zeigt die in dieser Arbeit ermittelte Prävalenz von 13.1% (651 „Hypotonie Tage“ von insgesamt 4953 erfassten Tagen).

Um weitere Risikofaktoren einer Blutdrucksenkung für das untersuchte Patientenkollektiv zu identifizieren wurde für jeden Liegetag des Patienten ein eigener Datensatz erhoben, der die tagesaktuelle Medikation beinhaltet, sowie patientenindividuelle Faktoren. Somit entstanden bei einem Gesamtkollektiv von 348 Patienten insgesamt 17.052 Datensätze, durch deren statistische Auswertung über das gemischt lineare Modell nun weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren identifiziert und quantifiziert wurden. So wurden bisher nicht bekannte Risikofaktoren ermittelt, wie das männliche Geschlecht, das Delir als Grunderkrankung, sowie eine funktionelle Darmstörung. Desweiten wurden Wirkstoffgruppen wie Chinolon-Antibiotika, Opioid-Analgetika, Cholesterinsenker, Thrombocytenaggregationshemmer und Protonenpumpeninhibitoren gefunden, die das Risiko eine Hypotonie zu erleiden

beeinflussen. Auch können nun, bisher nicht bekannte protektive Faktoren, in den Score miteingehen, wie die Aufenthaltsdauer, der Ernährungsstatus oder Diagnosen wie eine Depression und Hypertonie. Das Risiko von bereits in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, wie dem Alter oder einzelnen Diagnosen wurde nun quantifiziert und kann so differenzierter betrachtet werden.
In dieser Arbeit wurden, durch den Risikoscore Grenzwerte definiert, ab denen ein Patient engmaschiger auf das Auftreten einer unerwünschten Blutdrucksenkung beobachtet werden soll. Ein Score ab 17 zeigte einen intensiveren Überwachungsbedarf an. So können die knappen Ressourcen im Gesundheitssystem effizienter genutzt werden, da Hoch-Risikopatienten im Vorfeld, bereits bei der Anamnese, identifziert werden können. Diese Form der Prävention ermöglicht nun bereits bei Aufnahme des Patienten Risiken abzuschätzen, die Medikation so patientenindividuell zu bewerten und in der Folge anzupassen.

Diese nun mögliche rationale Medikationsbewertung durch die Integration von Risikoscores für die individuelle Nutzen – Risiko - Bewertung, wird über eine internetbasierte Plattform namens AMBEW kommuniziert, die parallel zu dieser Arbeit in der Arbeitsgruppe entwickelt wird. Hervorzuheben ist der in dieser Arbeit entwickelte klar gegliederte Aufbau eines Abschlussberichts einer Medikationsbewertung, der eine objektive Patientenbeschreibung, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen, die Bewertung von Plasmakonzentrationen, sowie eine Bewertung von aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einschließlich Empfehlungen zu monitoring- Parameten beinhaltet. Die so neu geschaffene Infrastruktur für die Kommunikation der Medikationsbewertung ist direkt, schnell, einfach und im Praxisalltag leicht zu integrieren. Durch den standardisierten Abschlussbericht der Medikationsbewertung ist die bisher fehlende Grundlage für ein funktionierendes Medikationsmanagement geschaffen worden, die einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit leistet. So trägt eine Medikationsbewertung über AMBEW zur Prävention von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie bei und verbessert so das Patientenoutcome.

Durch den in dieser Arbeit entwickelten Hypotonie-Risikoscore werden Arzt und Apotheker bei ihrer kontinuierlichen Nutzen – Risiko - Bewertung bei Patienten mit Polypharmazie unterstützt. Diese Arbeit zeigt einen wissenschaftlichen Ansatz, wie das wirkstoff – und

patientenindividuelle Risiko mit Hilfe eines Risikoscores bewertet wird und so die Grundlage für eine fundierte Medikationsbewertung bildet. Durch diese Art der Analyse von Arzneimittelrisiken und Risikobewertung von Medikationen werden potentielle unerwünschte Folgen der medikamentösen Therapie abgewehrt und somit ein bedeutender Betrag zur Pharmakovigilanz, Prävention von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zur Arzneimitteltherapiesicherheit, Individualisierung der Therapie, Kosteneinsparungen, sowie zur Verbesserung des Patientenoutcome geleistet.

Definitionen

Eliminationshalbwertszeit[418]

= Zeit, in der die Plasmakonzentration um die Hälfte des Ausgangswertes abfällt. Beschreibt die Elimination aus einem Kompartiment

Clearance[419]

= Plasmavolumen, dass pro Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff befreit wird

= Proportionalitätsfaktor zwischen Dosis und Plasmakonzentration: D = conc*Cl

K_i-Werte

Der K_i-Wert ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Inhibitors und zeigt die Affinität des Inhibitors zum Rezeptor. Bei dieser Stoffmenge hat sich ein Gleichgewicht eingestellt zwischen der Bindung des Radioliganden und des Inhibitors.

K_d-Wert

Der K_d-Wert ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Radioliganden und zeigt die Affinität des Radioliganden zum Rezeptor. Bei dieser Stoffmenge hat sich ein Gleichgewicht eingestellt zwischen der Bindung und der Dissoziation des Radioliganden. Hier ist also die Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante und die Assoziationskonstante des Radioliganden gleich groß.

IC_{50}-Wert

Alle IC_{50}-Werte werden über Radioligandbindungsstudien bestimmt und meist graphisch ermittelt.

Bei dieser Stoffmenge wird der Radioligand zu 50% aus seiner spezifischen Bindung verdrängt.

Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung

Definition nach WHO:[420]

„Jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie der zur Modifikation physiologischer Funktionen üblich sind, verabreicht wird."

Adherenz

Übereinstimmen des Patientenverhaltens mit akzeptierten Empfehlungen.[2] Patient befolgt einen im Dialog mit dem Arzt ausgehandelten Therapieplan.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AUC	Area Under the Curve
Cl	Clearance
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CYP	Cytochrom – P
DOAK	Direkte Orale Antikoagulatien
$ET_{A/B}$-Rezeptor	Endothelin A/B-Rezeptor
etc.	et cetera
GC	Guanylatcyclase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HWZ	Halbwertszeit
IP-Rezeptor	Prostaglandin I2-Rezeptor (Prostacyclin-Rezeptor)
KHK	Koronare Herzkrankheit
Max	Maximum
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
P2Y12-Rezeptor	Adenosindiphosphat-Rezeptor
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PIW	potentiell inadäquater Wirkstoff
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-Institut
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
Vd	Verteilungsvolumen

z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 α-Rezeptoren und der Blutdruck 4
Tabelle 2 β-Rezeptoren und der Blutdruck 4
Tabelle 3 das RAAS und der Blutdruck 5
Tabelle 4 L-Typ-Calcium-Kanäle und der Blutdruck 5
Tabelle 5 der Volumenhaushalt und der Blutdruck 6
Tabelle 6 Serotonin – Rezeptoren und der Blutdruck 6
Tabelle 7 Histamin – Rezeptoren und der Blutdruck 7
Tabelle 8 Dopamin – Rezeptoren und der Blutdruck 7
Tabelle 9 Opioid – Rezeptoren und der Blutdruck 8
Tabelle 10 Guanylatcyclasen und der Blutdruck 8
Tabelle 11 K_{ATP}-Kanal und der Blutdruck 8
Tabelle 12 Prostacyclin, Endothelin und der Blutdruck 9
Tabelle 13 Muscarin – Rezeptoren und der Blutdruck 9
Tabelle 14 P2Y12 – Rezeptoren und der Blutdruck 9
Tabelle 15 Veränderungen der Distribution nach Literatur 17
Tabelle 16 Veränderung der Exkretion nach Literatur 17
Tabelle 17: gestörte Blutdruckregulation bei bestimmten Grunderkrankungen 21
Tabelle 18 Metrische feste Variablen 39
Tabelle 19 Nominale feste Variablen 41
Tabelle 20 zufällige metrische Variablen 43
Tabelle 21 zufällige nominale Variablen 43
Tabelle 22 Einteilung der Diagnosen in Diagnosegruppen 47
Tabelle 23 Einteilung der Wirkstoffe in Wirkstoffgruppen 49
Tabelle 24 Codierungsplan der Laborwerte 50
Tabelle 25 Effektstärken der Bravais-Pearson-Korrelationsanalyse 51
Tabelle 26 Varianzaufklärung der linearen Regressionsanalyse 51
Tabelle 27 Zuordnung der Wirkstoffe zu den Effektorsystemen 56
Tabelle 28: Häufigkeit einer Hypotonie nach Fachinformation 58
Tabelle 29: maximale Konzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an zentralen α_1-Rezeptoren 59
Tabelle 30: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren α_1-Rezeptoren 61
Tabelle 31: maximale Plasmakonzentrationen der β-Blocker 61
Tabelle 32: maximale Plasmakonzentrationen der ACE-Inhibitoren 62
Tabelle 33: maximale Plasmakonzentrationen der AT-II-Rezeptor-Antagonisten 62
Tabelle 34: maximale Plasmakonzentrationen der L-Typ-Calcium-Kanal-Antagonisten 63
Tabelle 35: maximale Konzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren 63
Tabelle 36: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren 5-HT_{2A}-Rezeptoren 65

Tabelle 37: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Antagonismus an peripheren 5-HT_{1A}-Rezeptoren 65
Tabelle 38: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren D_1-Rezeptoren 65
Tabelle 39: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren D_2-Rezeptoren 65
Tabelle 40: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren κ-Opioid-Rezeptoren 66
Tabelle 41: maximale Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe mit Agonismus an peripheren μ-Opioid-Rezeptoren 66
Tabelle 42 50% Ziel-Rezeptorbesetzung einzelner Wirkstoffe 79
Tabelle 43: Übersicht der Halbwertszeiten aus der Primärliteratur 81
Tabelle 44: Übersicht der HWZ >10h nach Fachinformation 81
Tabelle 45: der Wirkstoff - Risikoscore 88
Tabelle 46 Ergebnisse der Korrelationsanalysen – signifikante Korrelationen 116
Tabelle 47 Ergebnisse der Korrelationsanalysen – nicht signifikante Korrelationen 118
Tabelle 48 Quantifizierung des Risikos eine Hypotonie zu erleiden nach dem gemischt linearen Modell. Klammern: 95%-Konfidenzintervall 134
Tabelle 49 Quantifzierung des Risikos eine Hypotonie zu erleiden nach dem gemischt linearen Modell – protektive Faktoren 135
Tabelle 50 nicht signifikante Variablen nach dem gemischt linearen Modell 136
Tabelle 51 signifikante zeitabhängige Variablen nach dem gemischt linearen Modell 136
Tabelle 52 nicht signifikante zeitabhängige Variablen nach dem gemischt linearen Modell 137
Tabelle 53 Vergleich risikoerhöhender Diagnosen im Score mit den Ergebnissen des gemischt linearen Modelles 176

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Auszug aus dem ICD-finder http://www.icd-code.de/suche/icd/code/I95.-.html?sp=Shypotonie 13
Abbildung 2 Medikationsbewertung 25
Abbildung 3: Suchbegriffe der Literaturrecherche 31
Abbildung 4: zeitlicher Ablauf der Planung und Durchführung der Anwendungsbeobachtung 36
Abbildung 5 zentrale α-1-Rezeptorbesetzung 67
Abbildung 6 periphere α-1-Rezeptorbesetzung 69
Abbildung 7 β1-Rezeptorbesetzung 70
Abbildung 8 Inhibition des ACE 70
Abbildung 9 AT-1-Rezeptorbesetzung 71
Abbildung 10 L-Typ-Calcium-Kanal-Inhibition 72
Abbildung 11 zentrale 5-HT-2A-Rezeptorbesetzung 73
Abbildung 12 periphere 5-HT-2A-Rezeptorbesetzung 75

Abbildung 13 periphere 5-HT-1A-Rezeptorbesetzung 75
Abbildung 14 periphere D1-RezeptorbesetzungS 76
Abbildung 15 periphere D2-Rezeptorbesetzung 76
Abbildung 16 periphere kappa-Opioid-Rezeptorbesetzung 77
Abbildung 17 periphere µ-Opioid-Rezeptorbesetzung 78
Abbildung 18 Patientenverteilung auf den Stationen 89
Abbildung 19 Altersverteilung der Anwendungsbeobachtung 90
Abbildung 20 KS-Test-Altersverteilung 90
Abbildung 21 Geschlechterverteilung der Anwendungsbeobachtung 91
Abbildung 22 Box-Whisker-Plot bzgl. Alter und Geschlecht 92
Abbildung 23 Aufenthaltsdauer nach Institution 92
Abbildung 24 Aufenthaltsdauer nach Geschlecht 93
Abbildung 25 Anzahl verschriebener Wirkstoffe am zweiten Tag 93
Abbildung 26 Anzahl verschriebener Wirkstoffe am vorletzten Tag 94
Abbildung 27 Anzahl der verschriebenen Antihypertonika 95
Abbildung 28 Verschreibungsverhalten Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation 96
Abbildung 29 Häufigkeit der verschrieben Arzneimittel mit UAW Hypotonie nach Fachinformation 97
Abbildung 30 Verordnungsverhalten CYP-Inhibitoren 98
Abbildung 31 Anzahl Diagnosen 99
Abbildung 32 Anzahl konsumierter Genussmittel 100
Abbildung 33 Art der konsumierten Genussmittel 100
Abbildung 34 Verordnungsverhalten potentiell inadäquater Wirkstoffe 101
Abbildung 35 Anzahl Hypotonien nach Institutionen 102
Abbildung 36 Häufigkeit der Hypotonien 102
Abbildung 37 Anzahl der Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz 103
Abbildung 38 Anzahl Wirkstoffe ohne Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung 103
Abbildung 39 Häufigkeit einer Leberfunktionsstörung 103
Abbildung 40 Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung 104
Abbildung 41 Trinkverhalten der Patienten 105
Abbildung 42 Essverhalten der Patienten 106
Abbildung 43 die Compliance der Patienten 107
Abbildung 44 Elektrolyt – Labor der Patienten 108
Abbildung 45 rotes Blutbild der Patienten 108
Abbildung 46 der CRP-Wert der Patienten 109
Abbildung 47 der Quick-Wert der Patienten 109
Abbildung 48 die Leberwerte der Patienten 110
Abbildung 49 der GFR- Wert der Patienten 110
Abbildung 50 Verordnungsverhalten der Antihypertonika 119
Abbildung 51 Verordnungsverhalten der Antipsychotika 120
Abbildung 52 Verordnungsverhalten der Antidepressiva 121
Abbildung 53 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 1 122

Abbildung 54 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 2 123
Abbildung 55 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 3 123
Abbildung 56 Verordnungsverhalten der sonstigen Wirkstoffgruppen Teil 4 124
Abbildung 57 Verteilung des am Tag ersten gemessenen systolischen Blutdruckwertes 125
Abbildung 58 Verteilung des am Tag ersten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes 126
Abbildung 59 Blutdruckverlauf des am Tag ersten erfassten Blutdruckpaares 127
Abbildung 60 Verteilung des am Tag zweiten gemessenen systolischen Blutdruckwertes... 128
Abbildung 61 Verteilung des am Tag zweiten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes . 129
Abbildung 62 Blutdruckverlauf des am Tag zweiten erfassten Blutdruckpaares 130
Abbildung 63 Verteilung des am Tag dritten gemessenen systolischen Blutdruckwertes 130
Abbildung 64 Verteilung des am Tag dritten gemessenen diastolischen Blutdruckwertes ... 131
Abbildung 65 Blutdruckverlauf des am Tag dritten erfassten Blutdruckpaares 132
Abbildung 66 Häufigkeit der Hypotonien 132
Abbildung 67 Validierung des Hypotonie – Risikoscores ; t-Test 133
Abbildung 68 Forest-Plot der signifikanten festen Koeffizienten der Patienten 135
Abbildung 69 Signifikanz des täglichen Risikoscores auf das Auftreten einer Hypotonie ... 138
Abbildung 70 das SOAP-Schema zur Befunderstellung 139
Abbildung 71: Beispielbefund 140
Abbildung 72: Vergleich der cmax Werte mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich 146
Abbildung 73 SWOT-Analyse AMBEW 182

Formelverzeichnis

$t_{1/2}$ = ln2 x Vd/Cl [8] Formel 1 Halbwertszeit 15
Formel 2 theoretische Zahl der Interaktionen nach Haen 19
Formel 3: Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereiches 23
Formel 4 Formel nach Cheng – Prusoff 34
Formel 5 Formel zur Berechnung der Rezeptorbesetzung nach Vuori 34
Formel 6 4-Parameterformel nach Hill 35
Formel 7 Berechnung der Effektstärke des Mann Whitney U Test 51
Formel 8 Regressionsgleichung der Aufenthaltsdauer 169
Formel 9 Regressionsgleichung der Anzahl Hypotonien 174

Quellenverzeichnis

1. ABDA. *Apotheke 2030 Perspektiven zur pharmazeutischen Versorgung in Deutschland*. (2014).

2. Bundesamt, S. in *Stastisches Jahrbuch 2018* 23–84 (2018).

3. Koczian, U. *Medikationsmanagement und Pharmazeutische Betreuung*. (2015).

4. Mutschler, E., Schaible, H.-G. & Vaupel, P. *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen*. (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007).

5. Stick, C. Die Physiologie des Kreislaufs bei Lagewechsel. Eine Geschichte erzählt nach dem Motto der 'Was-passiert-dann- Maschine'. *Inst. für Medizinische Klimatologie der Univ. Kiel* 1–9 (2006).

6. Karow, T. & Roth-Lang, R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. (Karow, Thomas Dr.med, 2013).

7. Gupta, V. & Lipsitz, L. A. Orthostatic Hypotension in the Elderly : Diagnosis and Treatment. *Am. J. Med.* **120,** 841–847 (2007).

8. Aktories, Förstermann, Hofmann & Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. (Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2013).

9. Vogt, J. Zur Wirkung von Mirtazapin auf akute, durch Hitze induzierte Schmerzen bei der Ratte. (LMU-München, 2006).

10. Watts, S. W., Morrison, S. F., Davis, R. P. & Barman, S. M. Serotonin and Blood Pressure Regulation. *Pharmacol. Rev.* **64,** 359–388 (2012).

11. Ramage, A. G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. *Brain Res. Bull.* **56,** 425–439 (2001).

12. Kolassa, N., Belier, K. & Sanders, K. H. Evidence for the Interaction of Urapidil with 5-HT1A Receptors in the Brain Leading to a Decrease in Blood Pressure. *Am. J. cardiol.* **63,** 36–39 (1989).

13. Parsons, M. E. & Ganellin, C. R. Histamine and its receptors. *Br. J. Pharmacol.* **147,** 127–135 (2006).

14. Missale, C., Nash, R. S., Robinson, S. W., Jaber, M. & Caron, M. G. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* **78,** 189 – 225 (1998).

15. Jose, P. A., Eisner, M. G. & Felder, R. A. Regulation of Blood Pressure by Dopamine Receptors. *Nephron Physiol.* **95,** 19–27 (2003).

16. Gordon, F. J. Central Opioid Receptors and Baroreflex Control of Sympathetic and Cardiovascular Function. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* **237,** 428–436 (1986).

17. Mitchell, C., Syed, N.-H., Tengah, A., Gurney, A. M. & Kennedy, C. Identification of Contractile P2Y 1 , P2Y 6 , and P2Y 12 Receptors in Rat Intrapulmonary Artery Using

Selective Ligands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **343,** 755–762 (2012).

18. Brien, E. O. *et al.* European Society of Hypertension recommendations for conventional , ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens.* **21,** 821–848 (2003).

19. Verhaeverbeke, I. & Mets, T. Drug-Induced Orthostatic Hypotension in the Elderly - Avoiding its Onset. *Drug Saf.* **17,** 105–118 (1997).

20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz-und Kreislaufforschung e.V. & DHL, D. H. e. V. *Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie*. (2013).

21. Deutscher Apothekerverbände, A.-B. *Blutdruckmessung in der Apotheke*. 1–3 (2009).

22. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®. https://www.hochdruckliga.de/glossar.html#glO. (2017).

23. Pschyrembel Redaktion. https://www.pschyrembel.de/Arterielle%20Hypotonie/K0AG2/doc/. *Pschyrembel online* (2018).

24. Arya, D. K. Hypotension : A disease entity with a unique psychologic symptom profile ? *Nord J Psychiatry* **50,** 43–47 (1996).

25. Pilgrim, J. A. Psychological aspects of high and low blood pressure. *Psychol. Med.* **24,** 9–14 (1994).

26. Rutan, G. H. *et al.* Orthostatic Hypotension in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* **19,** 508–519 (1992).

27. Freeman, R. *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* **21,** 69–72 (2011).

28. Poon, I. O. & Braun, U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J. Clin. Pharm. Ther.* **30,** 173–178 (2005).

29. Institut, R. K. & Destatis. *Gesundheit in Deutschland - Gesunheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. (2015).

30. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P. & Schäfer-Korting, M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. (2008).

31. Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.* **41,** 67–76 (2009).

32. Turnheim, K. When drug therapy gets old : pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* **38,** 843–853 (2003).

33. Brenes-Salazar, J. A., Alshawabkeh, L., Schmader, K. E., Hanlon, J. T. & Forman, D. E. Clinical pharmacology relevant to older adults with cardiovascular disease. *J. Geriatr.*

Cardiol. **12,** 192–195 (2015).

34. Davies, E. A. & Mahony, M. S. O. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80,** 796–807 (2015).

35. Parsons, C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia : an under- researched problem. *Ther. Adv. Drug Saf.* **8,** 31–46 (2017).

36. Fay, B. & Haen, E. *Verordnungsverhalten in der Gerontopsychiatrie - Entwicklung einer Risikoskala zur Vermeidung von (iatrogener) Verwirrtheit*. (2018).

37. Haen, E. Arzneimittelinteraktionen - Interaktionen zwischen körperfremden Substanzen. *Nervenarzt* 1–8 (2014). doi:10.1007/s00115-013-3935-0

38. Classen, D. C., Pestotnik, S. L., R., E. S. & Burke, J. P. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *J. Am. Med. Assoc.* **266,** 2847–2851 (1991).

39. Hajjar, E. R. *et al.* Adverse Drug Reaction Risk Factors in Older Outpatients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **1,** 82–89 (2003).

40. Skoog, I., Andreasson, L., Landahl, S. & Lernfelt, B. A Population-Based Study on Blood Pressure and Brain Atrophy in 85-Year-Olds. *Hypertension* **32,** 404–409 (1998).

41. Burke, W. J., Coronado, P. G., Schmitt, C. A., Gillespie, K. M. & Chung, H. D. Blood pressure regulation in Alzheimer ' s disease. *J. Auton. Nerv. Syst.* **48,** 65–71 (1994).

42. Mehrabian, S. *et al.* Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J. Neurol. Sci.* **299,** 45–48 (2010).

43. Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L. & Winblad, B. Low blood pressure and dementia in elderly people : the Kungsholmen project. *BMJ* **312,** 805–808 (1996).

44. Allcock, L. ., Ullyart, K., Kenny, R. A. & Burn, D. . Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75,** 1470–1471 (2004).

45. Senard, J.-M., Brefel-Courbon, C., Rascol, O. & Montastruc, J.-L. Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease Pathophysiology and Management. *Drugs Aging* **18,** 495–505 (2001).

46. Hildrum, B., Romild, U. & Holmen, J. Anxiety and depression lowers blood pressure : 22-year follow-up of the population based HUNT study , Norway. *BMC Public Health* **11,** 1–8 (2011).

47. Lenoir, H. *et al.* Relationship between blood pressure and depression in the elderly . The Three-City Study. *J. Hypertens.* **26,** 1765–1772 (2008).

48. Dütsch, M., Hilz, M. J. & Devinsky, O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *J Neurol* **253,** 1300–1308 (2006).

49. Kannel, W. B., Sorlie, P., Castelli, W. P. & McGee, D. Blood Pressure and Survival After Myocardial Infarction : The Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* **45,** 326–330 (1980).

50. Heinecker, R. & Kemper, F. Uber den Einfluß der Influenza-Infektion auf Herz und Kreislauf. *Dtsch. medizinische Wochenschrift* **18,** 1954–1957 (1956).

51. Gomez, E. V. *et al.* Arterial Blood Pressure Is Closely Related to Ascites Development in Compensated HCV-Related Cirrhosis. *PLoS One* **9,** 1–10 (2014).

52. Di Daniele, N. *et al.* Circadian blood pressure patterns and blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis* **267,** 139–145 (2017).

53. Group, I. C. R. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure: Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* **297,** 319–328 (1988).

54. Geleijnse, J. M., Kok, F. J. & Grobbee, D. E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake : a metaregression analysis of randomised trials. *J. Hum. Hypertens.* **17,** 471–480 (2003).

55. Whelton, P. K. *et al.* Effects of Oral Potassium on Blood Pressure Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *JAMA* **277,** 1624–1632 (1997).

56. Cirillo, M., Laurenzi, M., Trevisan, M. & Stamler, J. Hematocrit, Blood Pressure, and Hypertension - The Gubbio Population Study. *Hypertension* **20,** 319–327 (1992).

57. Omvik, P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press.* **5,** 71–77 (1996).

58. Green, M., Jucha, E. & Luz, Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. *Am. Heart J.* **111,** 932–940 (1986).

59. Fuhr, U. Induction of Drug Metabolising Enzymes Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans. *Clin. Pharmacokinet.* **38,** 493–504 (2000).

60. Cheuvront, S. N. & Kenefick, R. W. Dehydration : Physiology , Assessment , and Performance Effects. *Compr. Physiol.* **4,** 257–285 (2014).

61. Seymour, D. G., Henschke, P. J., Cape, R. D. T. & Campbell, A. . Acute confusional states and dementia in the elderly: the role of dehydration/volume depletion, physical illness and age. *Age Ageing* **9,** 137–146 (1980).

62. Klein, H.-G. & Haen, E. in *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring* 132–136 (2018).

63. BAK Arbeitshilfe, L. K. *Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Medikationsanalyse*. (2014).

64. Haen, Ekkehard, P. D. Therapeutic Drug Monitoring in Pharmacovigilance and Pharmacotherapy Safety. *Pharmacopsychiatry* **44,** 254–258 (2011).

65. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*. 126–127 (2017).

66. Klein, H.-G. & Haen, Ekkehard, P. D. in *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring* 21–31 (2018).

67. Cheng, Y.-C. & Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cuases 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **22,** 3099–3108 (1973).

68. Vuori, M.-L. & Kaila, T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* **233,** 131–134 (1995).

69. Shalaby, S. M., Zakora, M. & Otte, J. Performance of two commonly used angiotensin-converting enzyme inhibition assays using FA-PGG and HHL as substrates. *J. Dairy Res.* **73,** 178–186 (2006).

70. Frank, A. Untersuchungen zur Anwendbarkeit und Validität von In-vitro -Methoden bezüglich der Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen durch Arzneipflanzenextrakte. (Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2009).

71. Trilling, T. *Planung und Durchführung von Studien und Anwendungsbeobachtungen*. (2015). doi:10.1007/978-3-642-40701-7

72. Ackermann-Ball, D. med. F. P. http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html. (2009).

73. Walter E. Haefeli. http://dosing.de/nierelst.php. (2017).

74. Klein, H.-G., Haen, E. & Göpfert, C. in *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring* 62–94 (2018).

75. Pazan, F., Weiß, C. & Wehling, M. die Forta-Liste (fit for the Aged). 1–43 (2015).

76. Cohen, J. A Power Primer. *Psychol. Bull.* **112,** 115–159 (1992).

77. Yamada, S. *et al.* COMPARATIVE STUDY ON a1-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST BINDING IN HUMAN PROSTATE AND AORTA. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **21,** 405–411 (1994).

78. Richelson, E. & Nelson, A. Antagonism By Neuroleptics Of Neurotransmitter Receptors Of Normal Human Brain In Vitro. *Eur. J. Pharmacol.* **103,** 197–204 (1984).

79. Richelson, E. & Nelson, A. Antagonism by Antidepressants of Neurotransmitter of Normal Human Brain In Vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **230,** 94–102 (1984).

80. Nojimoto, F. D. *et al.* The tricyclic antidepressants amitriptyline , nortriptyline and imipramine are weak antagonists of human and rat a1B -adrenoceptors. *Neuropharmacology* **59,** 49–57 (2010).

81. Millan, M. J. *et al.* S33005 , a Novel Ligand at Both Serotonin and Norepinephrine Transporters : I . Receptor Binding, Electrophysiological, and Neurochemical Profile in Comparison with Venlafaxine, Reboxetin, Citalopram, and Clomipramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298,** 565–580 (2001).

82. Forray, C. *et al.* The a1-Adrenergic Receptor that Mediates Smooth Muscle Contraction in Human Prostate Has the Pharmacological Properties of the Cloned Human a1c Subtype. *Mol. Pharmacol.* **45,** 703–708 (1994).

83. Fernandez, J. *et al.* Discovery of New Tetracyclic Tetrahydrofuran Derivatives as Potential Broad-Spectrum Psychotropic Agents. *J. Med. Chem.* **48,** 1709–1712 (2005).

84. Owens, M. J., Knight, D. L. & Nemeroff, C. B. Second-Generation SSRIs: Human Monoamine Transporter Binding Profile of Escitalopram and R-Fluoxetin. *Biol. Psychiatry* **50,** 345–350 (2001).

85. Cusack, B., Nelson, A. & Richelson, E. Binding of antidepressants to human brain receptors : focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl).* **114,** 559–565 (1994).

86. Kroeze, W. K. *et al.* H1-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacology* **28,** 519–526 (2003).

87. Richelson, E. & Souder, T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors Focus on newer generation compounds. *Life Sci.* **68,** 29–39 (2000).

88. Drugbank. www.drugbank.ca/drugs/DB01193. (2005).

89. Shibata, K., Hirasawa, A., Foglar, R., Ogawa, S. & Tsujimoto, G. Effects of Quinidine and Verapamil on Human Cardiovascular a1-Adrenoceptors. *Circulation* **97,** 1227–1230 (1998).

90. Pauwels, P. J., Gommeren, W., Van Lommen, G., Janssen, P. A. & Leysen, J. E. The Receptor Binding Profile of the New Antihypertensive Agent Nebivolol and Its Stereoisomers Compared With Various beta- Adrenergic Blockers. *Mol. Pharmacol.* **34,** 843–851 (1988).

91. THAYER, S. A., MICHAEL, W., AJINDER, C. & ALAN S., F. Effects of Dihydropyridine Calcium Channel Blocking Drugs On Rat Brain Muscarinic And alpha-Adrenergic Receptors. *Biochem. Pharmacol.* **34,** 175–180 (1985).

92. Nishimura, J., Kanaide, H. & Nakamura, M. Binding of [3H]Prazosin to Porcine Aortic Membranes: Interaction of Calcium Antagonist with Vascular alpha-1 Adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **236,** 789–793 (1985).

93. U'Prichard, D., Greenberg, D. & Snyder, S. H. Binding Characteristics of a Radiolabeled Agonist Antagonist at Central Nervous System Alpha Noradrenergic Receptors. *Mol. Pharmacol.* **13,** 454–473 (1977).

94. Millan, M. J. *et al.* Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor . I . A Multivariate Analysis of the Binding Profiles of 14 Drugs at 21 Native and Cloned Human Receptor Subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **303,** 791–804 (2002).

95. Newman-Tancredi, A. *et al.* Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor . II . Agonist and Antagonist Properties at Subtypes of Dopamine D 2 -Like Receptor and a1/a2-Adrenoceptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **303,** 805–814 (2002).

96. Hodeige, D., Heyndrickx, J., Chatelain, P. & Manning, A. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* **279,** 25–32 (1995).

97. Cohen, D. M., Finberg, J., Dibner-Dunlap, M., Yuih, S. N. & Thames, M. D. Effects of desipramine hydrochloride on peripheral sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* **258,** 876–882 (1990).

98. Stone, L. S., Fairbanks, C. A. & Wilcox, G. L. Moxonidine, a Mixed a2-Adrenergic and Imidazoline Receptor Agonist, Identifies a Novel Adrenergic Target for Spinal Analgesia. *Ann. New York Acad. Sci.* **1009,** 378–385 (2003).

99. Ullian, M. E., Gelasco, A. K., Fitzgibbon, W. R., Beck, C. N. & Morinelli, T. A. N-Acetylcysteine Decreases Angiotensin II Receptor Binding in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Am Soc Nephrol* **16,** 2346–2353 (2005).

100. Sorrentino, R. *et al.* Effect of Spironolactone and Its Metabolites on Contractile Property of Isolated Rat Aorta Rings. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **36,** 230–235 (2000).

101. Knight, A. R. *et al.* Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5_HT2a, 5-HT2B and 5-HT2C receptors. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **370,** 114–123 (2004).

102. Bymaster, F. P. *et al.* Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in vitro and in vivo , Human Serotonin Receptor Subtypes , and Other Neuronal Receptors. *Neuropsychopharmacology* **25,** 871–880 (2001).

103. Toll, L. *et al.* Standard Binding And Functional Assays Related To Medications Development Division Testing For Potential Cocaine And Opiate Narcotic Treatment Medications. *NIDA Res. Monogr.* **178,** 440–466 (1998).

104. Abbas, Atheir, I. *et al.* Amisulpride is a potent 5-HT7 Antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacologyh* **205,** 1–17 (2009).

105. Peroutka, S. J. Antimigraine Drug Interactions with Serotonin Receptor Subtypes in Human Brain. *Ann. Neurol* **23,** 500–504 (1988).

106. Mullett, M., Gharaibeh, M., Warltier, D. C. & Gross, G. J. the effect of diltiazem, a calcium channel blocking agent, on vasoconstrictor responses to norepinephrine, serotonin and potassium depolarisation in canine coronary and femoral arteries. *Gen. Pharmac.* **14,** 259–264 (1983).

107. Wainscott, D., Lucaites, V., Kursar, J., Baez, M. & Nelson, D. L. Pharmacologic Characterizationof the Human 5-Hydroxytryptamine 2B Receptor : Evidence for Species Differences. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **276,** 720–727 (1996).

108. Marek, G. J., Carpenter, L. L., Mcdougle, C. J. & Price, L. H. Synergistic Action of 5-HT 2A Antagonists and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Neuropsychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* **28,** 402–412 (2003).

109. Hoyer, D. *et al.* [3H] Ketanserin labels 5-HT2 receptors and a1-adrenoceptors in human and pig brain membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **335,** 226–230 (1987).

110. Millan, M. J. *et al.* The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine 2C Receptors , Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **306,** 954–964 (2003).

111. Vinge, E., Andersson, T. L. . & Larsson, B. Effects of some calcium antagonists on aggregation by adrenalin and serotonin and on a-adrenoceptor radioligand binding in human platelets. *Acta Pysiol Scand* **133,** 407–416 (1988).

112. Fiorella, D., Rabin, R. A. & Winter, J. C. The role of the 5-HT2A and 5-HT2c receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs I : Antagonist correlation analysis. *Psychopharmacology (Berl).* **121,** 347–356 (1995).

113. Sprouse, J. S., Reynolds, L. S., Braselton, J. P., Rollema, H. & Zorn, S. H. Comparison of the Novel Antipsychotic Ziprasidone with Clozapine and Olanzapine : Inhibition of Dorsal Raphe Cell Firing and the Role of 5-HT 1A Receptor Activation. *Neuropsychopharmacology* **21,** 622–631 (1999).

114. Newman-Tancredi, A. *et al.* Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor . III . Agonist and Antagonist Properties at Serotonin , 5-HT 1 and 5-HT 2 , Receptor Subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **303,** 815–822 (2002).

115. Seeman, P., Caruso, C. & Lasaga, M. Memantine Agonist Action at Dopamine D2 High Receptors. *Synapse* **62,** 149–153 (2008).

116. Tomitaka, S., Hashimoto, K., Narita, N., Minabe, Y. & Tamura, A. Amantadine induces c-fos in rat striatum: reversal with dopamine D1 and NMDA receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **285,** 207–211 (1995).

117. Onali, P., Dedoni, S. & Olianas, M. C. Direct Agonist Activity of Tricyclic Antidepressants at Distinct Opioid Receptor Subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **332,** 255–265 (2010).

118. Schreiber, S., Rigai, T., Katz, Y. & Pick, C. G. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic , noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.* **58,** 601–605 (2002).

119. You, T. *et al.* Effect of statins on blood pressure : Analysis on adverse events released by FDA. *Clin. Exp. Hypertens.* 1–5 (2017). doi:10.1080/10641963.2016.1254224

120. Kaesemeyer, W. H., Caldwell, R. B., Huang, J. & Caldwell, R. W. Pravastatin Sodium Activates Endothelial Nitric Oxide Synthase Independent of Its Cholesterol-Lowering Actions. *J Am Coll Cardiol* **33,** 234–241 (1999).

121. Valenzuela, F. *et al.* Metamizol acts as an ATP sensitive potassium channel opener to inhibit the contracting response induced by angiotensin II but not to norepinephrine

in rat thoracic aorta smooth muscle. *Vascul. Pharmacol.* **43,** 120–127 (2005).

122. Cremers, T. I. F. H., Flik, G., Folgering, J. H. A., Rollema, H. & Stratford, R. E. Development of a Rat Plasma and Brain Extracellular Fluid Pharmacokinetic Model for Bupropion and Hydroxybupropion Based on Microdialysis Sampling, and Application to Predict Human Brain Concentrations. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* 624–633 (2016).

123. Amin, F. & Bano, B. Effect of Amitriptyline an Antidepressant Drug on Structural and Functional Properties of Brain Cystatin. *J. Mol. Genet. Med.* **8,** 1–6 (2014).

124. Lewis, R. J., Angier, M. K. & Johnson, R. D. *Analysis of Citalopram and Desmethylcitalopram in Postmortem Fluids and Tissues Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*. *Federal Aviation Administration* (2011).

125. Henry, M. E. *et al.* A Comparison of Brain and Serum Pharmacokinetics of R - Fluoxetine and Racemic Fluoxetine : A 19-F MRS Study. *Neuropsychopharmacology* **30,** 1576–1583 (2005).

126. Nedahl, M., Johansen, S. S. & Linnet, K. Reference Brain / Blood Concentrations of Citalopram , Duloxetine , Mirtazapine and Sertraline. *J. Anal. Toxicol.* 1–8 (2017). doi:10.1093/jat/bkx098

127. Bolo, N. *et al.* Brain Pharmacokinetics and Tissue Distribution In Vivo of Fluvoxamine and Fluoxetine by Fluorine Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* **23,** 428–438 (2000).

128. Sampedro, M. C. *et al.* Screening and quantification of antipsychotic drugs in human brain tissue by liquid chromatography – tandem mass spectrometry : Application to postmortem diagnostics of forensic interest. *Forensic Sci. Int.* **219,** 172–178 (2012).

129. Kornhuber, J., Wiltfang, J., Riederer, P. & Bleich, S. Neuroleptic drugs in the human brain: clinical impact of persistence and region-specific distribution. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **256,** 274–280 (2006).

130. Skov, L., Johansen, S. S. & Linnet, K. Postmortem Quetiapine Reference Concentrations in Brain and Blood. *J. Anal. Toxicol.* **39,** 557–561 (2015).

131. Bateman, D. N., Hobbs, D. C., Twomey, T. M., Stevens, E. A. & Rawlins, M. D. Prazosin, Pharmacokinetics and Concentration Effect. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **16,** 177–181 (1979).

132. Gupta, S. K., Shah, J., Guinta, D. & Hwang, S. Multiple-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of OROS and Immediate-Release Amitriptyline Hydrochloride Formulations. *J. Clin. Pharmacol.* **38,** 60–67 (1998).

133. Parekh, J. M. *et al.* Sensitive , selective and rapid determination of bupropion and its major active metabolite, hydroxybupropion, in human plasma by LC - MS/MS : application to a bioequivalence study in healthy Indian subjects. *Biomed. Chromatogr.* **26,** 314–326 (2012).

134. Sidhu, J. *et al.* Steady-State Pharmacokinetics of the Enantiomers of Citalopram and Its Metabolites in Humans. *Chirality* **9,** 686–692 (1997).

135. Singh, S. S. *et al.* Liquid chromatography – electrospray ionisation mass spectrometry method for the determination of escitalopram in human plasma and its application in bioequivalence study. *J. Chromatogr. B* **811,** 209–215 (2004).

136. Cuyper, H. J. A. De, Praag, H. M. Van, Mulder-Hajonides, W., Westenberg, H. & de Zeeuw, R. Pharmacokinetics of Clomipramine in Depressive Patients. *Psychiatry Res.* **4,** 147–156 (1981).

137. Faulkner, R. D., Pitts, W. M., Lee, C. S., Lewis, W. A. & Fann, W. E. Multiple-dose doxepin kinetics in depressed patients. *Clin Pharmacol Ther* **34,** 509–515 (1983).

138. Orsulak, P. J., Kenney, J. T., Debus, J. R., Crowlex, G. & Wittman, P. D. Determination of the Antidpressant Fluoxetine and Its Metabolite Norfluoxetine in Serum by Reversed-Phase HPLC, with Ultraviolet Detection. *Clin. Chem.* **34,** 1875–1878 (1988).

139. Brosen, K., Gram, L. F., Klysner, R. & Bech, P. Steady-State Levels of Imipramine and its Metabolites : Significance of Dose-Dependent Kinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **30,** 43–49 (1986).

140. Suckow, R. & Cooper, T. Determination of Trimipramine and Metabolites in Plasma by Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *J. Pharm. Sci.* **73,** 1745–1748 (1984).

141. Ambavaram, Reddy, Bhaskar, V., Nandigam, V., Vemula, M., Kalluru, G. R. & Gajulapalle, M. Liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of urapidil and aripiprazole in human plasma and its application to human pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* **27,** 916–923 (2013).

142. Ji, H. Y., Park, E. J., Lee, K. C. & Lee, H. S. Quantification of doxazosin in human plasma using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J.Sep.Sci.* **31,** 1628–1633 (2008).

143. Ksycinska, H., Rudzki, P. J. & Sarosiek, A. Validated LC-MS Method For Determination Of Tamsulosin In Human Plasma And Its Application To Pharmacokinetic Study. *Acta Pol. Pharm.* **63,** 2–4 (2006).

144. Morgan, P. E., Tapper, J. & Spencer, E. P. Measurement of total mirtazapine and normirtazapine in plasma / serum by liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B* **798,** 211–215 (2003).

145. Härtter, S., Wetzel, H. & Hiemke, C. Automated Determination of Fluvoxamine in Plasma by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. *Clin. Chem.* **38,** 2082–2086 (1992).

146. Normann, C., Hörn, M., Hummel, B., Grunze, H. & Walden, J. Paroxetine in Major Depression : Correlating Plasma Concentrations and Clinical Response. *Pharmacopsychiatry* **37,** 123–126 (2004).

147. He, L., Feng, F. & Wu, J. Determination of Sertraline in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography – Electrospray Ionization Mass Spectrometry and Method Validation. *J. Chromatogr. Sci.* **43,** 532–535 (2005).

148. Bailey, D. N. & Guba, J. J. Gas-Chromatographic Analysis for Chlorpromazine and Some of Its Metabolites in Human Serum, with Use of a Nitrogen Detector. *Clin. Chem.* **25,** 1211–1215 (1979).

149. Nazirizadeh, Y. *et al.* Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66,** 797–803 (2010).

150. Bogusz, M. J., Krüger, K. ., Maier, R. D., Erkwoh, R. & Tuchtenhagen, F. Monitoring of olanzapine in serum by liquid chromatography – atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **732,** 257–269 (1999).

151. Olesen, V. O. *et al.* Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients : a cross sectional study. *Psychopharmacology (Berl).* **117,** 371–378 (1995).

152. McBurnex, A. & George, S. High-performance liquid chromatography of haloperidol in serum at the concentrations achieved during chronic therapy. *J. Chromatogr.* **308,** 387–392 (1984).

153. Borgström, L., Johansson, C. G., Larsson, H. & Lenander, R. Pharmacokinetics of propranolol. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **9,** 419–429 (1981).

154. Borgström, L., Larsson, H. & Molander, L. Pharmacokinetics of Parenteral and Oral Melperone in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **23,** 173–176 (1982).

155. Winter, H., Earley, W., Hamer, Maansson, J., Davis, P. & Smith, M. Steady-State Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Profiles of Quetiapine, Norquetiapine, and Other Quetiapine Metabolites in Pediatric and Adult Patients with Psychotic Disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **18,** 81–98 (2008).

156. Miceli, J. J. *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49,** 5–13 (2000).

157. Bachmann, C. J. *et al.* Large Variability of Aripiprazole and Dehydroaripiprazole Serum Concentrations in Adolescent Patients with Schizophrenia. *Ther Drug Monit* **30,** 1–5 (2008).

158. Mattila, J., Mantyla, R., Taskinen, J. & Männistö, P. Pharmacokinetics of sustained-release verapamil after a single administration and at steady state. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **10,** 133–138 (1985).

159. Taylor, G., Houston, J. B., Shaffer, J. & Maweri, G. PHARMACOKINETICS OF PROMETHAZINE AND ITS SULPHOXIDE METABOLITE AFTER INTRAVENOUS AND ORAL ADMINISTRATION TO MAN. *Br J Clin Pharmac* **15,** 287–293 (1983).

160. Thorner, M. *et al.* A Broad Spectrum of Prolactin Suppression by Bromocriptine in

Hyperprolactinemic Women : A Study of Serum Prolactin and Bromocriptine Levels after Acute and Chronic Administration of Bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **50,** 1026–1033 (1980).

161. Fitzgerald, J. D., Ruffin, R., Smedstad, K. G., Roberts, R. & Mcainsh, J. Studies on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atenolol in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **13,** 81–89 (1978).

162. Yilmaz, B. & Arslan, S. GC–MS Determination of Atenolol Plasma Concentration after Derivatization with N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoroacetamide. *Chromatographia* **70,** 1399–1404 (2009).

163. Briciu, C. & Et.al. Phenotypic differences in nebivolol metabolism and bioavailability in healthy volunteers. *Clujul Med.* **88,** 208–2013 (2015).

164. Kamali, F., Howes, A., Thomas, S. H. L., Ford, G. A. & Snoeck, E. A pharmakokinetic and pharmacodynamic interaction study between nebivolol and the H2-receptor antagonist cimetidine and ranitidine. *Clin. Pharmacol.* **43,** 201–204 (1997).

165. Abdel-Fattah, L., Abdel-Aziz, L., El-Kosasy, A. & Gaied, M. Quantification of nebivolol hydrochloride in human plasma by liquid chromatography using fluorescence detection: Use in pharmacokinetic study. *Drug Discov. Ther.* **4,** 418–422 (2010).

166. Selvan, P. S., Gowda, K. V., Mandal, U., Solomon, W. D. S. & Pal, T. K. Simultaneous determination of fixed dose combination of nebivolol and valsartan in human plasma by liquid chromatographic-tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B* **858,** 143–150 (2007).

167. Rathod, R., Prasad, L. P. C., Rani, S., Nivsarkar, M. & Padh, H. Estimation of carvedilol in human plasma by using HPLC-fluorescence detector and its application to pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B* **857,** 219–223 (2007).

168. Neugebauer, G., Akpan, W., Möllendorff, E., Neubert, P. & Reiff, K. Pharmacokinetics and Disposition of Carvedilol in Humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10,** S85–S88 (1987).

169. Louis, W. J., Mc.Neil, J. J., Workman, B. S., Drummer, O. H. & Conway, E. . A Pharmacokinetic Study of Carvedilol (BM 14.190) in Elderly Subjects: Preliminary Report. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10,** S89–S93 (1987).

170. Shimizu, T., Hiraoka, M. & Nakanomyo, H. Enantioselective determination of sotalol enantiomers in biological fluids using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* **674,** 77–83 (1995).

171. Badaloni, E. *et al.* Enantioselective liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric assay of ??-adrenergic blockers: Application to a pharmacokinetic study of sotalol in human plasma. *J. Chromatogr. B* **796,** 45–54 (2003).

172. Carr, R. A., Foster, R. T., Lewanczuk, R. & Hamilton, P. G. Pharmacokinetics of Sotalol Enantiomers in Humans. *J. Clin. Pharmacol.* **32,** 1105–1109 (1992).

173. Hooper, W. D. & Baker, P. V. Enantioselective analysis of sotalol in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography using diastereomeric derivatives. *J. Chromatogr. B* **672,** 89–96 (1995).

174. Ding, L. *et al.* LC-ESI-MS method for the determination of bisoprolol in human plasma. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **44,** 520–525 (2007).

175. Tutunji, M. F., Ibrahim, H. M., Khabbas, M. H. & Tutunji, L. F. Simultaneous determination of bisoprolol and hydrochlorothiazide in human plasma by HPLC coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **877,** 1689–1697 (2009).

176. Le Coz, F. *et al.* Oral Pharmacokinetics of Bisoprolol in Resting and Exercising Healthy Volunteers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **18,** 28–34 (1991).

177. Roux, A., Aubert, P., Guedon, J. & Flouvat, B. Pharmacokinetics of Acebutolol in Patients with all Grades of Renal Failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **17,** 339–348 (1980).

178. Roux, A., Le Liboux, A., Delhotal, B., Gaillot, J. & Flouvat, B. Pharmacokinetics in Man of Acebutolol and Hydrochlorothiazide as Single Agents and in Combination. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **24,** 801–806 (1983).

179. Sandberg, A., Blomqvist, I., Jonsson, U. E. & Lundborg, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33,** 9–14 (1988).

180. GmbH, A.-P. *Fachinformation Enalapril AbZ Tabletten*. 1–9 (2014).

181. Swanson, B. N. *et al.* Influence of food on the bioavailability of enalapril. *J. Pharm. Sci.* **73,** 1655–1657 (1984).

182. Griensven, J. M. T. Van, Seibert-Grafe, M., Schoemaker, H. C., Frölich, M. & Cohen, A. F. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of ramipril with propranolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45,** 255–260 (1993).

183. Debusmann, E. R. *et al.* Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics of Ramipril (HOE 498). *Am. J. cardiol.* **59,** 70–78 (1987).

184. Meyer, B. H. *et al.* Pharmacokinetics of Ramipril in the Elderly. *Am. J. cardiol.* **59,** 33–37 (1987).

185. Duchin, K. L., Singhvi, S. M., Willard, D. a, Migdalof, B. H. & McKinstry, D. N. Captopril kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **31,** 452–8 (1982).

186. Jarrott, B. *et al.* Pharmacokinetic Properties of Captopril After Acute and Chronic Administration to Hypertensive Subjects. *Am* **49,** 1547–1549 (1982).

187. van Schaik, B. A., Geyskes, G. G., van der Wouw, P. A., van Rooij, H. H. & Porsius, A. J. Pharmacokinetics of lisinopril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **34,** 61–65 (1988).

188. Sagirli, O. & Ersoy, L. An HPLC method for the determination of lisinopril in human plasma and urine with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B* **809,** 159–165 (2004).

189. Tamimi, J. J. I., Salem, I. I., Alam, S. M., Zaman, Q. & Dham, R. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Lisinopril Tablets (Lisotec and Zestril) in Healthy Human Volunteers. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **26,** 335–339 (2005).

190. Zhou, N. *et al.* Development and Validation of LC – MS Method for the Determination of Lisinopril in Human Plasma and its Application in a Bioequivalence Study. *J. Chromatogr. Sci.* **46,** 848–853 (2008).

191. Georgarakis, M., Tsakalof, A., Zougrou, F., Kontopoulos, G. & Tsiptsios, I. Evaluation of the Bioequivalence and Pharmacokinetics of Two Lisinopril Tablet Formulations after Single Oral Administration in Healthy Volunteers. *ArzneimForschDrugRes* **54,** 15–19 (2004).

192. Qin, F. *et al.* Quantitative determination of lisinopril in human plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* **26,** 691–696 (2012).

193. Malerczyk, C. *et al.* Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br. J. clin. Pharmac.* **45,** 567–573 (1998).

194. GmbH, R. *Candesartan-ratiopharm 4mg/8mg/16mh/32mg Tabletten*. 1–9 (2014).

195. Vachharajani, N. N. *et al.* Oral bioavailability and disposition characteristics of irbesartan, an angiotensin antagonist, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **38,** 702–707 (1998).

196. Chang, S., Whigan, D. B., Vachharajani, N. N. & Patel, R. High-performance liquid chromatographic assay for the quantitation of irbesartan (SR 47436 / BMS-186295) in human plasma and urine. *J. Chromatogr. B* **702,** 149–155 (1997).

197. Vachharajani, N. N., Shyu, W. C., Smith, R. A. & Greene, D. S. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan. *Br. J. clin. Pharmac.* **46,** 611–613 (1998).

198. Ohtawa, M., Takayama, F., Saitoh, K., Yoshinaga, T. & Nakashima, M. Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of losartan , an orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist , in humans. *Br. J. clin. Pharmac.* **35,** 290–297 (1993).

199. Munafo, A. *et al.* Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan , an angiotensin II receptor antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.* **51,** 513–521 (1992).

200. Daneshtalab, N., Lewanczuk, R. Z. & Jamali, F. High-performance liquid chromatographic analysis of angiotensin II receptor antagonist valsartan using a liquid extraction method. *J. Chromatogr. B* **766,** 345–349 (2002).

201. Schmidt, E. K., Antonin, K. H., Flesch, G. & Racine-Poon, A. An interaction study with cimetidine and the new angiotensin II antagonist valsartan. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **53,** 451–458 (1998).

202. Müller, P., Flesch, G., DeGasparo, M., Gasparini, M. & Howald, H. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy , normotensive subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **52,** 441–449 (1997).

203. Stangier, J., Su, C. & Roth, W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. *J. Int. Med. Res.* **28,** 149–167 (2000).

204. Li, P. *et al.* Determination of telmisartan in human plasma by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **828,** 126–129 (2005).

205. Chen, B. *et al.* Development and validation of liquid chromatography – mass spectrometry method for the determination of telmisartan in human plasma. *Anal. Chim. Acta* **540,** 367–373 (2005).

206. Zhang, P. *et al.* Pharmacokinetics of Telmisartan in Healthy Chinese Subjects after Oral Administration of Two Dosage Levels. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **56,** 569–573 (2006).

207. Pubchem. www.pubchem.de.

208. Warner, G. T. & Jarvis, B. Olmesartan Medoxomil. *Drugs* **62,** 1345–1353 (2002).

209. Song, J. C. & White, C. M. Olmesartan medoxomil (CS-866) : An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* **487,** (2001).

210. Nirogi, R. V. S., Kandikere, V. N., Mudigonda, K., Shukla, M. & Maurya, S. Sensitive and rapid liquid chromatography / tandem mass spectrometry assay for the quantification of amlodipine in human plasma. *Biomed. Chromatogr.* **20,** 833–842 (2006).

211. Ma, Y., Qin, F., Sun, X., Lu, X. & Li, F. Determination and pharmacokinetic study of amlodipine in human plasma by ultra performance liquid chromatography – electrospray ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43,** 1540–1545 (2007).

212. Pandya, K. K. *et al.* Detection and determination of total amlodipine by high-performance thin-layer chromatography : a useful technique for pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. B* **667,** 315–320 (1995).

213. Alsarra, I. A. High-Performance Liquid Chromatographic Method for Quantitative Determination of Amlodipine in Human Plasma and Pharmaceutical Dosage Form and its Application to Pharmacokinetic Studies. *J. Chromatogr. Sci.* **47,** 863–867 (2009).

214. Robertson, D. R., Waller, D. G., Renwick, a G. & George, C. F. Age-related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **25,** 297–305 (1988).

215. Soons, P. A., Schoemaker, H. C., Cohen, A. F. & Breimer, D. D. Intraindividual Variability in Nifedipine Pharmacokinetics and Effects in Healthy Subjects. *J. Clin. Pharmacol.* **32,** 324–331 (1992).

216. Hoyo-Vadillo, C. *et al.* Pharmacokinetics of oral nifedipine: relevance of the

distribution phase. *J.Clin.Pharmacol.* **29,** 251–256 (1989).

217. Abou-Auda HS. Najjar TA. Al-Khamis KI. Al-Hadiya BM. Ghilzai NM. Al-Fawzan NF. Liquid chromatographic assay of nifedipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **22,** 241–249 (2000).

218. Kleinbloesem, C. H., van Brummelen, P., van de Linde, J. A., Voogd, P. J. & Breimer, D. D. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* **35,** 742–749 (1984).

219. Lasseter, K. C. *et al.* Steady-State Pharmacokinetics of Nitrendipine in Hepatic Insufficiency. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6,** 977–981 (1984).

220. Kendall, M. J., Lobo, J., Jack, D. B. & Main, A. N. H. The Influence of Age on the Pharmacokinetics of Nitrendipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **9,** 96–100 (1987).

221. Sabi-mouka, E. M. B., Agbokponto, J. E., Zhang, R., Li, Q. & Li, D. Simultaneous Determination of a Fixed-Dose Combination of Lercanidipine and Valsartan in Human Plasma by LC – MS-MS : Application to a Pharmacokinetic Study. *J. Chromatogr. Sci.* **54,** 1553–1559 (2016).

222. Li, X., Shi, F., He, X., Jian, L. & Ding, L. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of lercanidipine in human plasma and its application in a bioequivalence study in Chinese healthy volunteers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2016). doi:10.1016/j.jpba.2016.05.013

223. Moriya, F. & Hashimoto, Y. Redistribution of Diltiazem in the Early Postmortem Period. *J. Anal. Toxicol.* **28,** 269–271 (2004).

224. Waldschmitt, C., Vogel, F., Maurer, C. & Hiemke, C. Measurement of Duloxetine in Blood Using High-performance Liquid Chromatography With Spectrophotometric Detection and Column Switching. *Ther Drug Monit* **29,** 767–772 (2007).

225. Bergemann, N., Kopitz, J., Kress, K. R. & Frick, A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **14,** 245–250 (2004).

226. Smith, M. S., Verghese, C. P., Shand, D. G. & Pritcheit, E. L. C. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Diltiazem. *Am. J. Cardiol.* **51,** 1369–1374 (1983).

227. Potgieter, G. E. *et al.* Pharmacokinetics of Pipamperone from Three Different Tablet Formulations. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **52,** 430–434 (2002).

228. Pei, Q. *et al.* Evaluation of the Highly Variable Agomelatine Pharmacokinetics in Chinese Healthy Subjects to Support Bioequivalence Study. *PLoS One* **9,** 1–7 (2014).

229. Wright, E., Sisson, T. L., Ichhpurani, A. & Peters, G. Steady-State Pharmacokinetic Properties of Pramipexole in Healthy Volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **37,** 520–525 (1997).

230. Plezia, P. M., Kramer, T. H., Linford, J. & Hameroff, S. R. Transdermal Fentanyl:

Pharmacokinetics and Preliminary Clinical Evaluation. *Pharmacotherapy* **1,** 2–9 (1989).

231. Kapil, R. P. *et al.* Once-Weekly Transdermal Buprenorphine Application Results in Sustained and Consistent Steady-State Plasma Levels. *J. Pain Symptom Manage.* **46,** 65–75 (2013).

232. Lafolie, P., Beck, O., Lin, Z., Albertioni, F. & Boreus, L. Urine and Plasma Pharmacokinetics of Codeine in Healthy Volunteers : Implications for Drugs-of-Abuse Testing. *J. Anal. Toxicol.* **20,** 541–546 (1996).

233. Ardakani, Y. H. & Rouini, M.-R. Pharmacokinetics of Tramadol and its Three Main Metabolites in Healthy Male and Female Volunteers. *Biopharmac* **28,** 526–533 (2007).

234. Reder, R. E., Oshlack, B., Miotto, J. B., Benziger, D. D. & Kaiko, R. E. Steady-State Bioavailability of Controlled-Release Oxycodone in Normal Subjects. *Clin. Ther.* **18,** 95–105 (1996).

235. Hagen, N. *et al.* Steady-State Pharmacokinetics of Hydromorphone and Hydromorphone-3- Glucuronide in Cancer Patients After Immediate and Controlled-Release Hydromorphone. *J. Clin. Pharmacol.* **35,** 37–44 (1995).

236. Göhler, K., Brett, M., Smit, J. W., Rengelshausen, J. & Terlinden, R. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release formulations. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **51,** 338–348 (2013).

237. Mittur, A. Trazodone : properties and utility in multiple disorders. *Drug Profile* **4,** 181–196 (2011).

238. Hieble, J. P., Sarau, H. M., Foley, J. J., Demarinis, R. M. & Pendleton, R. G. Comparison of Central and Peripheral Alpha 1-Adrenoceptors. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **318,** 267–273 (1982).

239. Hoffmann, C., Leitz, M. R., Maass-Oberdorf, S., Lohse, M. . & Klotz, K. N. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes - characterization of stably transfected recetpros in CHO cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **369,** 151–159 (2004).

240. Leitz, M. R. Vergleichende Pharmakologie der Subtypen von menschlichen β-adrenergen Rezeptoren – Charakterisierung von stabil in CHO- Zellen transfizierten Rezeptoren. (2006).

241. Bundkirchen, A., Brixius, K., Bölck, B., Nguyen, Q. & Schwinger, R. H. G. β1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H]CGP 12.177 and [125I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur. J. Pharmacol.* **460,** 19–26 (2003).

242. Wellstein, A., Palm, D., Pitschner, H. F. & Belz, I. G. G. Receptor Binding of Propranolol is the Missing Link Between Plasma Concentration Kinetics and the Effect-Time Course in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **29,** 131–147 (1985).

243. Spahn, H., Wellstein, A., Pflugmann, G., Mutschler, E. & Palm, D. Radioreceptor Assay

of Metoprolol in Human Plasma: Comparison with an Enantiospecific High-Performance Liquid Chromatographic (HPLC) Procedure. *Pharm. Res.* **6,** 152–155 (1989).

244. Tsukahara, T., Taniguchi, T., Shimohama, S., Fujiwara, M. & Handa, H. Characterization of beta adrenergic receptors in human cerebral arteries and alteration of the receptors after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **17,** 202–207 (1986).

245. Tsuchihashi, H., Nakashima, Y., Kinami, J. & Nagatomo, T. Characteristics of (125)I-Iodocyanopindolol Binding to B-Adrenergic and Serotonin-1B Receptors of Rat Brain : Selectivity of beta-Adrenergic Agents. *J. Japanese Pharmacol.* **52,** 195–200 (1990).

246. Chevillard, C. *et al.* Compared Properties of Trandolapril, Enalapril, and Their Diacid Metabolites. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **23,** 11–15 (1994).

247. Shionoiri, H. *et al.* Pharmacokinetics and Antihypertensive Effects of Lisinopril in Hypertensive Patients with Normal and Impaired Renal Function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **16,** 594–600 (1990).

248. Criscione, L. *et al.* Pharmacological profile of valsartan : a potent , orally active , nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT 1 -receptor subtype. *Br. J. clin. Pharmac.* **110,** 761–771 (1993).

249. Ojima, M. *et al.* Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **319,** 137–146 (1997).

250. Cazaubon, C. *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265,** 826–34 (1993).

251. Noda, M. *et al.* Inhibition Of Rabbait Aortic Angiotensin II (AII) Receptor By CV-11974, A New Nonpeptide AII Antagonist. *Biochem. Pharmacol.* **46,** 311–318 (1993).

252. Wienen, W. *et al.* A Review on Telmisartan : A Novel , Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* **18,** 127–154 (2000).

253. Sharpe, M., Jarvis, B. & Goa, K. L. Telmisartan A Review of its Use in Hypertension. *Drugs* **61,** 1501–1529 (2001).

254. Matsoukas, M., Cordomi, A., Rios, S., Pardo, L. & Tselios, T. Ligand Binding Determinants for Angiotensin II Type 1 Receptor from Computer Simulations. *J. Chem. Inf. Model.* **53,** 2874–1883 (2013).

255. Yamada, S., Sugimoto, N., Uchida, S., Deguchi, Y. & Kimura, R. Pharmacokinetics of Amlodipine and Its Occupancy of Calcium Antagonist Receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **23,** 466–472 (1994).

256. Morel, N. *et al.* The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel a 1 -subunits. *Br. J. Pharmacol.* **125,** 1005–1012 (1998).

257. Yamada, S., Kimura, R., Harada, Y. & Nakayama, K. Calcium Channel Receptor Sites for

(+)-[3H]PN 200-110 in Coronary Artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252,** 327–332 (1990).

258. Brixius, K. *et al.* Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca2+ channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **32,** 708–713 (2005).

259. Cook, E. H. *et al.* Primary Structure of the Human Platelet Serotonin 5-HT 2A Receptor : Identity with Frontal Cortex Serotonin 5-HT2A Receptor. *J. Neurochem.* **63,** 465–469 (1994).

260. Sautel, F. *et al.* A functional test identifies dopamine agonists selective for D3 versus D2 receptors. *Neuroreport* **6,** 329–332 (1995).

261. Volpe, D. A. *et al.* Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **59,** 385–390 (2011).

262. Tzschentke, T. M. *et al.* (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCL): a Novel μ-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* **323,** 265–276 (2007).

263. MediQ. www.mediq.ch/substances. (2015).

264. UptoDate. uptodate Acebutolol. *2016*

265. Arzneibuchkommentar. arzneibuchkommentar.

266. Altamura, A. C. *et al.* Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **9,** 423–440 (2013).

267. Castleden, C. M. & George, C. F. The Effect of Ageing on the hepatic clearance of propranolol. *Br. J. clin. Pharmac.* **7,** 49–54 (1979).

268. Borchard, U. Pharmacological properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *J. Clin. basic Cardiol.* **1,** 5–9 (1998).

269. Ripley, T. L. & Saseen, J. J. beta-Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. *Ann. Pharmacother.* **48,** 723–733 (2014).

270. Conolly, E., Kersting, F. & Dollery, T. The Clinical Pharmacology Beta-Adrenoceptor-Blocking. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **XIX,** 203–234 (1976).

271. De Bono, G., Kaye, C. M., Roland, E. & Summers, A. Acebutolol : Ten years of experience. *Am. Heart J.* **109,** 1211–1223 (1985).

272. Taegtmeyer, A. B. *et al.* A Study of the Relationship between Serum Bile Acids and Propranolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Liver Cirrhosis and in Healthy Controls. **9,** (2014).

273. GmbH, A.-P. *Fachinformation Propranolol CT Filmtabletten*. 1–5 (2014).

274. Wan, S. H., Koda, R. T. & Maronde, R. F. PHARMACOKINETICS , PHARMACOLOGY OF

ATENOLOL AND EFFECT OF RENAL DISEASE. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **7,** 569–574 (1979).

275. Kirch, W., Köhler, H., Mutschler, E. & Schäfer, M. Pharmacokinetics of Atenolol in Relation to Renal Function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **19,** 65–71 (1981).

276. Meier, J. beta-Adrenoceptor-Blocking Agents: Pharmacokinetic Differences and Their Clinical Implications Illustrated on Pindolol. *Cardiology* **64,** 1–13 (1979).

277. Opie, L. H. Qualities of an Ideal Beta-Adrenoceptor Antagonist and Comparison of Existing Agents with a New Cardioselective Hydrophilic Vasodilator beta-Adrenoceptor Antagonist, Celiprolol. *Am. J. Cardiol.* **61,** 8C–13C (1988).

278. Frishman, W. H., Tepper, D., Lazar, E. & Berhman, D. Betaxolol : A New Long-Acting Selective Adrenergic Blocker. *J. Clin. Pharmacol.* **30,** 686–692 (1990).

279. Sandoz, P. G. *Fachinformation Atenolol Tabletten*. 1–4 (2008).

280. Cheng, J. W. M. Nebivolol: A Third - Generation beta-Blocker for Hypertension. *Clin. Ther.* **31,** 447–462 (2009).

281. Prisant, M. L. Nebivolol: Pharmacologic Profile of an Ultraselective, Vasodilatory Beta1-Blocker. *J. Clin. Pharmacol.* **48,** 225–239 (2008).

282. Pharma, H. *Fachinformation Nebivolol Heumann 5mg Tabletten*. 1–4 (2011).

283. Veverka, A. & Salinas, J. L. Nebivolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc. Health Risk Manag.* **3,** 647–654 (2007).

284. Kim, Y. H. *et al.* Dose proportionality and pharmacokinetics of carvedilol sustained-release formulation: a single dose-ascending 10-sequence incomplete block study. *Drug Des. Devel. Ther.* **9,** 2911–2918 (2015).

285. Chakraborty, S., Shukla, D., Mishra, B. & Singh, S. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology Clinical updates on carvedilol : a first choice β -blocker in the treatment of cardiovascular diseases Clinical updates on carvedilol : a first choice b -blocker in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **6,** 237–250 (2010).

286. Ogihara, T. & et.al. Clinical Efficacy of Carvedilol in Severe Hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **18,** S69–S72 (1991).

287. Frishman, W. H. Carvedilol. *Drug Ther.* **339,** 1759–1765 (1998).

288. Dunn, C. J., Lea, A. P. & Wagstaff, A. J. A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disorders. *Drugs* **54,** 161–185 (1997).

289. Möllendorff, E., Reiff, K. & Neugebauer, G. Short Communications Pharmacokinetics and Bioavailability of Carvedilol , a Vasodilating Beta-Blocker. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33,** 511–513 (1987).

290. GmbH, R. *Fachinformation Carvedilol-ratiopharm 6,25mg/12,5mg/25mg*. 1–7 (2014).

291. Arznei-Telegramm. arzneitelegramm datenbank acebutolol. (2016).

292. Monsalvo, J. Sotalol / Hydrochlorothiazide in Geriatric Hypertensive Patients. *J. Clin. Pharmacol.*

293. McDevitt, D. G. Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Eur. Heart J.* **8,** 9–14 (1987).

294. Ratio. *Sotalol-ratiopharm Tabletten*. 1–6 (2014).

295. Leopold, G., Pabst, J., Ungethüm, W. & Bühring, K.-U. Basic Pharmacokinetics of Bisoprolol, a New Highly Beta1-selective Adrenoceptor Antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* **26,** 616–621 (1986).

296. Jankovic, M. S. & Prim. Pharmacokinetics of selective β 1-adrenergic blocking agents : prescribing implications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **10,** 1221–1229 (2014).

297. Leopold, G. Balanced Pharmacokinetics and Metabolism of Bisoprolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **8,** S16–S20 (1986).

298. Eon Labs, I. http://medlibrary.org/lib/rx/meds/bisoprolol-fumarate-7/.

299. GmbH, A.-P. *Fachinformation Bisoprolol AbZ 5mg/10mg*. 4 (2013).

300. Gulaid, A. . *et al.* THE PHARMACOKINETICS OF ACEBUTOLOL IN MAN , FOLLOWING THE ORAL ADMINISTRATION OF ACEBUTOLOL HCl AS A SINGLE DOSE (400mg), AND DURING AND AFTER REPEATED ORAL DOSING (400mg, b.d.). *Biopharm. Drug Dispos.* **2,** 103–114 (1981).

301. GmbH, B. V. *Fachinformation Tredalat 10mg/100mg*. 1–5 (2014).

302. GmbH, A.-P. *Metoprolol AbZ 200mg Retardtabletten*. 1–9 (2014).

303. Astra Zeneca GmbH. *Fachinformation Beloc-Zok*. 1–6 (2014).

304. Tjandrawinata, R. R. *et al.* Bioequivalence study of two formulations of candesartan cilexetil tablet in healthy subjects under fasting conditions. *Drug Des. Devel. Ther.* **7,** 841–847 (2013).

305. Hoogkamer, J. F. W. *et al.* Pharmacokinetics and safety of candesartan cilexetil in subjects with normal and impaired liver function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54,** 341–345 (1998).

306. Fuchs, B. *et al.* Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Candesartan and Losartan in Man. *J.Pharm.Pharmacol* **52,** 1075–1083 (2000).

307. Buter, H., Navis, G. .-, Woittiez, A. J. J., Zeeuw, De, D. & de Jong, P. E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan cilexetil in patients with normal to severely impaired renal function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54,** 953–958 (1999).

308. Marino, M. R., Langenbacher, K., Ford, N. F. & Uderman, H. D. Pharmacokinetics and

pharmacodynamics of irbesartan in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* **38,** 246–255 (1998).

309. Shifen, G. U., Hui, C., Yinghai, Q. I. U., Shoajun, S. & Fandian, Z. Study on the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Irbesartan Capsul es in Healthy Volunteers. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* **22,** 14–16 (2002).

310. Tutunji, L. F., Tutunji, M. F., Alzoubi, M. I., Khabbas, M. H. & Arida, A. I. Simultaneous determination of irbesartan and hydrochlorothiazide in human plasma using HPLC coupled with tandem mass spectrometry : Application to bioequivalence studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **51,** 985–990 (2010).

311. Lee, W. H., Ji, Y. H., Park, E.-S., Lee, C. K. & Lee, S. H. Hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometric analysis of irbesartan in human plasma : Application to pharmacokinetic study of irbesartan. *J.Sep.Sci.* **32,** 2353–2358 (2009).

312. Bae, S. K. *et al.* HPLC determination of irbesartan in human plasma : its application to pharmacokinetic studies. *Biomed. Chromatogr.* **23,** 568–572 (2009).

313. GmbH, A.-P. *Fachinformation Irbesartan -CT 75mg/150mg/300mg Filmtabletten*. 1–7 (2014).

314. Lo, M. W. *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **58,** 641–649 (1995).

315. Salvadori, M. C. *et al.* Simultaneous Determination of Losartan and Hydrochlorothiazide in Human Plasma by LC / MS / MS with Electrospray Ionization and Its Application to Pharmacokinetics. *Clin. Exp. Hypertens.* **31,** 415–427 (2009).

316. Tamimi, J. J. I., Salem, I. I., Alam, S. M., Zaman, Q. & Dham, R. Comparative Pharmacokinetics of Two Tablet Formulations of Losartan : Bioequivalence Assessment. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **26,** 205–210 (2005).

317. Lo, M.-W. *et al.* Pharmacokinetics of intravenous and oral losartan in patients with heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* **38,** 525–532 (1998).

318. GmbH, R. *FACHINFORMATION Losartan-ratiopharm ® comp. 100 mg / 12,5 mg Filmtabletten*. 1–9 (2014).

319. Macek, J., Klima, J. & Ptacek, P. Rapid determination of valsartan in human plasma by protein precipitation and high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* **832,** 169–172 (2006).

320. Waldmeier, F. *et al.* Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica.* **27,** 59–71 (1997).

321. Li, H. *et al.* A liquid chromatography / tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of valsartan and hydrochlorothiazide in human plasma. *J. Chromatogr. B* **852,** 436–442 (2007).

322. Flesch, G., Müller, P. & Lloyd, P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **52,** 115–120 (1997).

323. Sioufi, A. *et al.* The Effect of Age on the Pharmacokinetics of Valsartan. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **19,** 237–244 (1998).

324. GmbH, A.-P. *Valsartan-CT 40mg/80mg/120mg/160mg Filmtabletten*. 1–10 (2015).

325. Berellini, G., Cruciani, G. & Mannhold, R. Pharmacophore , Drug Metabolism , and Pharmacokinetics Models on Non-Peptide AT 1 , AT 2 , and AT 1 / AT 2 Angiotensin II Receptor Antagonists. *J.Med.Chem.* **48,** 4389–4399 (2005).

326. Dominiak, P. AT1-Rezeptorantagonisten : Gibt es Unterschiede? *Austrian J. Cardiol.* **6,** 488–494 (1999).

327. Muszalska, I., Sobczak, A., Dolhan, A. & Jelinska, A. Analysis of Sartans : A Review. *J. Pharm. Sci.* **103,** 2–28 (2014).

328. Oparil, S. Newly Emerging Pharmacologic Differences in Angiotensin II Receptor Blockers. *Am. J. Hypertens.* **13,** 18–24 (2000).

329. Belz, G. G. Pharmacological Differences among Angiotensin II Receptor Antagonists. *Blood Press.* **10,** 13–18 (2001).

330. Gleiter, C. H., Jägle, C., Gresser, U. & Mörike, K. Candesartan. *Cardiovasc. Drug Rev.* **22,** 263–284 (2004).

331. Maillard, M. P. *et al.* In Vitro and in Vivo Characterization of the Activity of Telmisartan : An Insurmountable Angiotensin II Receptor Antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **302,** 1089–1095 (2002).

332. Battershill, A. J. & Scott, L. J. Telmisartan A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* **66,** 51–83 (2006).

333. Zhang, H. *et al.* Rapid determination of telmisartan in human plasma by HPLC using a monolithic column with fluorescence detection and its application to a bioequivalence study. *J. Chromatogr. B* **877,** 3729–3733 (2009).

334. GmbH, R. *Fachinformation Telmisartan-ratiopharm ® 20 mg/40 mg/80 mg Tabletten*. 1–8 (2014).

335. Jiang, J., Liu, D. & Hu, P. Pharmacokinetic and safety profile of olmesartan medoxomil in healthy Chinese subjects after single and multiple administrations. *Pharmazie* **64,** 323–326 (2009).

336. Lee, J. *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of two different 20mg olmesartan tablets: A randomized, single-dose, two-period crossover study in healthy Korean male volunteers. *Transl.Clin.Pharmacol.* **23,** 49–53 (2015).

337. Li, K. *et al.* The Relative Bioavailability and Fasting Pharmacokinetics of Three Formulations of Olmesartan Medoxomil 20-mg Capsules and Tablets in Healthy

Chinese Male Volunteers : An Open-Label, Randomized-Sequence, Single-Dose, Three-Way Crossover Study. *Clin. Ther.* **32,** 1674–1680 (2010).

338. Brunner, H. R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil : a concise overview. *J. Hum. Hypertens.* **16,** 13–16 (2002).

339. Wehling, M. Can the Pharmacokinetic Characteristics of Olmesartan Medoxomil Contribute to the Improvement of Blood Pressure Control ? *Clin. Ther.* **26,** 21–27 (2004).

340. Gardner, S. F. & Franks, A. M. Olmesartan Medoxomil : The Seventh Angiotensin Receptor Antagonist. *Ann. Pharmacother.* **37,** 99–105 (2003).

341. Brousil, J. A. & Burke, J. M. Olmesartan Medoxomil: An Angiotensin II-Receptor Blocker. *Clin. Ther.* 1041–1055 (2003).

342. Scott, L. J. & McCormack, P. L. Olmesartan Medoxomil A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* **68,** 1239–1272 (2008).

343. Chemie, B. A. *Votum ® 10 mg / - 20 mg / - 40 mg*. 1–7 (2016).

344. Faulkner, J. K., McGibney, D., Chasseaud, L. F., Perry, J. L. & Taylor, I. W. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br. J. clin. Pharmac.* **22,** 21–25 (1986).

345. Liu, Y. *et al.* Pharmacokinetics and Bioequivalence Evaluation of Two Formulations of 10-mg Amlodipine Besylate : An Open-Label , Single-Dose , Randomized , Two-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *Clin. Ther.* **31,** 777–783 (2009).

346. Park, J. *et al.* Randomized , Open-Label , Two-Period Crossover Comparison of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Two Amlodipine Formulations in Healthy Adult Male Korean Subjects. *Clin. Ther.* **26,** 715–723 (2004).

347. Bainbridge, A. D., Herlihy, O., Meredith, P. A. & Elliott, H. L. A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45,** 425–430 (1993).

348. Doyle, G. D. *et al.* Pharmacokinetics of Amlodipine in Renal Impairment. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* **36,** 205–208 (1989).

349. GmbH, A.-P. *Amlodipin [besilat] AbZ 10 mg Tabletten*. 1–5 (2014).

350. Niopas, I. & Daftsios, A. C. Determination of nifedipine in human plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography: Validation and application to pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **32,** 1213–1218 (2003).

351. Ene, M. D. & Roberts, C. J. C. Pharmacokinetics Administration of Nifedipine After Oral in Chronic Liver Disease. *J. Clin. Pharmacol.* **27,** 1001–1004 (1987).

352. Foster, T. S. *et al.* Nifedipine Kinetics and Bioavailability After Single Intravenous and

Oral Doses in Normal Subjects. *J. Clin. Pharmacol.* **23,** 161–170 (1983).

353. GmbH, R. *Nifedipin-ratiopharm ® 20 mg Retardtabletten 1.* 1–6 (2014).

354. Baksi, A. & Edwards, J. S. Pharmacokinetics of Nitrendipine in the Elderly. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **14,** 33–35 (1989).

355. CROME', P. *et al.* Plasma nitrendipine concentrations in elderly hypertensive patients after single and multiple dosing. *Br. J. clin. Pharmac.* **26,** 323–326 (1988).

356. Lettieri, J. T. *et al.* Pharmacokinetics of Nitrendipine in Elderly and Young Healthy Volunteers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **9,** 142–147 (1987).

357. Lettieri, J. T. *et al.* The Effects of Age and Race on Nitrendipine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **12,** 129–132 (1988).

358. Mikus, G. & Eichelbaum, M. Pharmacokinetics, Bioavailability, Metabolism, and Hemodynamic Effects of the Calcium Channel Antagonist Nitrendipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **9,** 140–141 (1987).

359. Soons, P. A., de Boer, A. G., van Brummelen, P. & Breimer, D. D. Oral absorption profile of nitrendipine in healthy subjects: a kinetic and dynamic study. *Br J Clin Pharmacol* **27,** 179–189 (1989).

360. GmbH, A.-P. *Nitrendipin AbZ 10 mg , 20 mg Tabletten*. 1–5 (2014).

361. Chaudhary, D. V *et al.* Determination of lercanidipine in human plasma by an improved UPLC – MS / MS method for a bioequivalence study. *J. Pharm. Anal.* **6,** 87–94 (2016).

362. Pharma, H. *Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten*. 1–4 (2011).

363. Fischler, M. P. & Follath, F. Vergleichende Evaluation der ACE-Hemmer : Welche Unterschiede sind relevant ? *Schweiz Med Wochenschr* **129,** 1053–1060 (1999).

364. Najib, N. M. *et al.* Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Enalapril 20 mg Tablets (Narapril and Renitec) in Healthy Human Volunteers. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **24,** 315–320 (2003).

365. Portoles, A., Terleira, A., Almeida, S., Garcfa-arenillas, M. & Caturla, M. Bioequivalence Study of Two Formulations of Enalapril , at a Single Oral Dose of 20 mg (Tablets): A Randomized , Two-Way , Open-Label , Crossover Study in Healthy Volunteers. *Curr. Ther. Res.* **65,** 34–46 (2004).

366. Macdonald, N.-J., Sioufi, A., Howie, C. A., Wade, J. R. & Elliott, H. L. The effects of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of single oral doses of benazepril and enalapril. *Br. J. clin. Pharmac.* **36,** 205–209 (1993).

367. Ulm, E. *et al.* Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): disposition in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **14,** 357–362 (1982).

368. Till, A. E., Gomez, H. J., Hichens, M. & Bolognese, J. A. PHARMACOKINETICS OF REPEATED SINGLE ORAL DOSES OF ENALAPRIL MALEATE (MK-421) IN NORMAL VOLUNTEERS. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **5,** 273–280 (1984).

369. Yuan, B., Wang, X., Zhang, F., Jia, J. & Tang, F. Simultaneous Determination of Ramipril and Its Active Metabolite Ramiprilat in Human Plasma by LC–MS–MS. *Chromatographia* **68,** 533–539 (2008).

370. Thuillez, C., Richer, C. & Giudicelli, J.-F. Pharmacokinetics , Converting Enzyme Inhibition and Peripheral Arterial Hemodynamics of Ramipril in Healthy Volunteers. *Am. J. cardiol.* **59,** 38–44 (1987).

371. Lu, X., Shen-Tu, J.-Z. & Liu, J. High-performance liquid chromatography – mass spectrometric analysis of ramipril and its active metabolite ramiprilat in human serum : Application to a pharmacokinetic study in the Chinese volunteers. *J. Pharmceutical Biomed. Anal.* **40,** 478–483 (2006).

372. Shionoiri, H. *et al.* Pharmacokinetics of a Single Dose of Ramipril in Patients with Renal Dysfunction: Comparison with Essential Hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10,** 145–147 (1987).

373. Abz-Pharma. *Ramipril AbZ Tabletten*. 1–10 (2014).

374. Frishman, W. H. Comparative Pharmacokinetic and Clinical Profiles of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Antagonists in Systemic Hypertension. *Am. J. Cardiol.* **69,** 17C–25C (1992).

375. Giudicelli, J. F., Richer, C. & Matte, A. Pharmacokinetics and biological effects of captopril and hydrochlorothiazide after acute and chronic administration either alone or in combination in hypertensive patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **23,** 51–63 (1987).

376. Li, K., Tan, L. & Zhou, J. HPLC Determination of Captopril in Human Plasma and Its Pharmacokinetic Study. *Biomed. Chromatogr.* **10,** 237–239 (1996).

377. Richer, C., Giroux, B., Plouin, P. F., Maarek, B. & Giudicelli, J. F. Captopril : pharmacokinetics , antihypertensive and biological effects in hypertensive patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **17,** 243–250 (1984).

378. Van Zwieten, P. A., De Jonge, A. & Timmermans, P. lnhibitors of the angiotensin I converting enzyme as antihypertensive drugs. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* **5,** 197–204 (1983).

379. Abz-Pharma. *Captopril AbZ 50 mg Tabletten*. 1–6 (2015).

380. Gengo, F. M. & Brady, E. The Phannacokinetics of Benazepril Relative to Other ACE Inhibitors. *Clin. Cardoiology* **14,** 44–50 (1991).

381. Beermann, B. *et al.* PHARMACOKINETICS OF LISINOPRIL (IV / PO) in Healthy Volunteers. *Biopharaceutics Drug Dispos.* **10,** 397–409 (1989).

382. Abz-Pharma. *Lisinopril AbZ 2,5mg/5mg/10mg/20mg Tabletten*. 1–9 (2014).

383. Apothekerverlag, D. in (2014).

384. Thürmann, P. A. & Schmitt, K. Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Med. Klin.* **92,** 687–692 (1998).

385. McDonald, C., Pearce, M., Kerr, S. R. & Newton, J. A prospective study of the association between orthostatic hypotension and falls : definition matters. *Age Ageing* **46,** 439–445 (2017).

386. Hiemke, C. *et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology : Update 2017*. 1–89 (2017).

387. Wihlborg, A.-K. *et al.* ADP Receptor P2Y12 Is Expressed in Vascular Smooth Muscle Cells and Stimulates Contraction in Human Blood Vessels. *Arter. Thromb Vasc Biol.* **24,** 1810–1815 (2004).

388. Wittfeldt, A. *et al.* Ticagrelor Enhances Adenosine-Induced Coronary Vasodilatory Responses in Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61,** 723–727 (2013).

389. Burges, R. A., Dodd, M. G. & Gardiner, D. G. Pharmacologic Profile of Amlodipine. *Am. J. cardiol.* **64,** 10–20 (1989).

390. Gould, R. J., Murphy, K. M. M. & Snyder, S. H. [3H] Nitrendipine-labeled calcium channels discriminate inorganic calciumm agonists and antagonists. *Neurobiology* **79,** 3656–3660 (1982).

391. Pine, B. M., Favrot, L., Smith, S., Mcdonald, K. & Chidsey, C. A. Correlation of Plasma Propranolol Concentration with Therapeutic Response in Patients with Angina Pectoris. *Circulation* **52,** 886–893 (1975).

392. Kostis, J. B., Lacy, C. R., Krieger, S. D., Cosgrove, N. M. & Brunswick, R. N. N. Atenolol , nadolol , and pindolol in angina pectoris on effort : Effect of pharmacokinetics. *Am. Heart J.* **108,** 1131–1135 (1984).

393. Borchard, U. Calcium Antagonists in Comparison: View of the Pharmacologist. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **24,** 85–91 (1994).

394. Wibo, M., DeRoth, L. & Godfraind, T. Pharmacologic relevance of dihydropyridine binding sites in membranes from rat aorta: kinetic and equilibrium studies. *Circ. Res.* **62,** 91–96 (1988).

395. Morel, N. & Godfraind, T. Prolonged depolarization increases the pharmacological effect of dihydropyridines and their binding affinity for calcium channels of vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **243,** 711–715 (1987).

396. Zühlke, R. D., Bouron, a, Soldatov, N. M. & Reuter, H. Ca2+ channel sensitivity towards the blocker isradipine is affected by alternative splicing of the human alpha1C subunit gene. *FEBS Lett.* **427,** 220–4 (1998).

397. Materson, B. J. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Antihypertensive Therapy with Focus on Quinapril. *Am. J. Cardiol.* **69,** 46C–53C (1992).

398. Nash, D. T. Comparative Properties of Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors: Relations with Inhibition of Tissue Angiotensin-Converting Enzyme and Potential Clinical Implications. *Am. J. Cardiol.* **69,** 26–32 (1992).

399. Cohen, M. L. & Kurz, K. D. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **220,** (1981).

400. Raia, J. J., Barone, Joseph, A., Byerly, W. G. & Lacy, C. R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Comparative Review. *Ann. Pharmacother.* **24,** 506–525 (1990).

401. Griensven, Van, J. M. T. *et al.* Pharmacokinetics , pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **47,** 513–518 (1995).

402. Belz, G. G. Angiotensin II dose – effect curves and Schild regression plots for characterization of different angiotensin II AT 1 receptor antagonists in clinical pharmacology. *Br. J. clin. Pharmac.* **56,** 3–10 (2003).

403. Van Zwieten, P. A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1 blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Netherlands Hear. J.* **14,** 381–387 (2006).

404. Morsing, P. & Vauquelin, G. How Can the Differences Among AT 1 -Receptor Antagonists Be Explained ? *Cell Biochem. Biophys.* **35,** 89–102 (2001).

405. Hogan, D. B., Ebly, E. M. & Rockwood, K. Weight, Blood Pressure, Osmolarity, and Glucose Levels across Various Stages of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **8,** 147–151 (1996).

406. Ruitenberg, A. *et al.* Blood Pressure and Risk of Dementia : Results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **12,** 33–39 (2001).

407. Senard, J. M. *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **63,** 584–589 (1997).

408. Devinsky, O., Perrine, K. & Theodore, W. H. Interictal Autonomic Nervous System Function in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* **35,** 199–204 (1994).

409. Füssle, R. & Sziegoleit, A. Infektionen im Alter - eine Übersicht. *Der Mikrobiol.* **3,** 89–104 (2004).

410. Bruehl, S., Carlson, C. R. & Mccubbin, J. A. The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain* **48,** 463–467 (1992).

411. Myers, C., Robinson, M. E., Riley, J. L. & Sheffield, D. Sex , Gender , and Blood Pressure : Contributions to Experimental Pain Report. *Psychosom. Med.* **63,** 545–550 (2001).

412. Pickering, T. G. Pain and Blood Pressure. *J. Clin. Hypertens.* **5,** 359–361 (2003).

413. Laaser, U., Luft, F. C., Siegel, M., Heinemann, L. & Hofmann, H. Die Intersalt Studie :

Ergebnisse und Perspekliven. *Soz. Praventivmed.* **34,** 1–3 (1989).

414. Vivanti, A., Harvey, K., Ash, S. & Battistutta, D. Clinical assessment of dehydration in older people admitted to hospital What are the strongest indicators ? *Arch. Gerontol. Geriatr.* **47,** 340–355 (2008).

415. Ärzteschaft, A. der deutschen. Pharmakovigilanz. *Arzneiverordnung der Prax.* **32,** 1–31 (2005).

416. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. *Arzneiverordnungs- Report 2017*. (2017).

417. Schnurrer, J. U. & Frölich, J. C. Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Internist (Berl).* **7,** 889–895 (2003).

418. Greiner, C. Eliminationshalbwertszeit - wie schnell die Plasmakonzentration einer Substanz sinkt. *NeuroTransmitter* **5,** 44–45 (2011).

419. Greiner, C. Clearance : Wie Substanzen eliminiert werden. *NeuroTransmitter* 37–38 (2010).

420. BfArM. www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/U/UAW.html. (2013).