

European Journal of Geriatrics

■ EDITORIAL / CO-EDITORIAL

E. LANG

Geriatric medicine with „head, heart and hand“

I. FÜSGEN

Reflexions on medicine for the elderly
of tomorrow

■ PROVISION OF GERIATRIC CARE

R. HERMES, W. SWOBODA, G. KOLB

Physiotherapy in hospital under DRG-conditions

■ REVIEW

A. WIEDEMANN

New drugs for the treatment of urinary
incontinence: Solifenacin, darifenacin, oxybuty-
nine TTS and duloxetine

■ CLINICAL INVESTIGATION

G. STOPPE, S. HENNENKEMPER, J. STAEDT

Geriatric consultation psychiatry in Germany
– a retrospective study

■ CASE STUDY

N. VAN DER VELDE, B. ZIERE, T. J.M. VAN DER
CAMMEN

Drugs and falls in older persons:
Potential for reversibility?

■ PHARMACOTHERAPY

K.J. GOERG, H.J. GRUSS

Safety of orthograde intestinal lavage with a
balanced PEG-electrolyte solution (Golytely) as
preparation for colonoscopy in elderly patients

H. J. KOCH

4-Aminopyridine and 3,4-diaminopyridine:
pharmacology, pharmacokinetics and
therapeutic use

■ FORUM GERIATRICUM

G. KOLB

Conventional dosage of anticoagulants is a more
effective secondary prevention strategy against
thromboembolism than reduced dosages

■ BOOK REVIEW

■ COMMUNICATIONS OF THE DGG

A. LEISCHKER

Young Geriatricians of Europe –
a network for geriatricians

4/04

EURO J GER VOL. 6 (2004) No. 4, 161–212

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) – gerikomm Media GmbH Hannover

THIS JOURNAL IS REGULARLY LISTED IN EXCERPTA MEDICA (EMBASE)

European Journal of Geriatrics

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Herausgeber: E. Lang, Erlangen
G. Kolb, Lingen-Ems

Koordination: I. Füsgen, Velbert

INHALT

EURO J GER. VOL. 6 (2004) No. 4

■ EDITORIAL / CO-EDITORIAL

E. LANG
Geriatrie mit „Kopf, Herz und Hand“
Geriatric medicine with "head, heart and hand" 165

I. FÜSGEN
Nachdenken über die Medizin für den Älteren
von morgen
Reflexions on medicine for the elderly of tomorrow 166

■ GERIATRISCHE VERSORGUNG / PROVISION OF GERIATRIC CARE

R. HERMES, W. SWOBODA, G. KOLB
Physiotherapie im Krankenhaus unter
DRG-Bedingungen
Physiotherapy in hospital under DRG-conditions 168

■ ÜBERSICHT / REVIEW

A. WIEDEMANN
Die neuen Inkontinenzmedikamente: Solifenacin,
Darifenacin, Oxybutynin TTS und Duloxetine
*New drugs for the treatment of urinary
incontinence: Solifenacin, darifenacin,
oxybutynine TTS and duloxetine* 173

■ ORIGINALIE / CLINICAL INVESTIGATION

G. STOPPE, S. HENNENKEMPER, J. STAEDT
Gerontopsychiatrische Konsiliartätigkeit in
Deutschland: eine retrospektive Untersuchung
*Geriatric consultation psychiatry in Germany
– a retrospective study* 180

■ KASUISTIK / CASE STUDY

N. VAN DER VELDE, B. ZIERE,

T.J.M. VAN DER CAMMEN
Arzneimittel und Stürze bei Älteren:
Sind potenzielle Folgen reversibel?
*Drugs and falls in older persons:
Potential for reversibility?* 187

■ PHARMAKOTHERAPIE / PHARMACOTHERAPY

K.J. GOERG, H.J. GRUSS
Sicherheit von peroralen Darmspülungen zur
Koloskopie-Vorbereitung mit einer balanzierten
Elektrolyt-Lösung
*Safety of orthograde intestinal lavage with a
balanced PEG-electrolyte solution (Golytely) as
preparation for colonoscopy in elderly patients* 193

H. J. KOCH
4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin:
Pharmakologie, Pharmakokinetik und
therapeutischer Einsatz
*4-Aminopyridine and 3,4-diaminopyridine:
pharmacology, pharmacokinetics and
therapeutic use* 200

■ FORUM GERIATRICUM

G. KOLB
Konventionell dosierte Antikoagulation zur
Sekundärprophylaxe von Thrombosen besser
als reduzierte Dosierungen
*Conventional dosage of anticoagulants is a more
effective secondary prevention strategy against
thomboembolism than reduced dosages.* 205

■ BUCHBESPRECHUNG / BOOK REVIEW

E. LANG
Molekularmedizinische Grundlagen von
altersspezifischen Erkrankungen 206

■ MITTEILUNGEN DER GESELLSCHAFT /
COMMUNICATIONS OF THE DGG

A. LEISCHKER

Young Geriatricians of Europe –
ein Netzwerk für Geriater

*Young Geriatricians of Europe –
a network for geriatricians*

207

■ KONGRESS KALENDER /
CONGRESS CALENDAR

209

■ EDITORIAL BOARD

210

■ IMPRESSUM

211

■ HINWEISE FÜR AUTOREN /
AUTHORS GUIDELINES

164

 AUTHORS GUIDELINES 

Please address manuscripts of original papers, review articles, case reports and letters in the field of geriatrics in German or English to:

Prof. Dr. med. Erich Lang
Editor-in-Chief
EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS
Carl-Korth-Institut, Rathsbergerstr. 10
D-91054 Erlangen

The papers must comply with the requirements on the publication of modern scientific information, and must not have been published or submitted for publication elsewhere.

Original papers should be no longer than 8 to 10 manuscript pages, review articles about current scientific understanding in a particular field of geriatrics should not be longer than 10 to 12 manuscript pages, including illustrations and bibliography.

Letters as interim scientific communications (2 to 3 manuscript pages, 2 tables or figures) will be given priority.

Unless the author has a command of English as his/her mother tongue, all texts submitted in English must be checked by an English native speaker. All costs incurred by the publishers due to revision or correction of the manuscript will be charged to the author

Manuscripts

Manuscripts should be submitted on pages written on one side only (3 cm left margin, 30 lines per page). For texts in German the new German orthography is binding. Use „Duden: Medizinische Fachausdrücke“ for spelling.

The title and key words in German and English must follow the summary.

All manuscripts must be submitted on disk or by e-mail (ELang@t-online.de). Exceptions will only be made in justifiable cases. 3.5“ disks (MS-Dos or Mac) will be accepted; please state the operating system, format and name of the word-processing program on the disk. Please enclose a valid print-out with the disk. The following word processors are accepted:

- *Macintosh*: Mac Write, Microsoft Word, RTF
- *PC*: MS-Word for Windows, Windows-Write, RTF

Manuscripts written with other programs must be saved in ASCII format.

Enclose illustrations and tables separately with the manuscript. They must be of reproducible quality, numbered, and marked with the name of the author. Please keep the number to a necessary minimum (the upper limit is 6). Avoid repeating data in figures and tables. Summarise the legends with the numbers of the figures on a separate page.

The complete postal address of the author and co-authors (with name written in full and complete titles) must be given at the end of the manuscript. If the co-authors are subordinate to the author, the responsible head of the institution / institute / department must be given in parentheses.

The publisher will ultimately decide upon acceptance after evaluation by reviewers. Upon acceptance, the publisher shall acquire the exclusive rights of publication, translation into foreign languages and reproduction for the statutory copyright period.

In the case of books the bibliography must state; name and initials of the forenames of all authors or of the publisher(s), title, publisher, where published, and year of publication.

Where journals are quoted, the bibliography must state the name and initials of the forenames of all authors, name of the journal (abbreviated according to World Medical Periodicals), year of publication, journal name, volume, issue (in parentheses), and page numbers, including the first and last pages.

All references have to be innumerated in alphabetical order (according to the name of the first author).

Examples:

1. Dromerick A, Reding M: Medical and neurological complications during inpatient stroke rehabilitation. *Stroke*, 1994; 25(2): 358-61.
2. Turell R (Ed): *Diseases of the Colon and Rectum*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1959.

Corrections

The papers will be composed in real-time paging. Major corrections such as deletions or additions that alter the volume are no longer possible during composition.

Editorial

Geriatric mit „Kopf, Herz und Hand“

E. LANG

In diesem Jahr wurde das neue Finanzierungssystem für Krankenhäuser eingeführt. Künftig werden akutmedizinische Behandlungsfälle – entsprechend dem australischen DRG-Modell – nach Fallschwere vergütet. Physikalisch-medizinische Therapiemaßnahmen werden zwar derzeit hinsichtlich ihrer Bedeutung für die verschiedenen Krankheitsgruppen diskutiert, sind aber noch nicht endgültig in den Prozedurenkatalog (OPS-301) aufgenommen. Sicher ist jetzt schon, dass Zeiten physiotherapeutischer Standardverordnungen, die jeden stationären Patienten physiotherapeutische Maßnahmen zuteil werden ließen, endgültig passé sind. Gefordert ist eine evidenzbasierte physikalische Medizin, die den Ansprüchen des neuen Vergütungssystems gerecht wird. Ökonomische Aspekte werden die Entscheidung über die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit einer Physiotherapie mit beeinflussen. Das bedeutet, dass alle im Rahmen der Physiotherapie angebotenen Maßnahmen im Krankenhaus zukünftig darauf ausgerichtet sein müssen, ihren Beitrag zu einem optimalen DRG-Ergebnis zu leisten. Das bedeutet aber auch, dass sich die Physiotherapie vom gewohnten und beliebten Anspruchsdenken der Patienten verabschieden muss. *R. Hermes*, Lingen, *W. Swoboda*, Würzburg und *G. Kolb*, Lingen analysieren in ihrem Beitrag die verschiedenen Situationen sowohl im Akutkrankenhaus als auch in rehabilitativen Einrichtungen aus dem Blickwinkel der Physiotherapie in der geriatrischen Versorgung.

In einer Übersicht und in zwei pharmakotherapeutischen Beiträgen wird zu Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im höheren Lebensalter Stellung bezogen:

A. Wiedemann, Gelsenkirchen, stellt in einer Übersicht neue Inkontinenzmedikamente vor. Diese Neueinführungen lassen durchaus Fortschritte erkennen, sowohl hinsichtlich der Nebenwirkungsrate wie auch hinsichtlich differentialtherapeutischer Erwägungen.

Die kürzlich eingeführte Empfehlung zur Durchführung von präventiven Koloskopien für über 50-Jährige wird die Anzahl von Koloskopien besonders bei älteren und alten Menschen stark zunehmen lassen. In diesem Zusammenhang steht ein Beitrag von *K. J. Goerg*, Wuppertal und *H. J. Gruss*, Witten-Herdecke, der sich der Sicherheit der Vorbereitung für eine Koloskopie insbesondere beim geriatrischen Patienten widmet. Dabei stellen die Autoren fest, dass der Einsatz von PEG 3350 plus balancierter Elektrolyte (Golytely) auch

von älteren Patienten mit einem grundsätzlich erhöhten Risikoprofil gut toleriert wird und sich als sicher erwiesen hat.

Pyridin-Verbindungen wirken in unterschiedlicher Stärke als Kaliumkanalblocker. Die beiden aus medizinischer Sicht wichtigsten Verbindungen (3,4-Diaminopyridin und 4-Aminopyridin) sind in Deutschland als Fertigarzneimittel noch nicht zugelassen, können aber durchaus nach ausführlicher Erklärung rezeptiert werden. Nach *H.J. Koch*, Regensburg, sind diese Pyridine zur Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms sowie der Multiplen Sklerose in Bezug auf das Fatigue-Syndrom bei individueller Verordnung hilfreich.

In einem Originalbeitrag zur gerontopsychiatrischen Konsiliartätigkeit in Deutschland weisen *G. Stoppe*, Basel, *S. Hennenkämper* und *J. Staedt*, Berlin anhand einer retrospektiven Untersuchung bei 278 Patienten der Universität Göttingen auf die Bedeutung des Konsils hin. Die Autoren sind jedoch der Auffassung, dass die absolute Zahl der Konsiliaruntersuchungen vor allem bei alten Patienten zu niedrig sei und es noch immer ungenutzte Potentiale für eine bessere Diagnostik, Behandlung und insbesondere für bessere Ergebnisse bei älteren somatischen Patienten gibt.

N. van der Velde, *B. Ziere* und *T. J. M. van der Cammen*, Rotterdam, belegen anhand einer Fallstudie an fünf Patienten die Tatsache, dass sich Wirkungen und Nebenwirkungen von Pharmaka aufgrund von Abweichungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit dem Alter ändern. Dies sei vor allem im Zusammenhang mit Stürzen zu berücksichtigen. Stürze bei älteren Personen sollten unverzüglich zu einer Überprüfung der verordneten Arzneimittel hinsichtlich ihrer möglichen Nebenwirkungen veranlassen.

Besonders hingewiesen sei auf das nachfolgende Editorial von *I. Füsgen*, Wuppertal, zum „Nachdenken über die Medizin für den Älteren von Morgen“. Nach Heinrich Pestalozzi sollte die Medizin der Zukunft „Kopf, Herz und Hand“ vereinen. Diese Aussage sei zwar gut auf die Geriatrie zu übertragen, der gesundheitspolitische Weg scheint aber nicht in diese Richtung zu gehen. Lassen Sie uns auf das Jahr 2005 hoffen.

Prof. Dr. med. E. Lang
Editor-in-chief
Carl-Korth-Institut, Erlangen

Koeditorial / Co-Editorial

Nachdenken über die Medizin für den Älteren von morgen

I. FÜSGEN

„Müssen wir uns Sorgen machen um die Medizin?“, fragte Prof. Dr. Johannes Bircher, ehemaliger Dekan der medizinischen Fakultät der Universität Witten Herdecke anlässlich eines Symposiums „Zukunftsmedizin Schweiz“ in Bern. Rund 70 Experten diskutierten mit rund 300 Teilnehmern über diese Frage. Bei dem bestehenden demographischen Wandel und den sich verringern den finanziellen Möglichkeiten in der Medizin stellt sich diese Frage ganz besonders auch für die Geriatrie in der Bundesrepublik.

GERIATRIE ERFOLGREICH
UND DOCH PROBLEMATISCH

Eigentlich steht es um die Geriatrie in der Bundesrepublik recht gut, wenn man die Geriatriepläne der Länder und auch teilweise die erfolgte Umsetzung sieht. Gegenüber den anderen deutschsprachigen Ländern hat die Geriatrie in der Bundesrepublik im universitären Bereich – wenn auch nicht ausreichenden – Rückhalt gefunden. In der neuen Approbationsordnung ist die spezielle Medizin für das Alter vorgesehen und die bestehende fakultative Weiterbildung „klinische Geriatrie“ macht deutlich, dass Geriatrie auch im Weiterbildungsbereich eine gewisse Bedeutung hat. Die jetzt neu eingeführte Weiterbildungsordnung mit Reduzierung der geriatrischen Weiterbildung zeigt nur auf, dass die Ärztekammern im Prinzip inzwischen einen Lobbyverein für bestimmte Arztgruppen im Verteilungskampf der knapper werdenden Mittel darstellen. Auch durch die Politik werden sie nicht mehr auf ihre eigentliche Aufgabe hingewiesen, eine inhaltlich am Bedarf der Bevölkerung ausgerichtete Medizin in Weiterbildung und Durchführung zu strukturieren. Insgesamt bin ich aber überzeugt, dass die Ärzteschaft in den letzten Jahrzehnten zunehmend die Bedeutung besonderer Diagnostik und Behandlung für den älteren Patienten erkannt hat, und auch zunehmend Fragestellungen aus der Geriatrie in viele medizinische Disziplinen Eingang gefunden haben.

Dennoch wäre es falsch, sich auf dem bisher Erreichten auszuruhen. Die gesellschaftlichen Veränderungen haben dazu geführt, dass immer neue und vor allem höhere Ansprüche, auch und insbesondere bei der Betreuung und Versorgung Älterer gestellt werden. Früher mussten wir als Mediziner bei älteren Patienten bei der Wahl eines dia-

gnostischen Tests oder einer Therapie stets nur den Nutzen und das Risiko gegeneinander abwägen. Dieser Entscheid ist inzwischen schwieriger geworden. Heute muss ein Arzt neben den Nutzen-Risiko-Überlegungen auch an die Kosten denken und sich überdies ethisch-moralischen Fragen nach dem Sinn einer Behandlung oder einer Abklärung im fortgeschrittenen Alter stellen. Die immer wieder aufflammenden gesundheitspolitischen Diskussionen über medizinische Fragen bei Hochbetagten machen dies deutlich. Bei solchen, meist komplexen Entscheidungen gibt es oft keine eindeutigen Lösungen, sondern nur noch das Dilemma.

GERIATRIEZIELE

Experten in den USA haben bereits in den 90-er Jahren zusammen mit Vertretern von 14 Ländern die Ziele der Medizin der Zukunft definiert. Leider wurde in diesen Definitionen nicht explizit auf Ältere eingegangen. In der Bundesrepublik hat bisher weder eine solche generelle Diskussion und noch eine entsprechend spezielle in Bezug auf den älteren Patienten stattgefunden. Aus meiner Sicht müssten folgende Fragestellungen gerade mit Blick auf den älteren Patienten gesellschaftlich aufgegriffen und intensiv, unter Beteiligung der Medizin, einer Lösung zugeführt werden:

- Den Wertvorstellungen von Älteren und hier insbesondere bei akuten und chronischen Krankheitsbildern, muss mehr Beachtung geschenkt werden.
- Die medizinischen Grundlagen für eine erfolgreiche geriatrische Diagnostik und Therapie sind zu verbessern. Diese betreffen dabei nicht nur naturwissenschaftliche Aspekte, sondern auch sozial- und geisteswissenschaftliche Bereiche müssen damit in Zusammenhang gebracht werden.
- Entscheidungen in Grenzsituationen müssen transparent und nachvollziehbar gestaltet werden. Dazu sollten von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie entsprechende Grundlagen erarbeitet, die dann mit den hauptsächlich tangierten medizinischen Fächern (z.B. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin) abgestimmt werden. Es ist sicherlich in diesem Zusammenhang verdienstvoll, dass die Mitglieder der Enquete-Kommission „Ethik und Recht in der modernen Medizin“ hier einen

Vorschlag unterbreitet haben. So soll eine schriftliche Willenserklärung eines Patienten für den Abbruch der Behandlung gelten, wenn die Krankheit irreversibel ist und trotz Behandlung zum Tode führt. Damit ist sicherlich endlich der Weg zu einem würdigen, zu einem selbstbestimmten Sterben weiter geebnet worden. Die Besonderheit des älteren Patienten und hier insbesondere auch spezielle Entscheidungshilfen (z.B. für den Betreuer von dementen Patienten) stehen aber noch aus. Dies gilt in gleicher Weise für die überarbeiteten Grundsätze der Bundesärztekammer zu diesem Thema.

- Die wirtschaftlichen Anreize im Gesundheitswesen, hier insbesondere die DRGs, unterstützen in vielen Bereichen nicht die notwendige Qualität einer ganzheitlichen, sektorenübergreifenden Medizin beim alten Menschen. Sie müssen deshalb angepasst werden.
- Das lebenslange Lernen muss in allen Medizinberufen und ganz besonders angesichts der rasch zunehmenden Kenntnisse in Bezug auf Diagnostik und Therapie beim hochbetagten Patienten gefördert werden. Der demographische Wandel bringt uns zunehmend neue Erkenntnisse der Medizin beim Hochbetagten, und diese sollten schnellstmöglich umgesetzt werden. Dazu ist nicht nur eine zertifizierte Fortbildung allgemeiner Art notwendig, sondern eine spezielle Fortbildung in der geriatrischen Medizin.

GESUNDHEIT IM ALTER IST MEHR ALS NUR MEDIZIN

In der Schweizer Diskussion spielte dann eine große Rolle, dass die Medizin in den Augen der Schweizer Bevölkerung heute vor allem eine Technik und weniger eine Kunst ist. Die Medizin orientiert sich dabei in erster Linie an Krankheiten und weniger an der Gesundheit. Zudem akzeptiert sie in den Augen der Bevölkerung nur das, was wissenschaftlich bewiesen ist. Ein Faktum, das sicherlich in gleicher Weise auf Deutschland und hier insbesondere auch auf die Geriatrie übertragen werden kann. Die Bevölkerung dagegen wünscht sich eine Medizin, die auch alternative Methoden in ihre Arbeit integriert, sich vermehrt an den persönlichen Bedürfnissen des Individuums und weniger an jenen der Gesellschaft orientiert und die den betroffenen Patienten ganzheitlich betrachtet. Eine Aussage, die auch für die Geriatrie in der Bundesrepublik übernommen werden könnte, aber in Betracht der bestehenden Situation als realitätsfern angesehen werden muss. So sei etwa nur an die Herausnahme von wirksamen Medikamenten für Probleme im Alter (z.B. bestimmte Präparate für den Schwindel) aus der Erstattungsfähigkeit gedacht.

Ein Schwerpunkt in der weiteren Diskussion war, dass nicht nur die Medizin für die Gesundheit einer Person wichtig ist. Auch wirtschaftliche und soziale Faktoren so-

wie kulturelle Aspekte entschieden, ob sich jemand gesund oder krank fühlt. Auch über die Grenzen und Einschränkungen der Medizin müsse daher nachgedacht werden. Die Lebensqualität des Einzelnen mit seinen Wertvorstellungen sollte dabei im Vordergrund stehen und nicht so sehr das medizinisch Machbare. Ein solches Nachdenken findet zur Zeit in der Bundesrepublik mit Bezug auf den älteren Patienten nicht statt, nur über eine weitere Reduzierung der medizinischen Leistungen für diese Altersgruppe wird gesprochen. Dabei wäre es allein schon wichtig, bestimmte soziale Fragestellungen, die mit bestimmten Erkrankungen im Alter (z.B. Demenz und Pflegebedürftigkeit) einhergehen, gemeinsam zu diskutieren und nicht verwaltungstechnisch getrennt zu behandeln (z.B. das Thema Pflege- und Krankenversicherung).

Am Ende der Schweizer Tage sagte Prof. Dr. Johannes Bircher, er lasse sich von Heinrich Pestalozzi leiten: „Kopf, Herz und Hand“ müsse die Medizin der Zukunft vereinen. Der Kopf steht dabei für die Reflexion, das Herz für die Zuwendung zu den Patienten und die Hand für die beruflichen Fertigkeiten. Diese Aussage passt auch auf die Geriatrie, allerdings scheint zur Zeit der gesundheitspolitische Weg nicht in diese Richtung zu gehen.

PROF. DR. MED. INGO FÜSGEN,
UNIVERSITÄT WITTEN-HERDECKE,
KLINIKEN ST. ANTONIUS,
CARNAPERSTRASSE 60,
42283 WUPPERTAL. GERMANY
E-MAIL: PROF.FUESGEN@ANTONIUS.DE

Geriatrische Versorgung / Provision of Geriatric Care

Physiotherapie im Krankenhaus unter DRG-Bedingungen

R. HERMES¹, W. SWOBODA², G. KOLB^{1,3}

¹Abteilung für Physikalische Medizin und Rehabilitationsmedizin, St. Bonifatius-Hospital Lingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover

²Geriatrische Rehabilitationsklinik, Würzburg

³Medizinische Klinik, Fachbereich Geriatrie, St. Bonifatius-Hospital Lingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover

Zusammenfassung

2004 wurde im deutschen Gesundheitssystem ein neues Finanzierungswesen für Krankenhäuser eingeführt. Analog zum australischen DRG-Modell werden akutmedizinische Fälle zukünftig nach der Fallschwere vergütet. Therapeutische Abteilungen an Krankenhäusern stehen somit vor einer neuen großen Herausforderung, da physikalisch medizinische Therapiemaßnahmen bislang nicht in den Prozedurenkatalog (OPS-301) aufgenommen wurden. 80 % aller deutschen Krankenhäuser beschäftigen Physiotherapeuten. Ihre Zahl hat sich in der Zeit von 1991 bis 1999 um fast 26 % von 12 500 auf 16 000 erhöht. In anderen therapeutischen Sparten wie der Ergotherapie und der Logopädie sieht es ähnlich aus. Gerade kleinere Häuser werden personelle Einsparungen vornehmen, um die Wirtschaftlichkeit zu steigern. Die Physiotherapie, ebenso wie die anderen therapeutischen Sektoren, müssen sowohl ihre Evidenz als auch ihre Wirtschaftlichkeit unter Beweis stellen. Die Herausforderung besteht darin, auch unter den Vorgaben der DRGs als zusätzlicher positiver Wirtschaftsfaktor aufzutreten, ohne dabei an Qualität einzubüßen. Die Bündelung therapeutischer Maßnahmen im Sinne einer frührehabilitativen Komplexbehandlung stellt einen möglicherweise rechenbaren Lösungsansatz dar.

Schlüsselworte

Physiotherapie – DRG – Frührehabilitation – ICF – ICD-10

Summary

Physiotherapy in hospital under DRG-conditions:

The German public health system introduced a new financing system in 2004. Similar to the Australian DRGs, costs for acute medical cases will be reimbursed according to the severity of the case. Thus therapeutic hospital departments are facing a major new challenge because physical therapy has not yet been included in the catalogue of operative procedure keys (OPS-301). 80 % of all German hospitals employ physiotherapists. Their numbers increased by almost 26 % from 12,500 to 16,000 between 1991 and 1999. The picture is similar in other therapeutic specialties such as ergo- and speech therapy. Especially small hospitals will have to reduce staffing levels to increase their efficiency. Physiotherapy and the other therapeutic disciplines will have to prove their medical evidence and efficiency. The challenge is to make a contribution as a positive economic factor, within the bounds of the DRGs, without sacrificing quality. The concentration of therapeutic measures in the sense of complex therapy for early rehabilitation represents a possibly profitable approach.

Key words

Physiotherapy – DRG – early rehabilitation – ICF – ICD-10

Mit dem Jahreswechsel 2003/2004 hat ein neues Zeitalter für die deutschen Krankenhäuser begonnen. Zum 01.01.2004 wurde die Vergütung der Krankenhausleistungen mit dem DRG-Fallpauschalensystem eingeführt. Nach australischem Vorbild wird der Behandlungsfall zukünftig nach DRG-Diagnosegruppen vergütet werden, in der die Fallschwere berücksichtigt wird. Therapeutische Abteilungen an Krankenhäusern erfahren durch die Einführung der DRG-Fallpauschalen eine ganz neue Gewichtung, die sich, je nach Herangehensweise, als Gefahr oder Option, in jedem Falle aber als große Herausforderung darstellt. Die Zeiten so genannter Standardverordnungen, die jedem Patienten eine täglich stattfindende, in manchen Fällen mehrfache Behandlung durch Physiotherapeuten, Masseur, Ergotherapeuten oder auch Logopäden zusicherten, gehören eindeutig der Vergangenheit an. Evidenz basierte Physikalische Medizin bzw. Physiotherapie werden mit Einführung der DRGs durch die Einführung eines jährlich vom Krankenhaus zu erstellenden Qualitätsberichtes eine zunehmende Bedeutung gewinnen. Ökonomische Aspekte werden dabei die therapeutische Praxis grundlegend beeinflussen. Medizinische Idealvorstellungen aber auch Wünsche des Patienten rücken dabei mehr und mehr in den Hintergrund und weichen einem therapeutischen Anforderungsprofil, das auf die Fallpauschalen ausgerichtet ist.

ENTWICKLUNGEN IM AKUTBEREICH UNTER DRG-BEDINGUNGEN

Es ist im Rahmen der DRG Einführung zu erwarten,

1. dass in Akutkrankenhäusern Bettenkapazitäten frei werden. Dies dürfte in der Größenordnung von etwa 30 Betten/1000 Akutbetten [13] liegen, wobei auf der Euroforum Konferenz Rehabilitation 2003 in Oberursel einhellig höhere Prozentzahlen diskutiert wurden (10–20 % der Akutbetten) [10];
2. dass Patienten vorzeitig in nachgeordnete Versorgungsstrukturen wie Rehabilitationskliniken und Pflegeheime verlegt werden. Dies verändert nachhaltig das Anforderungsprofil dieser nachgeschalteten Versorgungsbereiche [6], und es wird ein erheblicher Bedarf an ambulanten Versorgungseinrichtungen (Sozialstationen, ambulante geriatrische Rehabilitation) entstehen.

Ein zwangsläufiger Effekt wird sein, dass Rehabilitationseinrichtungen und der ambulante Bereich vermehrt intensivierte akutstationäre Aufgaben übernehmen bzw. auffangen müssen, während die Akutkrankenhäuser durch medizinische Leistungsverdichtung schrittweise immer mehr den Charakter von Intensivseinrichtungen erhalten [7, 9]. Wie sollen sich dann aber zukünftig die therapeutischen Abteilungen der Akutkrankenhäuser positionieren? Mit Einführung der Fallpauschalen werden im Kranken-

haus auch die Leistungen der Physiotherapie über DRGs abgebildet. Die Konsequenz wird gerade in kleineren Häusern sein, personelle Einsparungen vorzunehmen, um die Wirtschaftlichkeit zu steigern. Idealistische Argumente mit Fokus auf die beste therapeutische Versorgung jedes Patienten haben hierbei schon längst ihre Zugkraft verloren. Die Physiotherapie, ebenso wie die anderen therapeutischen Sektoren, müssen sowohl ihre Evidenz als auch ihre Wirtschaftlichkeit unter Beweis stellen. Die Herausforderung besteht darin, auch unter den Vorgaben der DRGs als zusätzlicher positiver Wirtschaftsfaktor aufzutreten, ohne dabei an Qualität einzubüßen.

BEEINFLUSSUNG DER AUFENTHALTSDAUER DES PATIENTEN DURCH PHYSIOTHERAPIE

Um ein gutes DRG-Ergebnis zu erreichen, müssen die Krankenhäuser zukünftig darauf hinarbeiten, die stationären Verweildauern der Patienten zu verkürzen [6]. Jede Fallpauschale beinhaltet auch eine zusagefähige Verweildauergröße, die in eine untere Grenzverweildauer, mittlere Verweildauer und obere Grenzverweildauer aufgeteilt ist. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Verweildauerkorridoren. Der zu erzielende Erlös für ein Akutkrankenhäuser ist hierbei vom Zeitpunkt der Entlassung eines Patienten abhängig (Abb. 1). Um die Wirtschaftlichkeit im Akutbereich zu optimieren, wird also jedes Krankenhaus bestrebt sein, die untere Grenzverweildauer als optimalen Verlegungszeitpunkt anzusteuern [14]. Ein Königsweg könnte also sein, sich durch Bündelung therapeutischer Maßnahmen an diesem Prozess zu beteiligen.

FRÜHREHABILITATION IM AKUTBEREICH

Die Frührehabilitation in der ersten Akutphase ist ergänzend zur akutmedizinischen Behandlung als flankierende Rehabilitationsmaßnahme zu sehen. Dass Leistungen der Frührehabilitation als Bestandteil der akutstationären Rehabilitation zu betrachten sind, wurde vom Gesetzgeber eindeutig bekräftigt [4]. Die gesetzliche Grund-

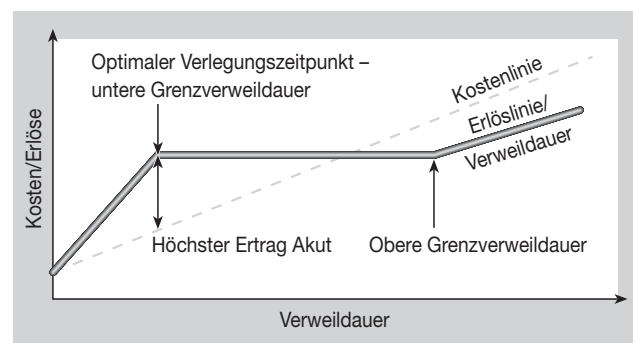


Abb. 1: Graphische Darstellung des Erlös- und Kostenverlaufes (nach Neubauer [10]).

	Frührehabilitation	weiterführende Rehabilitation
Indikation	erste u. zweite Akutphase	nicht akute Phase
zeitl. Bezug zur Gesundheitsstörung	früh im Rahmen einer akuten Gesundheitsstörung mit Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit einsetzend	spät in der Sequenz nach einer akuten Gesundheitsstörung mit Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit einsetzend
Hauptzielsetzung der Rehabilitation	Wiederherstellung der Basisfunktionen, Vermeidung einer drohenden bleibenden Beeinträchtigung der Partizipation	Wiederherstellung der über die Basisfunktion hinausgehenden Fähigkeiten, Verminderung oder Behebung einer manifesten Beeinträchtigung der Partizipation
Rehafähigkeit	oft eingeschränkt	gegeben
akutmedizinischer kurativer Bereich	hoch, dauernd oder intermittierend	nicht vorhanden oder gering
akutmedizinische diagnostische und/oder therapeutische Infrastruktur	notwendig	nicht notwendig
Reha-Konzeption	vereinfacht/modifiziert mit Fokus auf die Körperfunktionen und -strukturen und Aktivitäten	umfassendes Programm bezogen auf alle Komponenten der ICF

Tab. 1: Abgrenzung der Frührehabilitation gegenüber der weiterführenden Rehabilitation (nach Stucki et al. [13]).

lage dazu bietet das SGB IX und die Ergänzungen im SGB V §39 Abs.1: „Die akutstationäre Behandlung umfasst auch die im Einzelfall erforderlichen und zum frühestmöglichen Zeitpunkt einsetzenden Leistungen der Frührehabilitation.“

Von einer Expertenkommission der DGG, DG GG und der Bundesarbeitsgemeinschaft Klinisch Geriatrischer Einrichtungen (BAG) wurden Abgrenzungskriterien veröffentlicht, die die Schnittstelle zwischen frührehabilitativen Leistungen im Akutkrankenhaus und in der weiterführenden geriatrischen Rehabilitation definieren sollen [1].

Die frührehabilitative Leistung wird entweder als ergänzende- oder umfassende Frührehabilitation (Tab. 1 und 2) durch ein interdisziplinäres Team aus Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Logopäden unter ärztlicher Leitung erbracht [4, 13]. Zurzeit werden die genannten rehabilitativen Leistungen, basierend auf gesetzlichen Vorgaben, durch Abteilungspflegesätze, Sonderentgelte oder Fallpauschalen vergütet [3]. Mit Einführung der Fallpauschalen werden im Krankenhaus sowohl die ergänzende Frührehabilitation als auch die funktionsorientierte Physiotherapie in der ersten Akutphase über DRGs abgebildet. Die Finanzierung solcher Frührehabilitationsmaßnahmen sollen momentan auch vollständig in den Bereich der DRG-Vergütung fallen [3]. Die Abbildung dieser Leistungen im DRG-System ist aber nicht gewährleistet, da hier nur eine Orientierung an den Diagnose-Codes der ICD-10 (International Classification of Diseases, 10. Fassung) erfolgt.

Um die gesundheitliche Gesamtsituation eines Patienten im Akutkrankenhaus zu erfassen, genügt es aber nicht, lediglich ICD-Diagnosen festzustellen und zu dokumen-

tieren. Vielmehr müssen die Krankheitsfolgen gemäß der ICF (international classification of functioning der WHO) mit ihren Komponenten erfasst werden [5]. Bei der ICF handelt es sich aber um ein Klassifikationsverfahren und nicht um ein Dokumentations- oder gar Assessmentinstrument. Die ICF muss für besondere Bedürfnisse, Diagnosen, Berufsgruppen und Bereiche angepasst werden. Hiermit beschäftigt sich zurzeit das ICF Studienteam (ICF Research Branch) unter der Leitung von Prof. Stucki am Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Ludwig Maximilians Universität München. In interdisziplinären Konsensuskonferenzen werden praktikable Teilbereiche, sog. Core-Sets, unter anderem für die Geriatrie, definiert. Diese ermöglichen die spezifische Abbildung von Einschränkungen und Ressourcen geriatrischer Patienten in allen Lebens- und Funktionsbereichen (Körperfunktionen und -strukturen, Aktivitäten und Partizipation, Personen- und umweltbezogene Kontextfaktoren) [9]. Ziel dieses Prozesses ist auch, einen Bezug zwischen ICD-Gruppen (z.B. muskuloskeletale Erkrankungen) und ICF herzustellen. Die ICF Core-Sets „Frührehabilitation“ sollen dabei in der Zukunft prozessorientiert den intra- und individuellen Vergleich von Funktions- und Aktivitätsbereichen für die Qualitätssicherung ermöglichen.

Das momentane DRG-Klassifikationssystem wurde für die Akutversorgung entworfen und orientiert sich im Wesentlichen nur an der zu Grunde liegenden Diagnose. Aus diesem Grund muss eine Integration rehabilitativer Leistungen in einer Ausweitung der DRG resultieren. Eine leistungsgerechte Finanzierung solcher Maßnahmen ist zurzeit nicht gegeben und auch zukünftig unklar [3]. Alter-

native Finanzierungsmodelle, zum Beispiel aus Australien, sollen deshalb geprüft und für Deutschland adaptiert werden [3]. Die Frage, die sich hierbei stellt, ist allerdings, woher die dafür notwendigen finanziellen Mittel kommen sollen. Diese Situation stellt sich vor dem Hintergrund des SGB IX umso paradoxer dar als diese frührehabilitativen Leistungen dem Patienten von Rechts wegen grundsätzlich zustehen [7]. Ein Intensivieren der therapeutischen Leistungen in Akutsektoren, in denen mit Anschlussheilbehandlungen oder Rehabilitationen gerechnet wird, kann die richtige Alternative zu restriktiven Sparmaßnahmen sein.

**QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT –
WOHIN GEHT DER WEG DER PHYSIOTHERAPIE
IM KRANKENHAUS?**

80 % aller deutschen Krankenhäuser beschäftigen Physiotherapeuten. Ihre Zahl hat sich in der Zeit von 1991 bis 1999 um fast 26 % von 12 500 auf 16 000 erhöht. In den anderen therapeutischen Sparten sieht es ähnlich aus, bei den Logopäden und Sozialarbeitern betrug das Wachstum sogar gut 50 % (Quelle: Statistisches Bundesamt) [12]. Dieser Tendenz wird über das neue Fallpauschalengesetz massiv entgegengewirkt. Es wird zukünftig zu evaluieren sein, wo die Grenze zwischen notwendigen, der Fallpauschale entsprechenden und „ergänzenden“ Be-

handlungen ist. Hierzu müssen die therapeutischen Leistungen aber erst einmal im Sinne z.B. der Heilmittelrichtlinien in das Fallpauschalensystem implementiert werden.

Der Heilmittelkatalog bildet die allgemein anerkannte Grundlage für die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Die Auswahl des verordneten Heilmittels richtet sich nach dem Behandlungsziel, das therapeutisch im Vordergrund steht. Es wird unterschieden zwischen vorrangigen, optionalen und ergänzenden Heilmitteln sowie einer standardisierten Heilmittelkombination.

Die Verordnungen therapeutischer Maßnahmen am Krankenhaus werden bislang nach den gleichen Richtlinien vorgenommen, wurden jedoch bislang nicht in den Prozedurenkatalog aufgenommen.

Möglicherweise einen Lösungsansatz stellt diesbezüglich das Kapitel 8 (Nichtoperative therapeutische Maßnahmen) des aktuellen OPS Katalogs (OPS-301) dar. Hier ist mit der Geriatrischen frührehabilitativen Komplexbehandlung (OPS 8-550 ff.) die Möglichkeit gegeben, rehabilitative Leistungen der Physikalischen Medizin innerhalb der DRGs abzubilden.

Grundsätzlich ist vorstellbar, auch für andere chirurgische und orthopädische oder sogar internistische Krankheitsbilder weitere standardisierte Behandlungsprozedu-

	funktionsorientierte Physiotherapie (Frühmobilisation)	Frührehabilitation
Indikation	bei geringer, vorübergehender Beeinträchtigung der Körperfunktionen und -strukturen	bei ausgeprägter und wahrscheinlich dauernder Beeinträchtigung mehrerer Komponenten der funktionalen Gesundheit
Ansatz	therapeutisch (sekundärpräventiv)	therapeutisch (sekundärpräventiv und rehabilitativ)
Leistungserbringung	Physiotherapeuten einer zentralen Physiotherapieabteilung	Therapeuten einer ärztlich geleiteten PMR-Abteilung (PMR= Physikalische- und Rehabilitationsmedizin) sowie geriatrische Kliniken / Geriatrische Rehabilitationskliniken
beteiligte Gesundheitsberufe	in der Regel Physiotherapeuten	In der Regel Beteiligung von zwei Gesundheitsberufen (meist Physiotherapie und Logo-/Ergotherapie, Psychologie / Neuropsychologie)
Ärztliche Leitung	Arzt, Fachstation, Rehabilitationsmediziner, auf Anfrage konsiliarisch	Rehabilitationsmediziner / Klinischer Geriater
Reha-Konzeption	Einzelmaßnahme (keine Rehabilitation im engeren Sinne)	vereinfacht/modifiziert mit Fokussierung auf die Körperfunktionen, -strukturen und Aktivitäten
Therapieeinheiten und zeitlicher Aufwand/Tag (Regelfall) Phase	1 – 2 Therapieeinheiten à 20 – 40 min erste Akutphase	2 – 3 Therapieeinheiten à 40 – 60 min. erste oder zweite Akutphase

Tab. 2: Übersicht zu den verschiedenen Arten der Leistungserbringung (nach Stucki et al [13]).

ren zu erstellen, da der therapeutische Bedarf in diesen Disziplinen hoch ist, um dafür in anderen, weniger therapie-relevanten Fällen, wie zum Beispiel leichten Eingriffen in der Weichteilchirurgie, eventuell Leistungen einzusparen. In diesem Zusammenhang jedoch müssen derartige Prozeduren aus dem physikalisch-medizinischen Bereich neu entwickelt werden, da eine einfache Übertragung der geriatrischen Komplexbehandlung auf nicht geriatrische Indikationen weder vorgesehen noch sinnvoll ist.

Die Physiotherapie im Krankenhaus muss zukünftig darauf ausgerichtet zu sein, an einem optimalen DRG-Ergebnis mitzuwirken. Mehr denn je ist hier evidenzbasierte Praxis erforderlich. Sie muss sich vom gewohnten und beliebten Anspruchsdenken verabschieden [11] und durch evidenzorientierte Anwendungen, die sich auf ein funktionelles Klassifikationssystem (ICF) stützen, zu mehr Professionalität entwickeln. Dann wird sie im Krankenhausablauf therapeutisch und ökonomisch auch in Zukunft unverzichtbar sein.

Literatur

1. Bundesarbeitsgemeinschaft Klinisch Geriatrischer Einrichtungen (BAG): Abgrenzungskriterien der Geriatrie, Version 1.2, Internet: www.bag-geriatrie.de/Dokumente/Abgrenzungskriterien_Geriatrie_08-02-041.pdf
2. Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation: REHA-info Nr. 4/2002; www.bar-frankfurt.de
3. Brach M, Stucki G, Piek S: Finanzierung der Frührehabilitation. *Phys Med Rehab Med Kuror* 2002; 6: 317-324
4. Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V., Berufsverband der in Rehabilitation, Physikalische Medizin und Prävention tätigen Ärzte, AG Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V.: Weißbuch Physikalische Medizin und Rehabilitation. *Phys. Med., Rehab. Med, Kuror.* 2002; 4: 1-30
5. Ewert T, Cieza A, Stucki G: Die ICF in der Rehabilitation. *Phys Med Rehab Med Kuror* 2002; 3: 157-162
6. Goslich L: Ansturm auf die Pflege. *Klinik Management Aktuell (KMA)* 2003; 3: 70-71
7. Heine W: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Rehabilitation (DEGEMED): Folgt die Vergütung der Leistung? Vortrag Euroforum: Rehabilitation 2003; 11.02.2003
8. ICF Research Branch, Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Klinikum der Universität München: Evidenzbasierte Erarbeitung und Testung „ICF Core-Sets“ für ausgewählte Gesundheitsstörungen zur Klassifikation der Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit in Praxis und Forschung. Projektbeschreibung; Internet: http://reha.klinikum.uni-muenchen.de/4_Forschung_u_Lehre/FL_HSR-ICF.htm
9. Köhler F: Auswirkungen des DRG Systems auf Anschluss- und Rehabilitationsbehandlung in Sydney, New South Wales, Australien; *Rehabilitation* 2002; 24: 281-282
10. Neubauer G: Rehabilitation: Stiefkind im deutschen Gesundheitswesen? Vortrag Euroforum: Rehabilitation 2003; 11.02.2003
11. Scherfer E: Evidenzbasierte Praxis in der Physiotherapie – Bedrohung oder Chance? *Zeitschrift f. Physiotherapeuten* 2001; 6: 945-958
12. Stier-Jarmer M, Stucki G: Frührehabilitation im Akutkrankenhaus – Gesetzliche Grundlagen. *Phys Med Rehab Med Kuror* 2002; 3: 129-133
13. Stucki G, Stier-Jarmer M, Gadowski M, Berleth B, Smolenski UC: Konzept zur indikationsübergreifenden Frührehabilitation im Akutkrankenhaus. *Phys Med Rehab Med Kuror* 2002; 3: 134-155
14. Quanz GJ: Reha und Akut unter einem Dach – Perspektive für den Akutsektor? Vortrag Euroforum: Rehabilitation 2003; 12.02.2003

FÜR DIE VERFASSEN:

R. HERMES, PHYSIOTHERAPEUT BSc.,
 ABT. FÜR PHYSIKALISCHE MEDIZIN UND
 REHABILITATIONSMEDIZIN,
 ST. BONIFATIUS HOSPITAL,
 POSTFACH 2040,
 49803 LINGEN (EMS).

received/eingegangen: 28.06.2004

accepted/angenommen 15.10.2004

Übersicht / Review

Die neuen Inkontinenzmedikamente: Solifenacin, Darifenacin, Oxybutynin TTS und Duloxetin

A. WIEDEMANN

Urologische Abteilung, Marienhospital Gelsenkirchen, Germany

Zusammenfassung

Durch den Einsatz der sog. M3-spezifischen Anticholinergika Solifenacin (Vesikur®), Darifenacin und Fesoterodin bei der Harndranginkontinenz soll die Wirksamkeit im Vergleich mit den klassischen Anticholinergika verbessert und die Nebenwirkungsrate – insbesondere die Häufigkeit an Mundtrockenheit – gesenkt werden. Ergebnisse von Phase-III-Studien liegen zu Solifenacin und Darifenacin vor. Diese zeigen bei Solifenacin 1 x 5 und 1 x 10 mg im Vergleich zu Tolterodin und Plazebo einen stärkeren Rückgang der Miktionsfrequenz und der Frequenz der Inkontinenzepisoden; die Inzidenz der häufigsten Nebenwirkung „trockener Mund“ war der von Tolterodin 2 x 2 mg vergleichbar. Ein ähnliches Bild ergibt sich für Darifenacin; zusätzlich konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Nykturie, definiert als „Erwachen wegen instabiler Blase“, gesehen werden.

Mit der Anwendung des Oxybutynin-Pflasters ist eine Umgehung des First-Pass-Effektes und dadurch Reduktion der verabreichten Wirkstoffmenge möglich. Die 2 x wöchentliche Applikation eines 3,9 mg pro Tag abgebenden Oxybutynin-Pflasters führt zu einem signifikanten Rückgang der Inkontinenzepisoden in 24 Stunden, der von oralem Oxybutynin vergleichbar ist. Die Rate an Mundtrockenheit liegt mit knapp 10 % im Plazebo-Niveau, allerdings klagt unter einer längerfristigen Anwendung jeder fünfte Patient über Juckreiz und jeder zweite Patient über Hautrötungen.

Duloxetin (Yentreve®) ist das erste zur Therapie der Belastungsincontinenz zugelassene Präparat. Die Einnahme von 2 x 40 mg Duloxetin resultiert in einer statistisch signifikanten Reduktion der Inkontinenzepisoden, die rund 20 % über Plazebo-Niveau liegt. Damit verbunden ist eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen.

Weil Solifenacin und Duloxetin erst seit kurzem zugelassen sind und die restlichen Präparate frühestens 2005 in Deutschland zur Verfügung stehen werden, liegen außer im Rahmen klinischer Studien momentan keine breiteren klinischen Erfahrungen zur Therapie mit den genannten Präparaten und insbesondere bei speziellen Patienten vor. Hier muss die Zukunft zeigen, wie der Stellenwert der neuen Inkontinenzmedikamente vor dem Hintergrund bewährter Therapieoptionen zu bewerten ist.

Schlüsselworte

Harninkontinenz – Pharmakotherapie – M3-spezifische Anticholinergika – Solifenacin – Darifenacin – Fesoterodin – Oxybutynin – Duloxetin

Summary

New drugs for the treatment of urinary incontinence: Solifenacin, darifenacin, oxybutynine TTS and duloxetine

In the near future a series of new preparations are to be approved for the treatment of urinary incontinence. The administration of the so-called M3-specific anticholinergic agents solifenacin (Vesikur™) darifenacin and fesoterodine for urge incontinence is believed to improve efficacy compared to the classical anticholinergic drugs, and to reduce the incidence of side effects, particularly dry mouth. Results of phase III trials are available for solifenacin and darifenacin, showing that solifenacin 1 x 5 mg and 1 x 10 mg produce a greater

reduction than tolterodine or placebo in the frequency of micturition and number of incontinence episodes, while the incidence of the most common side effect “dry mouth” was comparable to that with tolterodine 2 x 2 mg. Darifenacin gave similar results; in addition a statistically significant reduction in nycturia, defined as “waking up because of an irritable bladder”, was seen. With the oxybutynine TTS plaster the first-pass effect can be avoided and the dosage of the drug can thus be reduced. The twice weekly application of an oxybutynine plaster releasing 3.9 mg per day significantly decreases incontinence episodes over a 24-hour period, comparable to the effect of oral oxybutynine. The 10 % incidence of dry mouth was similar to the placebo level. However, when the drug was applied long-term, one in five patients complained of pruritus and every second patient of reddening of the skin.

Duloxetine (Yentreve™) is the first drug to have been approved for the treatment of stress incontinence. Taking 2 x 40 mg duloxetine results in a statistically significant reduction of incontinence episodes, about 20 % better than on placebo. This is associated with significantly improved quality of life for the patient. However, solifenacin and duloxetine were approved only a few days ago and the other drugs will not be available in Germany until 2005, at the earliest. As a result, no broad clinical experience with the above-named drugs is available, especially in relation to particular patients, except within the framework of clinical trials. The future will show how the new anti-incontinence drugs are to be assessed in comparison with already proven therapeutic options.

Key words

Urinary incontinence – drug treatment – M3-specific anticholinergic agents – Solifenacin – Darifenacin – Fesoterodine – Oxybutynine – Duloxetine

Das Jahr 2004 wird eine neue Ära in der medikamentösen Therapie der Harninkontinenz einläuten. War die Pharmakotherapie bisher auf die Harndranginkontinenz und hier im Wesentlichen auf die „klassischen“ Anticholinergika Oxybutynin, Trospiumchlorid, Tolterodin und Propiverin beschränkt, wird es in Kürze möglich sein, nicht nur mit neuen Substanzen die instabile Blase zu behandeln, sondern auch eine Belastungsincontinenz therapeutisch zu beeinflussen. Zu den neuen Präparaten zählen sog. „M3-spezifische“ Anticholinergika, eine transdermale Applikationsform von Oxybutynin und Duloxetin, ein zur Therapie der Stressinkontinenz ab dem Herbst 2004 zur Verfügung stehender, sog. Serotonin-Reuptake-Hemmer.

M3-SPEZIFISCHE ANTICHOLINERGIKA

Alle Anticholinergika greifen in die Reizübertragung des parasympathischen Nervs am Erfolgsorgan ein. Hierzu gehören nicht nur der Harnblasendetrusor, sondern prinzipiell alle parasympathisch innervierten Eingeweideorgane im Gastrointestinaltrakt, dem Herz-Kreislauf-System, der Haut, dem Auge und – im Falle der liquorgängigen, tertiären Amine, zu denen bis auf Trospiumchlorid alle klassischen und sämtliche neuen Anticholinergika gehören – das ZNS. Parasympathische Effekte werden durch eine kompetitive Verdrängung des Botenstoffes Acetylcholin am postsynaptischen Rezeptor abgeschwächt. Beim Menschen werden fünf Subtypen solcher muskarinartiger, cholinergischer Rezeptoren unterschieden, die die Bezeichnung M1-5 tragen.

Das aktuelle Konzept der autonomen Harnblaseninnervation sieht vor, dass am menschlichen Detrusor sowohl M2- als auch M3-Rezeptor-Subtypen eine Rolle spielen. Die Stimulation von M3-Rezeptoren durch Acetylcholin triggert die direkte Detrusorkontraktion. Die Aufgabe der M2-Rezeptoren ist darin zu sehen, die sympathisch über die Stimulation von β 3-Sympathorezeptoren erreichte Detrusorrelaxation bei der Detrusorkontraktion zu antagonisieren (Abb. 1).

Hinter der Entwicklung M3-spezifischer Anticholinergika steckt die Überlegung, durch eine selektive Blockade von

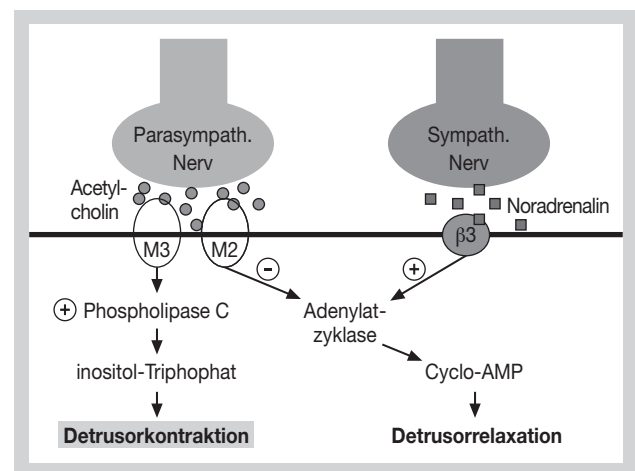


Abb. 1: Autonome Detrusorinnervation.

	Rezeptorsubtypen IC50 (nmol)					
	M1	M2	M3	M4	M5	M2:M3
Tropiumchlorid ¹	1,0	2,0	2,5			0,8
Tolterodin ²	3,0	3,8	3,4	5,0	3,4	1,1
Oxybutynin ²	2,4	6,7	0,7	2,0	11	10,0
¹ Ratte						
² Meerschweinchen						

Tab. 1: Rezeptorverhältnis klassischer Anticholinergika (nach Mutschler, 1999 [13]).

M3-Rezeptoren Nebenwirkungen, die über andere Rezeptorsubtypen vermittelt werden, zu minimieren. Dabei ist zu beachten:

1. Auch an exokrinen Drüsen wie der Speicheldrüse konnten M3-Rezeptoren nachgewiesen werden [1].
2. Unter bestimmten Bedingungen wurde eine Verschiebung des Rezeptorverhältnisses zugunsten von M2-Rezeptoren beobachtet [2].
3. Mit höherem Alter scheinen nicht-cholinerge, nicht-adrenerge Mechanismen („NANC“) eine zunehmende Rolle bei der Reizübertragung zu spielen [16].
4. Bei bestimmten Erkrankungen kann eine Detrusorinstabilität M2-getriggert sein. Dies wurde für die Detrusorhyperreflexie [14] und den Diabetes mellitus [15] nachgewiesen.

Die klassischen Anticholinergika beeinflussen M2- und M3-Rezeptoren in wechselndem Umfang: Während Oxybutynin überwiegend auf M2-Rezeptoren einwirkt, ist das Rezeptorverhältnis bei Tropiumchlorid und Tolterodin ausgewogen (Tab. 1).

Da eine individuelle Zuordnung der Pathophysiologie der Harndranginkontinenz bisher nicht möglich ist, muss im Einzelfall abgewartet werden, ob das Konzept der M3-selektiven Anticholinergika die bessere Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet.

SOLIFENACIN

Solifenacin wird in den USA unter dem Handelsnamen „Vesicare™“ auf den Markt kommen und ist seit September 2004 in Deutschland als „Vesikur®“ im Handel. In einer placebo- und Tolterodin-kontrollierten Dosisfindungsstudie untersuchte *Chapple* 256 Patienten mit urodynamisch verifizierter Harndranginkontinenz [4].

Eingangskriterien waren ungehemmte Detrusorkontraktionen von über 10 cm Wassersäule neben einer Symptomatik bestehend aus einer Miktionsfrequenz von über acht Miktionen am Tag und mehr als drei Urge-Inkontinenzepisoden in drei Tagen. Für die 5 mg-, 10 mg- und 20 mg-Darreichungsform konnte *Chapple* gegenüber Placebo eine sig-

nifikante Abnahme der Miktionsfrequenz in 24 Stunden nachweisen. Der Tolterodin-Arm der Studie zeigte eine gegenüber Placebo nicht signifikante Abnahme. Die Gesamtzahl der Nebenwirkungen war bei 5 und 10 mg Solifenacin der von Tolterodin 2 x 2 mg vergleichbar; die Gabe von Solifenacin 20 mg war mit 57 % Nennungen mit einer deutlich höheren Inzidenz im Vergleich mit anderen Dosisstufen verbunden. Es dominierte in allen Gruppen Mundtrockenheit als häufigste Nebenwirkung.

Derselbe Autor publizierte Daten einer multizentrischen Phase-III-Studie an über 1000 Patienten [5].

Eingeschlossen wurden Patienten mit der o. g. Symptomatik. Jetzt wurde Solifenacin in einer Dosierung von 1 x 5 und 1 x 10 mg gegen Placebo und 2 x 2 mg Tolterodin getestet. Die Abnahme der Miktionsfrequenz war in allen drei Verum-Gruppen gegenüber Placebo statistisch signifikant (Abb. 2). Dies galt auch für die Abnahme der Dranginkontinenzepisoden, die bei Solifenacin 5 bzw. 10 mg 52 bzw. 65 % und für Tolterodin 2 x 2 mg 38 % betrug. Die Gesamtzahl der Nebenwirkungen belief sich für alle drei Behandlungsarme auf rund 10 %

DARIFENACIN

Das M3-spezifische Anticholinergikum Darifenacin, ursprünglich eine Entwicklung von Pfizer, wurde im Rahmen der Fusion von Pfizer mit Pharmacia an Novartis veräußert. Mit einer Markteinführung ist in Kürze zu rechnen.

Haab publizierte 2004 eine randomisierte, doppelblinde Untersuchung an 561 Patienten mit der Symptomatik einer Dranginkontinenz, bei der Darifenacin 3,75 mg, 7,5 mg und 15 mg sowie Placebo untersucht wurden [10]. Einschlusskriterien waren eine Miktionsfrequenz von mehr als 8 Miktionen am Tag, mindestens eine Episode von imperativem Harndrang pro Tag und Urge-Inkontinenzereignisse 5 – 50 Mal pro Woche.

Für Darifenacin 7,5 und 15 mg ergab sich eine signifikante Abnahme sowohl der Miktionen in 24 Stunden sowie der Inkontinenzepisoden. Demgegenüber konnte keine Abnahme der Nykturie, definiert als „Erwachen wegen instabiler Blase“, gesehen werden. Die Veränderungen waren bei diesem Zielparameter in keiner der drei Dosisstufen gegenüber Placebo signifikant. Die Nebenwirkungsrate zeigte bei allen untersuchten Dosierungen von Darifenacin eine Nebenwirkungsinzidenz von rund 12 % über Placeboniveau.

Die Ergebnisse ihrer Untersuchung wurden im Hinblick auf die in vergleichbaren Untersuchungen stärkere Abnahme der Inkontinenzepisoden dahingehend interpretiert, dass in jenen Untersuchungen teilweise ausschließlich Oxybutynin-Responder aus älteren Studien eingeschlossen wurden. Ein weiterer Grund für diesen Effekt sahen die Autoren in dem Umstand begründet, dass nicht die „Intention-

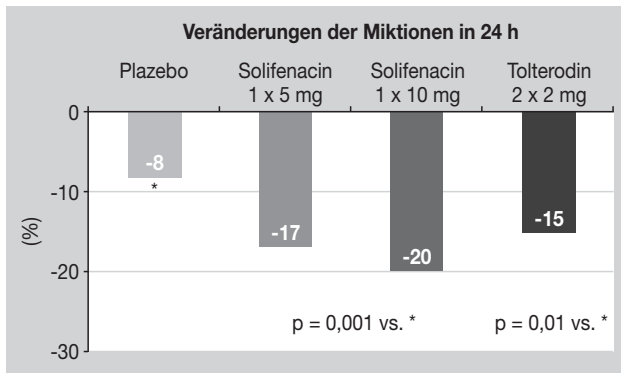


Abb 2: Veränderung Miktionsfrequenz unter Solifenacin nach Chapple et al. [4].

to-treat“-Population, sondern die „Per-protocol“-Gruppe ausgewertet wurde.

Während Haab und Koautoren einen Effekt von Darifenacin auf die Nykturie nicht belegen konnten, wies Kullar in einer auf der Tagung der „American Association of Urology“ 2004 vorgestellten Untersuchung an 491 Patienten mit den gleichen Einschlusskriterien einen solchen Effekt nach [11].

Die Anzahl der nächtlichen Miktionen nahm um 22 bzw. 23 % in der Gruppe der mit 7,5 und 15 mg behandelten Patienten statistisch signifikant mit einem $p < 0,002$ ab (Abb. 3).

FESOTERODIN

Fesoterodin, eine Entwicklung von Schwarz Pharma, befindet sich in einem frühen Stadium der klinischen Prüfung. Öffentlich zugängliche Daten zu Wirksamkeit oder Nebenwirkungen liegen (noch) nicht vor. Eine Markteinführung ist für 2007 avisiert.

TRANSDERMALES OXYBUTYNIN

Oxybutynin ist das international am weitesten verbreitete Anticholinergikum. In den USA steht im Gegensatz zu Europa auch eine orale „Slow-Release“-Darreichungsform zur Verfügung. Das „Oxybutynin-Pflaster“, das die Wirksubstanz per diffusionem an die Haut abgibt, muss 2 x pro Woche erneuert werden. Die Entwicklung von Watson Pharmaceuticals aus den USA wird in Europa durch UCB-Pharma, einem belgischen Mischkonzern, ab dem Frühjahr 2005 vertrieben werden. Hintergrund der Entwicklung ist der Versuch, durch eine kontinuierliche Abgabe der Substanz Oxybutynin und seines für die Mundtrockenheit verantwortlichen Haupt-Metaboliten N-Desethyl-Oxybutynin (DEO) pathologische Spitzen im Serumspiegel zu vermeiden und dadurch vor allem die Nebenwirkungsrate zu senken. So konnte Zobrist nachweisen, dass die C_{max} - und „Area-under-the-Curve“(AUC)-Werte für DEO im Schnitt nur 1,2- bis 1,4-fach höher als die der Muttersubstanz wa-

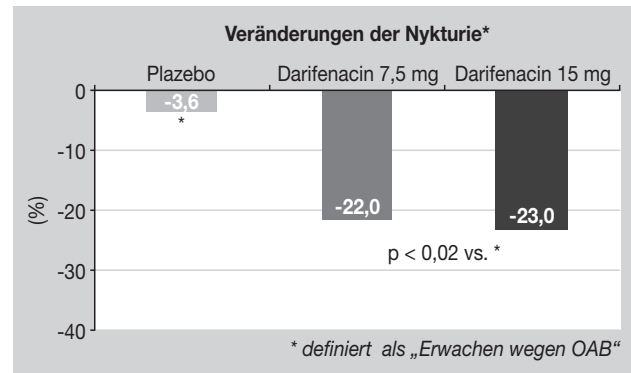


Abb. 3: Veränderung der Nykturie unter Darifenacin nach Kullar [11].

ren, während sie bei der oralen „Controlled-release“-Darreichungsform das 3–4-fache betragen [3].

In einer randomisierten Untersuchung an 520 Patienten verglich Dmochowski 1,3 mg-, 2,6 mg- und 3,9 mg-Pflaster mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Drangsymptomatik, die die Autoren mit mehr als zehn Urge-Inkontinenzepisoden und 56 Miktionen pro Woche definierten. Patienten mit einer Detrusorhyperreflexie, d. h. einer Detrusorinstabilität auf dem Boden einer neurologischen Grunderkrankung, wurden ausgeschlossen. Nur in der letztgenannten Dosisstufe von 3,9 mg ließ sich ein signifikanter Effekt auf die Miktionsfrequenz in 24 h und die Inkontinenzepisoden nachweisen. Die Rate an Nennungen von trockenem Mund lag in dieser Dosisstufe mit 9,6 % nur unwesentlich über der von 8,3 % bei Placebo. Die für die transdermale Applikationsform typischen Hautreizungsercheinungen unter chronischer Anwendung wurden in der sich an die Untersuchung anschließenden Open-Label-Untersuchung erfasst. 16 % der mit Oxybutynin-Pflaster zu 3,9 mg behandelten Patienten klagten über Juckreiz; bei 56 % waren Hautrötungen an der Pflaster-Kontaktstelle zu beobachten [7] (Abb. 4).

In eine weitere Untersuchung mit besonderem Design gingen Patienten mit urodynamisch verifizierter Harndranginkontinenz ein, die bereits in früheren Studien auf orales Oxybutynin angesprochen hatten. Das Studiendesign von Davila et al. sah vor, Patienten mit instabilen Detrusorkontraktionen von mehr als 15 cm H₂O in der Zystomanometrie mit variablen Dosierungen zu behandeln. Die drei Dosisstufen bestanden aus 2 x 5 mg, 3 x 5 mg oder 3 x 7,5 mg oralem Oxybutynin bzw. 2,6 mg, 3,9 mg oder 5,2 mg Oxybutynin transdermal. Nach einer 14-tägigen Phase mit der randomisiert festgelegten Eingangsdosierung erfolgte jeweils nach zwei weiteren Wochen die Adjustierung der Tagesdosis je nach dem Vorhandensein von Nebenwirkungen. Ziel war es, die maximale Dosis zu erreichen. Rund 70 % aller Patienten wurden zu Beginn in beiden Behandlungsgruppen der

	Plaz.	Oxy TTS 1,3 mg	Oxy TTS 2,6 mg	Oxy TTS 3,9 mg
n =	130	128	131	123
trockener Mund	8,3 %	4,6 %	6,8 %	9,6 %
Obstipation	3,0 %	5,4 %	2,3 %	0,8 %
Juckreiz	2,3 %	10,8 %	13,5 %	16,8 %
Erythem*	–	48,1 %	53,6 %	56,0 %
* Daten aus Open-Label-Anschlussphase				

Abb. 4: Nebenwirkungen unter transdermalem Oxybutynin nach Dmochowski et al. [7].

niedrigsten Dosierungsstufe zugeteilt. In der mit Pflaster behandelten Gruppe war eine Dosissteigerung nach zwei und vier Wochen bei 28 bzw. 21 von 38 Patienten möglich, zehn bzw. 17 Patienten verblieben wegen Nebenwirkungen in der ihnen zugeteilten Dosisstufe. In der Patientengruppe, die mit oralem Oxybutynin behandelt wurde, war eine Dosissteigerung nur in 18 bzw. 9 Fällen möglich. 17 bzw. 27 Patienten verzichteten nach zwei bzw. vier Wochen auf eine Dosissteigerung, bei weiteren drei bzw. zwei Patienten musste sogar eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Der Rückgang der Inkontinenzepisoden am Tag war mit 66 % (transdermal) bzw. 72 % (oral) in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert signifikant. Die in dieser Untersuchung erhobenen urodynamischen Zielvariablen wiesen mit einer Zunahme des mittleren Volumens bei der ersten instabilen Kontraktion und der mittleren maximalen zystometrischen Blasenkapazität mit 66 ± 126 ml bzw. 45 ± 163 ml und 53 ± 88 ml bzw. 51 ± 138 ml für die transdermale bzw. orale Oxybutynin-Form keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.

Die Inzidenz von Mundtrockenheit betrug 94 % unter der oralen Einnahme und 39 % bei der transdermalen Applikation. Ein Hauterythem trat in der Gruppe der mit einem aktiven Pflaster versorgten Patienten zu 38 % und in der mit Plazebo-Pflaster behandelten Patienten zu 23 % auf [6]. Hier ist dem Umstand Rechnung zu tragen, dass mit 3 x 7,5 mg oralem und 5,2 mg transdermalem Oxybutynin Dosierungen zum Einsatz kamen, die über den empfohlenen Tagesdosierungen der entsprechenden Präparate im klinischen Einsatz liegen.

Die Autoren kamen zu dem Fazit, dass transdermales Oxybutynin bei vergleichbaren Therapieeffekten eine deutlich geringere Inzidenz von anticholinergen Nebenwirkungen aufweist.

DULOXETIN

Eine effektive medikamentöse Therapie der Stressinkontinenz war bisher nicht möglich. Die einzigen beiden Sub-

stanzgruppen, die in der Literatur zur Behandlung einer Stressinkontinenz angegeben wurden, waren die alpha-Sympathomimetika und die Östrogene.

Die Anwendung von alpha-Sympathomimetika war bei beschränkter Wirksamkeit besonders bei älteren Patienten häufig von bedrohlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen gefolgt und stellte zudem für die Indikation „Harninkontinenz [9]“ einen „Off-Label-Use“ dar. Eine derartige Therapie war damit vor allem im ambulanten Bereich praktisch nicht durchführbar. Eine Östrogenisierung stellte eine in der Praxis zwar häufig geübte Maßnahme besonders bei vorhandenen Zeichen eines Östrogenmangels dar, wurde jedoch von der Datenlage in Bezug auf eine Verbesserung der Stressinkontinenz nicht unterstützt.

Antidepressiva wie Imipramin oder Tofranil fanden als Reservemedikamente zur Therapie der Harndranginkontinenz wegen ihres multimodalen Wirkansatzes (zentral muskelrelaxierend, anticholinerg, alpha-adrenerg) Eingang in viele Standardwerke der Pharmakotherapie der Harninkontinenz. Besonders der anticholinerge Wirkanteil versprach eine Beeinflussung der Harndranginkontinenz. Wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen – besonders bei Kindern – wurde diese Substanzgruppe jedoch selten eingesetzt.

Untersuchungen mit dem Serotonin-Reuptake-Hemmer Duloxetine, der als Antidepressivum entwickelt wurde und als solches in den USA unter dem Handelsnamen „Cymbalta™“ auf dem Markt ist, belegten Ende der 90er Jahre im Tierversuch eine Beeinflussung des quergestreiften Sphinkter externus urethrae durch eine Zunahme der Aktivität des Nucleus Onuf im Rückenmark. In diesem nach dem Schweizer Anatomen des letzten Jahrhunderts *Wladislaus Onufrowski* benannten Kern im Rückenmark-Hinterhorn werden zentrale Efferenzen auf die alpha-Motoneurone des N. pudendus umgeschaltet. Duloxetine (Yentreve®) bewirkt unter anderem durch die Hemmung der Wiederaufnahme des Botenstoffes Serotonin in die Vesikel der präsynaptischen Nervenendigung, dass pro Zeiteinheit mehr Serotonin im synaptischen Spalt aktiv ist und die Aktivität des Rhabdosphinkters zunimmt (*Abb. 5a–5d*). Dieser Mechanismus führt in einer Reihe von Phase-III-Studien bei Patientinnen mit einer Stressinkontinenz zu einer Abnahme der Inkontinenzepisoden um rund 15 % mehr als im Plazebo-Arm. 17,2 % der Patientinnen brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, es dominierte Übelkeit (25,1 %) gefolgt von Kopfschmerz (14,5 %), Schlaflosigkeit (13,7 %) und Obstipation (12,8 %) neben Mundtrockenheit (12,3 %) [12].

Drutz und *Cardozo* behandelten Patientinnen mit Duloxetine, bei denen wegen einer schweren Belastungsincontinenz bereits die Indikation zu einer Operation wie der Kolposuspension oder einem Schlingenverfahren gestellt wurde. Die Dosis in dieser Untersuchung betrug mit 2 x 40 mg

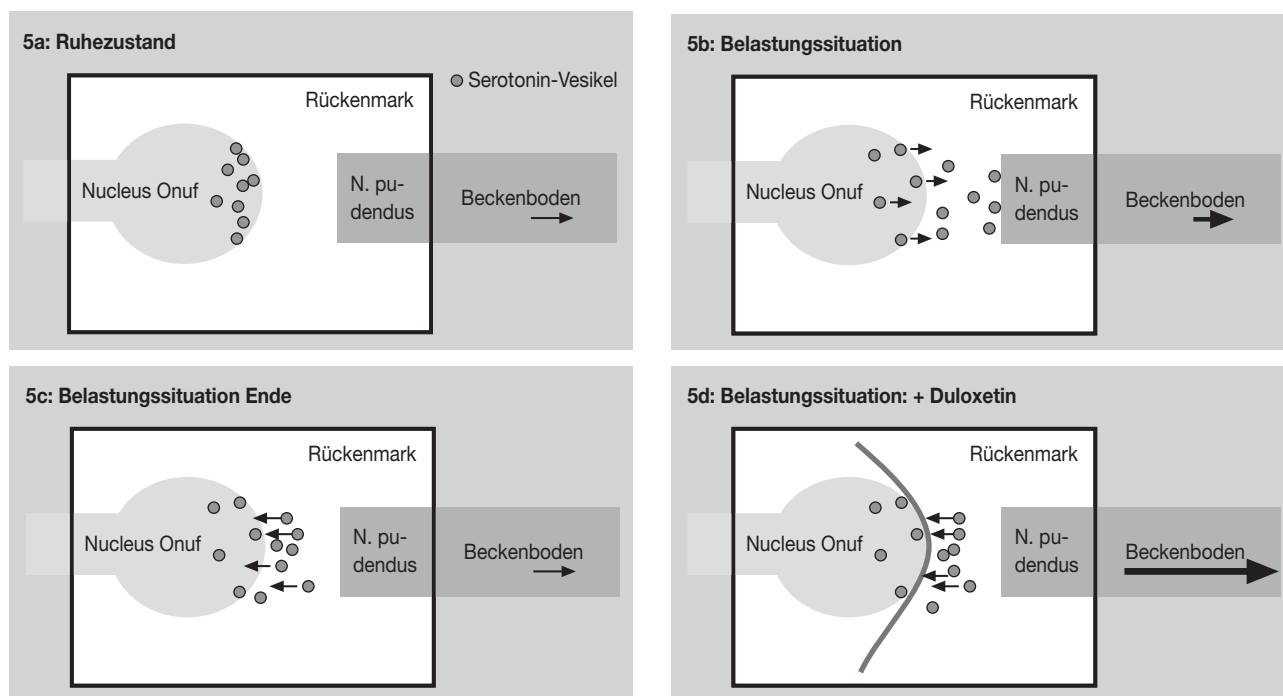


Abb. 5: Wirkmechanismus Duloxetin.

über vier und 2 x 60 mg über weitere vier Wochen. In der Verumgruppe war neben der Reduktion der Inkontinenzepisoden eine Reduktion des Vorlagen-Verbrauchs um 34,5 % (Plazebo: 4,8 %, $p < 0,01$) zu verzeichnen. Der Anteil der Responderinnen lag bei 63 % (Plazebo: 13,5 %, $p < 0,001$). In dieser Gruppe war der Wirkeintritt bei 61 % der Patientinnen innerhalb der ersten drei, bei 75 % innerhalb der ersten fünf und bei den restlichen innerhalb von 13–15 Tagen zu verzeichnen. 20,4 % zeigten nach der Behandlung kein Interesse mehr an der operativen Intervention (Plazebo: 0 %, $p < 0,001$) [8]. Unter der genannten hohen Dosierung trat Übelkeit bei 45,5 % und Kopfschmerz sowie Obstipation bei jeweils 27,3 % der Patientinnen auf.

Duloxetin besitzt seit Mitte September die Zulassung zur Therapie der Belastungsincontinenz. Interessant sind Überlegungen, in wie weit die Substanz auch eine anticholinerge Wirkkomponente besitzt. Hierfür spräche das Nebenwirkungsprofil, das mit Obstipation und Mundtrockenheit auch typisch anticholinerge Nebeneffekte aufweist.

Daten zur Therapie der Dranginkontinenz mit Duloxetin liegen nicht vor. Lediglich die Subanalyse einer Untersuchung von Norton und Koautoren, die ursprünglich an Patientinnen mit Stressinkontinenz durchgeführt worden war, liefert indirekte Hinweise darauf, dass Duloxetin auch bei einer Drangsymptomatik wirksam sein könnte. Die genannte Subanalyse beschrieb die Therapieeffekte bei Vorliegen einer gemischten Inkontinenz im Vergleich mit einer reinen Stressinkontinenz: Für beide Inkontinenzformen ergab sich

eine vergleichbare Reduktion der Inkontinenzepisoden (Abb. 6) [3].

DISKUSSION

Auf dem Sektor der Harndranginkontinenz ist heutzutage eine medikamentöse Therapie mit drei tertiären Aminen (Oxybutynin, Tolterodin und Propiverin) und einem quartären Amin (Trospiumchlorid) etabliert. Letzteres ist nicht liquorgängig und wird renal eliminiert, unterliegt also nicht dem hepatischen Abbau über das Zytochrom-P-450-System. Alle vorgestellten M3-selektiven Anticholinergika gehören zur Gruppe der tertiären Amine und dürften damit im Hinblick auf zentral-nervöse Nebenwirkungen den klassischen tertiären Aminen ähnlich sein. Klassische Anticholinergika beeinflussen muskarinerge M2- und M3-Rezeptoren. Ob das Konzept einer selektiven Blockade des die Detrusor-contraktion triggernden M3-Rezeptors wirklich zu klinisch messbaren Verbesserungen und für den Patienten spürbaren Veränderungen der Symptomatik führt, muss der Datenlage nach offen bleiben. Im Einzelfall des speziellen Patienten, dessen individuelle Pathophysiologie der Blasenfunktionsstörung nicht bekannt ist, kann u. U. der muskarinerge M2-Rezeptor der für die Erkrankung verantwortliche Rezeptor sein oder non-adrenerge, non-cholinerge Mechanismen eine Rolle spielen. Hier wäre die Idealvorstellung ein möglichst non-invasiver Labortest, der die Zuordnung des entsprechenden Therapeutikums zu der richtigen Pathophysiologie ermöglichen könnte. Solange dies nicht möglich ist,

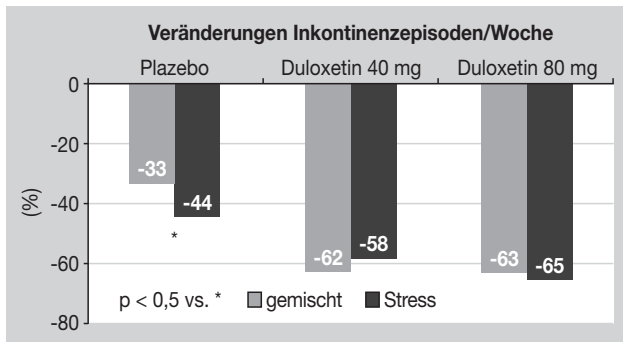


Abb. 6: Duloxetin bei gemischter Inkontinenz. Nach Bump et al. [3].

muss die Entscheidung für ein klassisches oder M3-selektives Anticholinergikum probatorisch erfolgen. Hier wäre als Fragestellung für zukünftige Studien interessant, inwieweit es möglich ist, die Ansprechraten der Therapie mit einem klassischen Anticholinergikum durch den Einsatz eines M3-selektiven weiter zu verbessern oder umgekehrt.

Die Entwicklung eines Oxybutynin-Pflasters geht mit einer Reduktion der Mundtrockenheit als häufigster Anticholinergika-Nebenwirkung auf Placebo-Niveau einher. Die 2 x wöchentliche Applikation bereichert die Auswahl der zur Verfügung stehenden Darreichungsformen, ist allerdings mit einer deutlichen Rate von lokalen Hautreizungen an der Klebestelle verbunden.

Da die Östrogenisierung im Hinblick auf die Verbesserung einer Harninkontinenz der Datenlage nach nicht wirksam ist und die Anwendung von alpha-Sympathomimetika in der Therapie der Harninkontinenz einen Off-Label-Use darstellt und mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen belastet ist, stellt Duloxetin erstmalig eine medikamentöse Therapieoption bei der Belastungsinkontinenz dar. Die statistisch signifikante Abnahme der Inkontinenzepisoden führt nur in einem geringeren Anteil der Fälle zur kompletten Kontinenz; hier bleibt abzuwarten, ob die Reduktion der Inkontinenzepisoden und die Verbesserungen der Lebensqualität mit den anfallenden Kosten und den Nebenwirkungen in einer akzeptablen Nutzen-Risiko-Relation stehen. Die Therapieeffekte von Yentreve® sind innerhalb der ersten zwei Wochen zu erwarten; nach dieser Frist sollte vor der Einleitung einer Dauertherapie die Medikation kritisch überdacht werden.

References

1. Bockmann CS, Bradley ME, Dang HK, Wanyun Z, Scofield MA, Dowd F: Molecular and pharmacological characterization of muscarinic receptor subtypes in a rat parotid gland cell line: comparison with native parotid gland. *Pharmacology* 297 (2001): 718-726
2. Braverman AS, Ruggieri MR: Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M3 toward M2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285 (2002): 701-708

3. Bump RC, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I: Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity and treatment response. *J Obstet Gynecol* 102 (2003): 76-83
4. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM: Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU* 93 (2004): 71-77
5. Chapple CR, Reichberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU* 93 (2004): 303-310
6. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW: A short-term, multicentre, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects or transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol* 166 (2001): 140-145
7. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, Sanders SW: Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 168 (2002): 580-586
8. Drutz HP, Cardozo L, Baygani SK: Duloxetine treatment of women with only urodynamic stress incontinence awaiting continence surgery. *NeuroUrol Urodyn* 22 (2003): 523-524 (# 114)
9. Fügens I, Melchior H: Inkontinenzmanual. Diagnostik – Therapie – Rehabilitation. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage 1997, 143-144
10. Haab F, Stewart L, Dwyer P: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 45 (2004): 420-429
11. Kullar V: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist reduces the frequency of nocturnal awakening, an important symptom of overactive bladder. Abstract 491, AUA 8.-13.5.2004, San Francisco
12. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC: Duloxetine vs. Placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 93 (2003): 311-318
13. Mutschler E: A new option for bladder overactivity. *EAU-Congress* 7.4.1999, Stockholm
14. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR: The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286 (2004): 874-880
15. Tong YC, Chin WT, Cheng JT: Alterations in urinary bladder M2-muscarinic receptor protein and mRNA in 2-week streptococin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* (277 (1999): 173-176
16. Yoshida M, Inadome A, Murakami S: Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* 36 (2001): 99-109
17. Zobrist RH, Quan D, Thomas HM: Pharmacokinetics and metabolism of a novel delivery system. *Pharm Res* 20 (2003): 103-109

KORRESPONDENZADRESSE:

DR. ANDREAS WIEDEMANN,
UROLOGISCHE ABTEILUNG,
MARIENHOSPITAL GELSENKIRCHEN,
VIRCHOWSTR. 135,
45886 GELSENKIRCHEN, GERMANY
E-MAIL: A.WIEDEMANN@ST-AUGUSTINUS.DE

received/eingegangen: 22.09.2004
accepted/angenommen 13.10.2004

Originalie / Clinical investigation

Geriatric Consultation Psychiatry in Germany – a retrospective study

G. STOPPE¹, S. HENNENKEMPER², J. STAEDT³¹Department of General Psychiatry, Psychiatric University Hospital, Basel, Switzerland²Martins Hospital, Lilienthal, Germany

Summary

Background: The close relationship between physical and psychological health makes consultation liaison psychiatry an important topic in old age. This study focuses on the special demand for geriatric psychiatry consultations in a university hospital, and identifies interventions, and their consequences. The few previous German studies are reviewed.

Method: We performed a structured retrospective chart review of all geriatric (60 years of age or older) psychiatric consultations over a period of 2.5 years at Göttingen University Hospital, Germany.

Results: 30.3 % of all consultations were for elderly people (n=278), predominantly in the departments of internal medicine (47 %), surgery, and neurology. In 53.6 % of cases psychic symptoms had been present before admission to hospital. Most diagnoses were organic brain disorders (33.5 %), affective (19.9 %), and somatoform disorders (12.7 %). The consultants' recommendations were followed in 69.4 %. Eighteen percent were recommended for psychiatric treatment after hospitalisation for medical disorders.

Discussion: For many patients, consultation is a chance to gain access to psychiatry. However, the absolute number of consultations was lower than was to be expected in this age group. There still seems to be an "unused" potential for better diagnosis, treatment and outcome of elderly inpatients.

Key words

consultation psychiatry – old age – medical comorbidity – concordance

Zusammenfassung

Gerontopsychiatrische Konsiliartätigkeit in Deutschland: eine retrospektive Untersuchung:

Hintergrund: Die enge Beziehung zwischen psychischer und körperlicher Gesundheit gerade im höheren Lebensalter macht die Konsiliarpsychiatrie zu einem wichtigen Thema. Die Studie untersucht die speziellen Anforderungen an einen gerontopsychiatrischen Konsiliardienst am Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen, speziell von Interventionen und ihren Folgen. Untersuchungen zu diesem Thema aus Deutschland werden zusammengefasst.

Methode: Retrospektive Auswertung der Krankengeschichten aller PatientInnen über 60 Jahren, für die in einem Zeitraum von 2,5 Jahren ein psychiatrisches Konsil angefordert worden war.

Ergebnisse: 30,3 % aller Konsile entfielen auf alte PatientInnen (n=278), vor allem aus den Abteilungen für Innere Medizin (47 %), Chirurgie und Neurologie. In 53,6 % waren psychopathologische Symptome schon vor der Aufnahme vorhanden gewesen. Die häufigsten Diagnosen waren hirnorganische Syndrome (33,5 %), affektive (19,9 %) und somatoforme Störungen (12,7 %). Die Konsilempfehlungen wurden in 69,4 % umgesetzt. In 18 Prozent der Fälle wurde eine psychiatrische Behandlung empfohlen, überwiegend stationär.

Diskussion: Für viele PatientInnen bietet das Konsil die Möglichkeit zu einer psychiatrischen Untersuchung. Die absolute Zahl solcher Konsile ist jedoch zu niedrig. Somit gibt es ein immer noch ungenutztes Potential für eine bessere Diagnostik, Behandlung und für bessere Ergebnisse bei älteren somatisch kranken PatientInnen.

Schlüsselworte

Konsilpsychiatrie – Geriatrie – Gerontopsychiatrie – somatische Komorbidität – interdisziplinäre Zusammenarbeit

INTRODUCTION

The growing number of elderly people leads experts to assume that there is an “upcoming crisis” in mental health [20]. Physical and psychic health are more closely related than in other age groups. For instance, studies have shown that depression is not only a consequence of physical disorders, but also an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disorders [11, 37]. Inversely, predominantly subcortical (vascular) lesions promote the development of depression in the elderly and worsen the prognosis [7, 45]. The comorbidity with depression, dementia and delirium leads to prolongation of inpatient treatment and enhances mortality e.g. after stroke, myocardial infarction and hip fractures [4, 8, 18, 19, 22, 23, 24, 36, 50]. Delirium frequently occurs after hospital admission, and is often a sign of previously undiagnosed dementia or underreported (drug) addiction [12, 29, 34]. This adds further to high rates of nursing home admission and falls [26]. According to this, a high degree of psychiatric comorbidity should be found in patients on non-psychiatric wards, particularly in the elderly, and vice versa, a high degree of medical comorbidity in patients on psychiatric wards. Both of these phenomena have been shown by our group and others [1, 6, 21, 40, 41, 47, 51].

Against this background, a psychiatric consultation liaison service deserves special attention. Although *Lipowski* highlighted the need to integrate liaison psychiatry and geropsychiatry in 1983, not much has been done in this direction to date [27]. In addition, there are only few published databases focusing on geriatric consultation psychiatry so far [8, 13, 28, 32, 33, 35, 44]. The following paper summarizes the published studies on the German situation, and discusses the results of the authors' own study on the consultation service in a German university hospital, which is structurally representative of the situation of inpatient care in this country. Psychiatrists who do not necessarily have any special interest or knowledge of old age psychiatry are called upon for a consultation. In contrast to the state psychiatric hospitals, (university) psychiatry departments do not usually have segregated wards for older patients. However, the latter provide most of the psychiatric consultation service because they are connected with medical departments. Previous studies on the German situation have been published exclusively in German. Therefore, we shall summarize them here in brief for the international scientific community.

Previous investigations of geriatric consultation psychiatry in Germany

In a study of patients at general hospitals in Lübeck, the majority of patients (52.75 %) were more than 65 years of age [2, 3]. Compared to the general patient population in these institutions, there were significantly more diagnoses of organic brain disorders, alcohol associated disturbances, and adjustment disorders. As expected, the frequency of psychotic / schizophrenic disorders was similar in younger and older patients. While the diagnoses of the younger patients were predominantly adjustment disorders and addiction, the main diagnosis for the elderly was organic brain syndrome. At least in the depressed patients, the responsible physicians asked for a transfer to psychiatry in 71.6 % [10]. In contrast, the consulting psychiatrist wanted two thirds of them to stay in the medical department.

In another investigation, 824 consecutive psychiatric consultations at a large general hospital (Nuremberg University Medical Centre) were documented according to a standardized methodology [30]. Six hundred (72.8 %) of them were conducted with patients aged 60 and above. There was an increase in diagnoses of organic brain disorders and a decrease of substance abuse related disorders with increasing age. Previously unexpected, however, was the finding that there was a significant difference with regard to patient information. While 43 % of younger patients were informed that psychiatric counselling had been requested, this was only the case in 9.8 % of the over 80-year-old patients. The time spent with the elderly patients for consultation was lower than in younger adults, while no additional time was spent with the patients' families or nurses. Excluding organic brain symptoms from the analysis did not alter the results.

In a more recent study, *Wetterling* and *Junghanns* [48] described geriatric psychiatric consultation services in the elderly, and the impact of amendments to legal regulations that affect them. Of all elderly patients in that hospital, about 3 % received psychiatric consultations, thus accounting for one third of them in the hospital. The main diagnoses were delirium and dementia (together 49.3 %), followed by affective disorders (17.9 %) and (acute) adjustment disorders (15.3 %). Drug abuse or addiction were diagnosed in 5.9 % of all cases. Most of the consultation requests were for diagnosis and therapy, and 7.6 % were intended to provide help in competency assessment regarding nursing home admission and legal guardianship.

METHODS

We performed a structured retrospective chart review of all psychiatric consultations performed over a 2.5 year period in our university hospital for patients 60 years of age or older. We wanted to know how often previously undiagnosed psychiatric disorders received adequate treatment, which problems occurred in which medical discipline, what is done before (or to avoid) calling a psychiatrist, whether the recommendations were followed, and what was the outcome. Göttingen University Hospital is a large hospital (1,400 beds) that provides care in all relevant disciplines for about 50,000 inpatients and 100,000 outpatients annually. The department of psychiatry provides a consultation service which is usually provided by experienced residents and / or supervising specialists in the department. Over the relevant time period, one third (33.3 %) of all the university hospital patients were 60 years old or more. This age group accounted for 30.3 % of all psychiatric consultations (n = 278).

RESULTS

In the following, percentages are given under the assumption that n=278=100 %, because we often could not collect all the relevant data from each patient. Two thirds of the elderly patients (66.2 %) belonged to the younger age group of up to 74 years of age, 9 % were 85 years or more. Whereas males made up 45.9 % of the general hospital population, they only accounted for 36.3 % of the elderly. Fifty-six percent were married, another 32 % widowed or divorced. Ninety-one percent lived in their own household before admission, and only 5 % were admitted from nursing homes. Oncology and gynaecology had to be excluded from some analyses because they have their own psychological liaison service, which changes the demand

Main reasons for hospital treatment	Percent (N = 278; 100%)
neurological symptoms (dizziness, syncope etc.)	19.1
cardiovascular disorders	12.4
elective surgery	11.3
malignancies	9.9
inflammatory disorders	9.9
accidents and injuries	8.8
suicide attempts	6.4
pain	4.9

Table 1: Main reasons for hospital treatment of elderly patients for whom a psychiatric consultation was requested. The symptoms were clustered into groups.

Psychiatric and medical history	Percent of patients
Psychiatric history not known	38.1
Medical history not known	7.2
Organic brain disorders	18
Affective disorders	17.6
Disorders in context with alcohol and / or psychotropic drugs	12.6
Adjustment disorders	6.5
Schizophrenia and / or delusional disorders	4.3
No psychiatric disorder	13.3
No medical disorder	2.2
Cardiovascular disorders	66.6
(multiple) surgical interventions including amputations	27.7
Endocrine dysfunctions (diabetes, thyroid disorders..)	30.9
CNS-disorders	14.4
Gastrointestinal and liver disease	22.7
Renal dysfunctions	15.1
malignancies	15.1

Table 2: Psychiatric and medical history of the patients who received psychiatric consultation. Disorders with low frequencies are not given. Since patients may suffer from more than one disorder, the numbers do not add up to 100%.

for psychiatric consultations. We compared the number of geriatric psychiatric consultations (in % of all adult psychiatric consultations) with the relative number of elderly patients in each discipline. More consultations than expected were requested from ophthalmology (only "geriatric" consultations), dermatology, urology, dentistry, and orthopaedics. Fewer consultations than expected were requested by internal medicine, surgery, neurology, anaesthesia, ENT, nuclear medicine, and radiotherapy (no "geriatric" consultations). However, consultations in internal medicine (47 %), surgery (18 %) and neurology (13 %) made up the majority of all consultations. Overall, 0.72 % of all adult inpatients received a psychiatric consultation, and only 0.66 % of the elderly. In 85.6 % just one, and in another 10.4 % two consultations were regarded as necessary. The reasons for hospital treatment are listed in *Table 1*.

The interrelationship between the onset of psychiatric symptoms and hospitalisation was of special interest. In 53.6 % of all cases psychiatric symptoms had been present at the time of admission. An additional 15.8 % developed symptoms acutely (e.g. after surgery or disclosure of dia-

Recommendation	Number (n = 278)
antidepressants	72
high potent antipsychotics	65
low potent antipsychotics	37
non-benzodiazepine hypnotics	19
benzodiazepines	41
analgesics	4
anti-parkinson drugs	3
anti-dementia drugs	2
attempt to reduce benzodiazepines	4
check/change of somatic medication	35
fluid substitution	24
legal measures	11
continuous surveillance	6
psychosocial therapy after release from hospital	67
inpatient treatment in psychiatry	30
Inpatient treatment in psychosomatics	8
follow up consultation	44
serum analyses	9
neuropsychological testing	27
instrumental diagnostics	20
no recommendation	26

Table 3: Recommendations of the consultants. Since some patients got more than one recommendation the sum is greater than n = 278.

gnosis), and a further 15.1 % developed their symptoms within two weeks of hospital admission. As was to be expected, the consultations were carried out on the day of admission (21.6 %) or within three days (23.4 %) for all patients who developed psychiatric symptoms acutely. When symptoms had existed for more than four days up to years, many consultations were carried out with a delay of more than 4 days after admission (47.5 %). While data were missing in 18.4 %, the initiative for a psychiatric consultation came from nurses, the patients themselves and their families in about 23 % of cases. The data concerning the psychiatric and medical histories of the patients are summarised in *Table 2*. The 240 patients who were on medication took 3.3 drugs on average. 14.3 % were on psychoactive drugs. Antidementia drugs were given to 9 patients (1.1 %).

It is not unusual for the responsible ward physicians to treat symptoms on their own without first consulting a psychiatrist. We do not know how frequently this occurs, but

After release from hospital, the patient	Number (n=278)
...returned home.	129
...returned home, professional help was organised.	15
...returned to nursing home.	11
...moved to nursing home, or nursing home was recommended.	20
...was transferred to another hospital / Rehabilitation clinic.	52
...psychiatric treatment was recommended / initiated	52
...died	18
Not known	18

Table 4: Social and treatment situation after release from the ward. Since some patients returned home and psychiatric treatment and/or a nursing home was recommended, the sum is greater than n = 278.

we may assume that a psychiatrist will not be called if their treatment has been successful. We could not get any information on this topic for 17.3 % in the patients in this study, and 48.2 % had not received psychoactive medication preceding the consultation. Of the remaining 96 patients 53 received minor tranquilizers, 31 antipsychotics, 21 antidepressants, and 5 plant-based hypnotics. 45.8 % of these medications were stopped by the psychiatric consultant, and 8.3 % were changed within the substance class. All others were continued or modified with regard to dosage.

It was not simple to establish the reasons for calling on a psychiatrist because the precise question often remained undefined in the written documents. Nevertheless, the most common reasons identified were delirium (20.7 %), depression (14.7 %), assessment of suicidality (11.7 %), and of competence (3.3 %), or request for psychiatric hospitalisation (2.7 %). The department of neurology asked for neuropsychological assessment in nearly all patients with suspected dementia in this study.

The 278 patients were given 418 diagnoses by the consultants, who regarded 20 of the patients (7.2 %) as not being psychiatrically ill. Most diagnoses were organic brain disorders such as delirium and/or dementia (33.5 %), followed by 19.9 % affective disorders, neurotic and somatoform disorders (12.7 %), drug induced disorders (8.6 %), and others with minor frequency.

The consultants recommended 528 actions, which are given in *Table 3*. Nearly half of the recommendations focused on initiating psycho-active medication or checking or changing it. A time limit for treatment was only given in a few cases. 23.8 % of all drug recommendations were ad-

vised to be given "on demand". The physicians followed the recommendation in 69.4 % of all cases, but in at least 10.8 % they chose a completely different regimen. However, in about 20 %, there was no documentation available to explain why. With regard to outcome, 36.7 % had missing data. Forty-six percent showed more or less improvement, 15 % no change, and 2 % worsening of their condition. The physicians' discharge letter or note mentioned the results of psychiatric consultation in 82.8 % of cases. The patients' outcome is given in *Table 4*. Fewer than 20 % were advised to continue psychiatric treatment, mostly as inpatients. Therefore we could not answer the question whether psychiatric consultation led to reduced nursing home admission or similar results. However, there was a trend for a better outcome to be achieved in patients who benefited from psychiatric service.

DISCUSSION

The ratio of males to females in the elderly parallels exactly the situation in the German population, and also that in geropsychiatric inpatients [41]. Even if there are gender differences for single syndromes, overall psychiatric morbidity seems to show no gender differences in the elderly. The age structure shows a higher proportion of the very elderly in the medical departments than in the department of psychiatry itself. While only 14.16 % belonged to the group of over-80s, these accounted for 21.6 % in the consultation group. The university department of psychiatry is not involved in obligatory care. This is the responsibility of the local state hospital which has its own department of geriatric psychiatry and an older patient population [41]. In Germany, the mean age of inpatients has increased in nearly all medical disciplines during the last few years, but not in psychiatry. This allows the conclusion to be drawn that many elderly people with psychiatric disorders are never seen by a psychiatrist, and consequently are possibly institutionalised in nursing homes prematurely [14].

The relative number of geriatric consultations was lower than expected in internal medicine, surgery, and neurology. Nevertheless, these disciplines accounted for the majority of consultation requests. This might be explained by a training effect induced by frequent consultation contacts. In contrast, higher rates in ophthalmology or orthopaedics might be due to high rates of delirium due to the underreported intake of sedatives or alcohol in the context of (acute) surgical interventions [12].

The percentage of elderly in the hospital is comparable with the German population. Higher rates of elderly patients reported in previous studies might be due to the type of hospitals [2, 3, 30]. The university status of our hospital and the focus on acute care might lead to an overre-

presentation of younger patients. Overall, the elderly received slightly fewer consultations compared to the other age groups. Such discrepancies have previously been described by other groups [33, 35, 46]. However, the referral rate of 0.66 in our study is higher than rates between 0.1 and 0.27 found by other investigators [13, 28, 35]. Other groups describe even higher rates of consultations with comparable distributions for the disciplines (2–6 %) [15, 17, 31, 48]. This points to considerable regional and structural variability (e.g. acute care, university, veterans hospitals), that should be discussed in the light of a much higher rate of psychiatric comorbidity which could lead to even higher consultation rates.

An interesting finding is that the symptoms had been present at the time of admission in 53.6 % of cases. This supports our hypothesis that consultation psychiatry might help to bring symptoms to diagnosis and treatment, which otherwise would not be treated on an outpatient basis. The only indicator for the latter in this study is the low rate of prescription of psychoactive drugs at the time admission. In particular, antidementia drugs seem to be given to a minority of patients only [1.1 %]. Diagnoses present before admission were mostly organic brain disorders including dementia, depression, and disorders in connection with drugs. Underdiagnosis and undertreatment, especially of depression and dementia in the elderly, are well known, and have also been described in Germany [25, 42, 43].

The fact that psychiatric symptoms and diagnoses are not of major interest is demonstrated by the fact that almost no patient had missing data with regard to their medical history, but nearly 40 % lacked a psychosocial history. The medical disorders in the consultation group were common disorders in old age and closely associated with psychiatric disorders, e.g. depression with cardiovascular disorders and endocrine dysfunctions [5, 18, 50]. The spectrum of diagnoses and their frequency show similar results to that of other studies in this age group [2, 3, 13, 16, 35, 48].

The interventions of the psychiatrists were diverse, as we had expected. The high rate of change of the previous regimen, mostly initiated by the ward physicians, should be discussed carefully. The probability that a psychiatrist will be called is higher when the previous treatment by the ward physicians has been unsuccessful. For 47.5 % of the patients in our study the consultation was not requested until 4 days after onset. This compares well with other investigations [15, 31]. That the consultation advice and interventions are not followed in many cases, nor mentioned in the relevant discharge letters, might be explained by a kind of neglect of psychiatry. We found only one other study that considered this problem. Similarly, the consultants mostly recommended drugs (62 %), and the physicians agreed

with the recommendations in 86 %. The psychiatric diagnosis was mentioned in only every second discharge note [38]. However, since we have no data on how often medical diagnoses and recommendations are followed or mentioned in discharge letters in psychiatry, we should be careful with the interpretation. The recommendation of psychiatric inpatient treatment in about 11 % of the patients corresponds to rates between 12 and 16 % in other studies [17, 31, 32, 39].

We did not compare the consultations in the elderly with those in younger hospital inpatients. Thus we cannot state whether e.g. diagnostics, therapies, or frequency of concordance varied with age.

In conclusion, consultation psychiatry might help to identify and treat many previously unrecognized psychiatric disorders in the elderly. However, the potential in this field is still great, e.g. interdisciplinary delirium prevention strategies could be developed, or the interrelation between cardiovascular and psychiatric disorders put into focus. At the very least, training curricula for consultation and liaison psychiatry should include large parts of old age psychiatry [27, 49].

References

1. Adamis D, Ball C: Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients. Prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15: 248-253.
2. Arolt V, Driessen M, Bangert-Verleger A, Neubauer H, Schürmann A, Seibert W: Psychische Störungen bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. Prävalenz und Behandlungsbedarf. *Nervenarzt*, 1995; 66: 670-677.
3. Arolt V, Gehrmann A, John U, Dilling H: Psychiatrischer Konsiliardienst an einem Universitätsklinikum: eine empirische Untersuchung zur Leistungscharakteristik. *Nervenarzt*, 1995; 66: 347-354.
4. Beekman ATF, Penninx BWJH, Deeg DJH, Ormel J, Smit JH, Braam AW, van Tilburg W: Depression in survivors of stroke: a community-based Study of prevalence, risk factors and consequences. *Soc Psychiatry Epidemiol*, 1998; 33: 463-470.
5. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E: Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract*, 1994; 38: 583-588.
6. Bickel H, Cooper B, Wancata J: Psychische Erkrankungen von älteren Allgemeinkrankenhauspatienten: Häufigkeit und Langzeitprognose. *Nervenarzt*, 1993; 64: 53-61.
7. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD: Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 187-190.
8. Cole SM, Bellavance F: Depression in elderly medical inpatients: a meta-analysis of outcomes. *Can Med Assoc J*, 1997; 157: 1055-1060.
9. Cole MG, Fenton FR, Engelsmann F, Mansouri A: Effectiveness of geriatric psychiatry consultation in an acute care hospital: A randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 1991; 39: 1183-8.
10. Delius P, Schürmann A, Wetterling T: Ältere Patienten im psychiatrischen Konsiliardienst. *Krankenhauspsychiatrie*, 1994; 5: 61-65.
11. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ: Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1422-1426.
12. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J: Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol Med Sci*, 1995; 50A: M99-M106.
13. Grossberg GT, Zimny GH, Nakra BRS: Geriatric Psychiatry Consultations in a university hospital. *Int Psychogeriatrics*, 1990; 2: 161-168.
14. Gutzmann HH: Psychisch kranke alte Menschen: Wo sind sie geblieben? *Spektrum*, 2001; 2: 31-33.
15. Hales RH, Polly S, Bridenbaugh H, Orman D. Psychiatric consultations in a Military General Hospital: A report on 1065 cases. *Gen Hosp Psychiatry*, 1986; 8: 173-182.
16. Hattori T, Taketani K, Esaki T: Psychogeriatric patients in a general hospital: role of geropsychiatric consultations. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1990; 44: 661-666.
17. Hengeveld MW, Rooymans H, Vecht-van den Bergh R: Psychiatric consultations in a Dutch university hospital: a report on 1814 referrals, compared with a literature review. *Gen Hosp Psychiatry*, 1984; 6: 271-279.
18. Holmes JD, House AO: Psychiatric illness in hip fracture. *Age and Ageing*, 2000; 29: 537-546.
19. Hosaka T, Aoki K, Watanabe T, Okuyama T, Kurosawa H: Comorbidity of depression among physically ill patients and effect on the length of hospital stay. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1999; 53: 491-495.
20. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, Cummings JL, Gallo JJ, Gottlieb MD, Halpain MC, Palmer BW, Patterson TL, Reynolds CF, Lebowitz BD: Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 848-853.
21. Katon W, Sullivan MD: Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*, 1990; 51 (suppl. 6): 3-11.
22. Koenig HG, George L: Depression and physical disability outcomes in depressed medical ill hospitalized older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1998; 6: 230-247.
23. Koenig HG, George LK, Larson DB, McCullough ME, Branch PS, Kuchibhatla M: Depressive symptoms and nine-year survival of 1,001 male veterans hospitalized with medical illness. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1999; 7: 124-131.
24. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M: Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study. *Eur J Neurol*, 1999; 6: 309-312.
25. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Bruce ML, Conwell Y, Katz IR, Meyers BS, Morrison MF, Mossey J, Niederehe G, Parmelee P: Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *J Am Med Ass*, 1997; 278: 1186-1190.
26. Leipzig RM, Cummings RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47: 30-39.
27. Lipowski JZ: The need to integrate liaison psychiatry and geropsychiatry. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1003-1005.
28. Mainprize E, Rodin G: Geriatric referrals to a psychiatric consultation-liaison service. *Can J Psychiatry*, 1987; 32: 5-8.
29. McInnes E, Powell J: Drug and alcohol referrals: Are elderly substance abuse diagnoses and referrals being missed? *Brit Med J*, 1994; 308: 444-446.
30. Niklewski G, Lehfeld H, Pelzl S, Simen S, Stein B, Herzog T: Sind ältere Patienten eine im Konsiliardienst vernachlässigte Gruppe? Ein Vergleich psychiatrischer Konsiluntersuchungen bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen. *Eur J Ger*, 2001; 3: 122-130.

31. Perez EL, Silverman M: Utilization pattern of a Canadian psychiatric consultation service. *Gen Hosp Psychiatry*, 1983; 5: 185-90.
32. Popkin MK, Mackenzie TB, Callies AL: Psychiatric consultation to geriatric medically ill inpatients in a university hospital. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 703-707.
33. Rabins P, Lucas MJ, Teitelbaum M, Mark SR, Folstein M: Utilization of psychiatric consultation for elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1983; 31: 581-585.
34. Rahkonen T, Luukkainen-Markkula R, Paanila S, Sivenius J, Sulkaava R: Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 69: 519-521.
35. Ruskin PE: Geropsychiatric consultation in a university hospital: A report on 67 referrals. *Am J Psychiatry*, 1985; 142: 333-336.
36. Saravay SM, Lavin M. Psychiatric comorbidity and length of stay in the general hospital: a critical review of outcome studies. *Psychosomatics*, 1994; 35: 233-252.
37. Sesso H.D, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D: Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 851-856.
38. Seward LN, Smith GC, Stuart GW: Concordance with recommendations in a consultation-liaison psychiatry service. *Aust N Z J Psychiatry*, 1991; 25: 243-254.
39. Shevitz S, Silberfarb PM, Lipowski MD: Psychiatric consultation in a general hospital: a report on 1000 referrals. *Dis Nerv Syst*, 1976; 5: 295-300.
40. Staedt J, Sparfeld F, Otto A, Stoppe G: Stationäre gerontopsychiatrische Behandlung – ein Vergleich zwischen integrierter versus separierter Versorgung an psychiatrischen Universitätskliniken. Teil I: Patientencharakteristik. *Psychiatr Prax*, 2003; 30: 242-247.
41. Stoppe G, Koller M, Hornig C, Sandholzer H, Staedt J. Gerontopsychiatrische Behandlung im Vergleich zwischen integrierter Versorgung an einer Universität und separierter Versorgung an einem Landeskrankenhaus. I. Patientencharakteristik. *Psychiatr Prax*, 1999; 26: 277-282.
42. Stoppe G, Sandholzer H, Huppertz C, Duwe H, Staedt J: Gender differences in the recognition of depression in old age. *Maturitas*, 1999; 32: 205-212.
43. Stoppe G, Sandholzer H, Staedt J, Winter S, Kiefer J, Kochen MM, Rütther E: Diagnosis of dementia in primary care: Results of a representative survey in Lower Saxony, Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1994; 244: 278-283.
44. Strain JJ, Lyons JS, Hammer JS, Fahs M, Lebovits A, Paddison PL, Snyder S, Strauss E, Burton R, Nuber G: Cost offset from a psychiatric consultation-liaison intervention with elderly hip fracture patients. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1044-1049
45. Tiemeier H: Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol*, 2003; 18: 745-750.
46. Wallen J, Pincus HA, Goldman HH, Marcus SE: Psychiatric consultations in short-term general hospitals. *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 44: 163-168.
47. Wancata J, Benda N, Hajji M, Lesch OM, Müller C: Psychiatric disorders in gynecological, surgical and medical departments of general hospitals in an urban and a rural area of Austria. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1996; 31: 220-226.
48. Wetterling T, Junghanns K: Psychiatrischer Konsiliardienst bei älteren Patienten. *Nervenarzt*, 2000; 71: 559-564.
49. World Health Organization (WHO), Geriatric psychiatry Section of the World Psychiatric Association (WPA): Psychiatry of the elderly: Consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1996; 246: 329-332.
50. Ziegelstein RC: Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *J Am Med Assoc*, 2001; 286: 1621-1627.
51. Zubenko G, Marino LJ Jr, Sweet RA, Rifai AH, Mulsant BH, Pasternak RE: Medical comorbidity in elderly psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry*, 1997; 41: 724-736.

CORRESPONDING AUTHOR:
 PROF. DR. GABRIELA STOPPE,
 PSYCHIATRIC UNIVERSITY HOSPITAL,
 WILHELM KLEIN-STRASSE 27,
 CH-4025 BASEL.
 E-MAIL GABRIELA.STOPPE@UNIBASEL.CH

received/eingegangen: 04.08.2004
 accepted/angenommen: 01.10.2004

Kasuistik / Case study

Drugs and falls in older persons: Potential for reversibility?

N. VAN DER VELDE, G. ZIERE, T. J.M. VAN DER CAMMEN

Section of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine
Erasmus MC and Harbour Hospital, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands

Summary

Background: Falls in old age are usually multifactorial in origin. An important cause of falling is the use of certain drugs. Although drugs that increase the risk of falling have been identified in meta-analyses, there are no exact percentages of drug-induced falls. We present five cases from our Falls Clinic, in whom falls stopped after a change in their drug regimen. The underlying mechanisms of the drug-induced falls are discussed for each case.

Cases: In three cases orthostasis was induced by furosemide, nitrazepam and valsartan, respectively. In one case orthostasis and vasovagal collapse were enhanced by betahistine and acetazolamide. In another case, the problem was blunted executive motor functions caused by the use of both zopiclon and alprazolam.

Conclusion: Effects and side effects of drugs change with ageing due to changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. This makes older persons more prone to adverse drug reactions (ADRs), including falls. Falls in older persons should prompt a drug evaluation, as they may be due to an ADR.

Key words

Risk of falling – drug-induced falls – adverse drug reactions

Zusammenfassung

Arzneimittel und Stürze bei Älteren: Sind potenzielle Folgen reversibel?

Hintergrund: Stürze im hohen Lebensalter sind gewöhnlich multifaktoriellen Ursprungs. Eine bedeutsame Ursache des Stürzens ist der Gebrauch von bestimmten Pharmaka. Obgleich Arzneistoffe, die das Sturzrisiko ansteigen lassen, in Metaanalysen identifiziert worden sind, gibt es bisher keine exakten prozentualen Angaben zu medikamenteninduzierten Stürzen. In der vorliegenden Arbeit werden fünf Fälle aus unserer Sturzklinik beschrieben, bei denen es nach einer Änderung des medikamentösen Regimens zu keinem weiteren Sturzereignis gekommen ist. Die zu Grunde liegenden Mechanismen der pharmakabedingten Stürze werden für jeden Fall diskutiert.

Kasuistik: In drei Fällen waren die Stürze orthostatisch bedingt, hervorgerufen durch Furosemid, Nitrazepam bzw. Valsartan. In einem Fall wurden orthostatische Dysregulation und vasovagaler Kollaps durch Betahistin und Acetazolamid verstärkt. In einem weiteren Fall lag das Problem in einer abgeschwächten ausführenden motorischen Funktion, verursacht durch die gleichzeitige Gabe von Zopiclon und Alprazolam.

Schlussfolgerung: Wirkungen und Nebenwirkungen von Pharmaka ändern sich mit dem Alter auf Grund von Veränderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Dies macht ältere Personen anfälliger für Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich Stürzen. Stürze bei älteren Personen sollten unverzüglich zu einer Überprüfung der verordneten Arzneimittel hinsichtlich ihrer möglichen Nebenwirkungen führen.

Schlüsselwörter

Sturzrisiko – medikamenteninduzierte Stürze – Arzneimittelnebenwirkungen

INTRODUCTION

Falls are a major health risk for older persons and are associated with abundant morbidity and mortality [30, 37]. Twenty-five to forty percent of community-dwelling older persons experience a fall at least once a year [15, 35, 38, 39]. For older persons living in residential or nursing homes this percentage goes up to 70 % [7, 8, 36].

Falls often lead to decreased functioning and nursing home admissions [31]. Ten to twenty-five percent of falls within institutions result in a fracture or laceration or the need for hospital care. About 5 % of older persons experiencing a fall need hospital admission. Recurrent falls are the main reason for admission to a nursing home in 40 % of all nursing home admissions [5].

Assessment of falls and fall risk is a complex matter. Often there are multiple causes for falls in a given patient. Thus, in the assessment, many risk factors for falls are to be considered. In this article we discuss fall risk-increasing drugs as a specific risk factor.

FALL RISK INCREASING DRUGS

For all settings (community, long-term care, hospital, rehabilitation), there is a consistent association between the use of psychotropic drugs and falls in older persons [2, 13, 21]. Psychotropic drugs known for their increased fall risk are: neuroleptics, sedatives/hypnotics, and antidepressants. For antidepressants there is increasing evidence that both tricyclic antidepressants (TCAs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are associated with increased fall risk [34]. For benzodiazepines, both long-acting and short-acting compounds have been associated with increased fall risk [27]. A meta-analysis by *Leipzig* et al. in 1999 also showed an increased fall risk for cardiovascular drugs such as diuretics, nitrates, type IA anti-arrhythmics, digoxin and for polypharmacy, defined as the use of three or more prescribed medications [22]. Although these associations have been found, exact percentages of drug-induced falls in older persons are lacking.

CHANGES IN DRUG CLEARANCE WITH AGEING

In older patients, adverse drug reactions (ADRs) can occur without any recent changes in the drug regimen [24, 25]. This is usually caused by changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics with ageing [11, 40]. With regard to pharmacokinetic changes, a decline in liver volume and blood flow, and a reduction of in vitro and in vivo metabolic capacity in older persons have been demonstrated. This is the physiological basis of reduced hepatic drug clearance in this age group, giving rise to a lower first pass effect, and slower biotransformation [42]. Changes in body composition with age result in a higher percentage of fat and a lower percentage of body water, and muscle mass.

Therefore, the clearance half-life of lipophilic drugs is increased, and a lower loading dose of hydrophilic drugs is needed. Since renal clearance is often diminished in older persons, renal elimination is slower [19]. Due to the reduction in muscle mass with ageing, the serum-creatinine level is also decreased. Hence, in older persons a normal serum-creatinine level should not be interpreted as an indicator of normal renal function. The use of certain formulas, such as the "Cockcroft and Gault Formula" or the "Siersbaeck Nielson Nomogram" is recommended [16]. Pharmacodynamic changes with ageing are due to target organ changes, which can be due to illness, diminished spare capacity of target organs, or a change in receptor function of the target organ. These changes result in a higher sensitivity of the target organ at a given drug plasma level. This is clinically relevant, especially for drugs acting on the central nervous system [18].

FALLS AS AN ADVERSE DRUG REACTION

Adverse outcomes from medications are an important cause of morbidity and mortality in older persons. Impaired cognition, impaired self-care and falls have been cited as important ADRs in older persons [12]. In a study on the contribution of ADRs to hospital admissions of older patients, *Mannesse* et al. found that a fall in the week before admission was a risk indicator for a severe ADR [24]. The true prevalence of falls due to ADRs in later life may be underestimated because a fall is not officially recognised as an ADR by official standards, such as the British National Formulary, and therefore may not be recognised as the expression of an ADR or drug interaction.

CASE SERIES

We present five patients referred to our Falls Clinic, in whom we analysed the possible attribution of medication to fall risk. We were able to stop falls by stopping drugs in these patients, as will be explained below.

Case 1

An 81-year-old woman complained of monthly falls occurring when walking over the past 12 months. Her medical history revealed recurrent depressions, cataract surgery in both eyes, and a hiatus hernia. She was on regular pantoprazole 40 mg once daily, paroxetine 20 mg once daily, and furosemide 40 mg once daily. The latter had been started five years ago for the treatment of ankle oedema. On physical examination her blood pressure supine was 124/58 mmHg, with a regular pulse of 59 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two, and three minutes of standing, was 102/53 mmHg, with a pulse of 61 per minute, with dizziness on standing. Further physical examination, including neurological examination, revealed

no abnormalities. Laboratory values for serum creatinine and urea were 73 $\mu\text{mol/l}$ and 6.8 mmol/l respectively, electrolytes were within normal range. According to the Cockcroft and Gault Formula, renal clearance was estimated at 72 ml/min . The electrocardiogram showed sinus rhythm, 78 beats per minute, normal heart axis and non-specific T top abnormalities.

The most probable diagnosis was systolic orthostatic hypotension induced by furosemide and/or paroxetine. Because of her history of recurrent depressions we were reluctant to stop paroxetine. Therefore, our first step was to stop furosemide and advise below-knee elastic stockings. Follow-up up to nine months revealed that after the cessation of furosemide, falling ceased. Her orthostasis, retested at three months, had disappeared. Blood pressure supine was 145/72 mmHg , with a regular pulse of 78 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two and three minutes of standing was 139/69 mmHg , with a pulse of 76 per minute and no symptoms of dizziness, confirming the diagnosis.

Case 2

A 64-year-old man complained of dizzy spells on standing up and bending over, and the inability to stand for longer periods without experiencing a fall or syncope. These symptoms had started approximately three years earlier, and had been previously diagnosed and treated unsuccessfully as Menière's disease by a specialist elsewhere. His medical history revealed hypothyroidism. His regular medication consisted of acetazolamide 250 mg once daily, betahistine 16 mg three times daily and levothyroxine 0.025 mg twice daily. Physical examination showed systolic orthostatic hypotension. Blood pressure supine was 129/65 mmHg , with a regular pulse of 53 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two, and three minutes of standing was 108/63 mmHg , with a regular pulse of 54 per minute. On tilt-table testing he had a vasovagal collapse after twelve minutes of standing, blood pressure 77/56 mmHg , regular pulse 49 per minute. At that moment he recognised the symptoms as one of his "Menière" attacks. Further physical examination was unremarkable. Laboratory values for serum-creatinine level were 80 $\mu\text{mol/l}$, urea 5.7 mmol/l , electrolytes and thyroid stimulating hormone were within normal range. Renal clearance according to the Cockcroft and Gault formula was estimated at 85 ml/min . Electrocardiogram was normal, showing a sinus rhythm of 61 beats per minute and a normal heart axis. Betahistine and acetazolamide were stopped. Follow-up up to six months revealed that his symptoms were markedly reduced after this change of medication regimen, and no falls had occurred. Occasional spells of dizziness persisted, but because they were less severe, this gave him the possibility

to react to them appropriately (muscle tensing/sitting down). On retesting at three months no orthostatic hypotension was found. Blood pressure supine was 153/89 mmHg , with a regular pulse 64 of per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two and three minutes of standing was 152/90 mmHg , with a pulse of 65 per minute. Neither did a vasovagal collapse nor onset of symptoms occur on re-challenging during tilt-table testing.

Case 3

A 78-year-old woman complained of an increasing occurrence of falls, with approximately a monthly frequency, over the past few years. She did not experience any warning symptoms, never lost consciousness, nor did she fall at specific moments (for example on standing up or after meals). Her medical history revealed osteoporosis and five fractures, all due to falling. Her regular medication consisted of alendronate 70 mg once weekly, calcium carbonate 1000 mg once daily, colecalciferol 400 IE once daily and nitrazepam 5 mg once daily ante nocte. On physical examination she had systolic orthostatic hypotension. Blood pressure supine was 139/66 mmHg , with a regular pulse of 73 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two and three minutes of standing was 119/62 mmHg , pulse 72 per minute. Apart from peripheral neuropathy of the legs, further physical examination, including neurological examination, was unremarkable. Laboratory values for serum-creatinine level were 55 $\mu\text{mol/l}$, urea 5.3 mmol/l , electrolytes were within normal range. Creatinine clearance according to the Cockcroft and Gault formula was estimated at 83 ml/min . The electrocardiogram was normal, showing a sinus rhythm of 62 beats per minute and a normal heart axis. It was thought that the orthostasis might be caused by nitrazepam, which was therefore stopped. Another cause for falling was thought to be her peripheral polyneuropathy. Follow-up up to ten months showed that one more fall had occurred in the second month of follow-up, but none thereafter. On retesting at three months no orthostatic hypotension was found.

Case 4.

A 79-year-old woman complained of monthly falls and unsteady gait for approximately one year. Her medical history revealed atrial fibrillation, hypertension, and multiple pulmonary embolisms preceded by a deep venous thrombosis 10 years previously. She used acenocoumarol and valsartan 80 mg once daily. On physical examination her blood pressure supine was 180/80 mmHg with an irregular pulse of 75 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two, and three minutes of standing was 159/75 mmHg with a pulse of 74 per minute. Further physical examination, including neurological examination, showed no

abnormalities. Mobility testing showed the following results: 10-Meter Walking Test duration of 15 seconds, a Timed Up and Go Test duration of 12 seconds, and a Functional Reach Test of 16 cm. Laboratory testing showed a serum-creatinine level of 121 $\mu\text{mol/l}$, urea 9.6 mmol/l, and normal electrolytes. Creatinine clearance according to the Cockcroft and Gault formula was estimated at 41 ml/min. The electrocardiogram showed atrial fibrillation, 86 beats per minute and atypical T-wave changes. Because of the orthostatic hypotension, valsartan was stopped, with frequent check-ups because of her pre-existent hypertension.

Frequent follow-up during four months showed that falls had ceased, although walking remained somewhat unsteady. There was a slight improvement of her functional tests: 10-Meter Walking Test duration of 12 seconds, a Timed Up and Go Test duration of 14 seconds and a Functional Reach Test of 20 cm. She was also retested for orthostatic hypotension, which was negative. Her hypertension was rechecked and remained stable at 180/80 mmHg (the same value as with valsartan usage). The patient decided, after consultation, not to try another antihypertensive drug.

Case 5

A 79-year-old woman complained of monthly falls starting three months earlier; there were never any preliminary symptoms, nor did she lose consciousness. Falling did not occur on specific occasions (for example on standing up, after a meal, micturition). Her medical history revealed polymyalgia, for which she used prednisolone up till three years ago, neurogenic claudication for which she had had decompression surgery one year ago. Her regular medication consisted of zopiclon 7.5 mg once daily ante nocte, alprazolam 0.25 mg once daily ante nocte, furosemide 40 mg once daily and hydromellose eye drops twice daily. On physical examination blood pressure supine was 138/70 mmHg with a regular pulse of 70 per minute. Lowest blood pressure after a half, one, two, and three minutes of standing was 136/68 mmHg with a pulse of 69 per minute. Cardiac examination revealed a systolic murmur, consistent with an aortic valve stenosis. Further physical examination, including neurological examination, was unremarkable. Mobility testing showed the following results: 10-Meter Walking Test duration of 18 seconds, a Timed Up and Go Test duration of 30 seconds and a Functional Reach Test of 13 cm. Laboratory testing showed a serum-creatinine level of 81 $\mu\text{mol/l}$, urea 6.0 mmol/l and normal electrolytes. Creatinine clearance according to the Cockcroft and Gault formula was estimated at 60 ml/min. The electrocardiogram was normal, showing a sinus rhythm, 62 beats per minute. An echocardiogram showed a moderate

aortic valve stenosis with an aortic velocity of 3.08 m/s, no left ventricular hypertrophy.

The aortic valve stenosis was not thought to be severe enough to cause falling, nor was the medical history typical of recurrent syncope caused by aortic valve stenosis. It was thought that the use of the two benzodiazepines resulted in blunted executive motor functions and reduction in muscle strength, resulting in recurrent falls. Therefore zopiclon was stopped and alprazolam was decreased to three times weekly. Follow-up up to eight months showed no more falls and she was also retested: 10-Meter Walking Test improved to 11 seconds, Timed Up and Go Test improved to 15 seconds, and Functional Reach Test improved to 20 cm.

DISCUSSION

In these five patients we were able to prevent further falls and improve test results by modifying their drug regimen. We will now discuss the underlying mechanisms.

Case 1 had typical complaints of orthostatic hypotension, which we confirmed on testing. After cessation of furosemide, complaints and falls stopped and no orthostasis was found on retesting. Also, her blood pressure stayed within acceptable limits. Furosemide can cause orthostasis through relative dehydration; in vulnerable patients this can cause falling. Many older persons with hypostatic ankle oedema are prescribed diuretics instead of below-knee elastic stockings, even though the latter are more efficient for venous insufficiency and also have no side effects.

Case 2 had a long history of invalidating dizziness and falls, for which he had been unsuccessfully treated with betahistine and, experimentally, acetazolamide. On examination, he had systolic orthostatic hypotension and vasovagal collapse. Since acetazolamide has diuretic properties, it was thought that it possibly induced or increased the orthostatic hypotension and the vasovagal collapse. Betahistine has a histaminergic effect, which can cause vasodilatation (orthostasis, hypotension, collapse and tachycardia) when used in high doses. Therefore, both drugs were reduced and eventually withdrawn. This improved the patient's quality of life. And although he did still occasionally experience some dizziness on standing, no more falls occurred. This patient probably has some degree of primary autonomic failure, which makes him prone to orthostasis and vasovagal collapse. Instead of reducing his complaints, the drugs had aggravated them. Besides drug cessation we also gave the patient the standard advice on orthostasis and vasovagal collapse. This consisted of drinking abundantly (2 litres per day), using more salt, no use of alcohol, muscle tensing on standing, and standing up stepwise [10, 33, 41].

Case 3 also showed orthostatic hypotension, but the patient did not experience the typical symptoms, just the falls.

Nitrazepam was stopped in this patient because benzodiazepines are known to be able to cause falling. This can be initiated through three different mechanisms. One mechanism is the direct sedative effect on the executive motor functions through sedation; another mechanism is a direct effect on the skeletal muscles, inducing muscle weakness. The third mechanism is the induction of orthostatic hypotension [9]. The latter was thought to be the main cause of falling in this patient, which was supported by the disappearance of the orthostatic hypotension at re-testing.

Case 4 again showed orthostatic hypotension. This patient also had sustained hypertension despite the treatment with the ACE-inhibitor valsartan. Although ACE inhibitors, just like angiotensin II (AT1) antagonists, are thought to give rise to less orthostatic hypotension compared with other antihypertensive drugs, we wanted to evaluate stopping it, because the evidence is limited [17]. And indeed, the orthostatic hypotension had disappeared on retesting, as had the falls. The functional tests had also improved slightly.

In case 5 the causes for falling were mobility (balance) problems due to diminished concentration and prolonged reaction time caused by her use of two different benzodiazepines (zopiclon and alprazolam). This was recorded with three different tests, which have been previously shown to be predictive for falling, namely the 10-Meter Walking Test, the Timed Up and Go Test and the Functional Reach Test. These mobility tests are all easy to perform clinically, and no (expensive) devices are needed. This makes them attractive for clinical practice. They have been tested in epidemiological studies, and various researchers have tried to determine cut off points for increased fall risk: < 0.77 m/s for the 10-Meter Walking Test [23], 15 or 20 s for the Timed Up and Go Test [3, 28] and 25,5 cm for the Functional Reach Test [4]. But as far as we know, there are no data on whether and how big a change in these tests over time is concurrent with a diminished fall risk in patients who present with falls. At the moment we are conducting a prospective study in our Falls Clinic, in which we hope to find an answer to this question. In this particular patient, the improvement of the tests was clear, and we think they represent markedly improved functioning due to a decrease in benzodiazepine use. This assumption is backed up by the fact that the patient experienced no more falls.

CONCLUSION

In the fall risk assessment of older patients, there are many drugs to be considered as the possible cause or contributing factor. Well known are psychotropic and anxiolytic/hypnotic drugs, but anti-arrhythmic drugs such as beta-blockers, drugs with a negative inotropic action, antihypertensives [14], diuretics, digoxin, vasodilators [20],

hypoglycaemic agents [32], opiates, and anticholinergic drugs should be considered as well.

Doctors are often reluctant to stop long-term medication, especially with drugs like antihypertensives, where the long-term risk for cardiovascular events is an issue. On the contrary, a study on drug withdrawal in a Falls Clinic in 2001, showed that chronic cardiovascular medication can often be withdrawn safely. After stopping anti-arrhythmic drugs because of falls, renewal of these drugs was not necessary in 36 % of cases. For anti-anginal drugs, renewal was not necessary in 77 % of cases, and for antihypertensives no renewal was necessary in 69 % of cases. The mean follow-up in this series was 30 months [1].

Our case reports show that, in older patients with falls, an ADR should be considered as the possible cause of falling. If a suspected drug can be defined, it should be stopped or reduced. In the case of polypharmacy in a patient with falls, besides trying to identify a suspected drug, it is worth the effort to try and limit the number and dosage of prescribed drugs. Even if an underlying pathology is present, drug withdrawal may stop the symptoms.

In general, if a patient starts falling, it is wise to evaluate which drugs have been added to the drug regimen recently. However, since pharmacokinetic and pharmacodynamic properties change with age, drugs that have been used for many years should also be considered as potential culprits. As we have shown with these five cases, falls can be reversible after stopping drugs, despite abundant comorbidity.

References

1. Alsop K, Mac Mahon M: Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J*, 2001; 77: 403-405.
2. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention: Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2001; 49: 664-672.
3. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD: A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing*, 2001; 30: 47-52.
4. Behrman AL, Light KE, Flynn SM, Thigpen MT: Is the functional reach test useful for identifying falls risk among individuals with parkinson's disease? *Arch Phys Med Rehab*, 2002; 83: 538-542.
5. Bezon J, Echevarria KH, Smith GB: Nursing outcome indicator: preventing falls for elderly people. *Outcomes. Manag Nurs Pract*, 1999; 3: 112-116.
6. Brown AP: Reducing falls in the elderly people: a review of exercise interventions. *Physiother Theory Pract*, 1999; 15: 59-68.
7. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF, Jackson SL, Brown JS, Fitzgerald JL: Circumstances and consequences of falls experienced by a community population 70 years and over during a prospective study. *Age Ageing*, 1990; 19: 136-141.
8. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF: Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol*, 1989; 44: M112-M117.

9. Campbell AJ, Robertson AC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM: Psychotropic medication withdrawal at a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47: 850-853.
10. Carroll JF, Wood CE, Pollock ML, Graves JE, Convertino VA, Lowenthal DT: Hormonal responses in elders experiencing presyncopal symptoms during head-up tilt before and after exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995 Nov; 50(6): M324-9.
11. Daal OJ, Van Lieshout JJ: Elderly and drugs: dizziness and falls. *Gebu*, 2003; 37: 77-81.
12. Ebly EM, Hogan DB, Fung TS: Potential adverse outcomes of psychotropic and narcotic drug use in Canadian seniors. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50 (7): 857-863.
13. Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, et al: Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc*, 2002; 50: 1629-1637.
14. Fotherby MD, Potter JF: Orthostatic hypotension and antihypertensive therapy in the elderly. *Post Grad Med J*, 1994; 70: 878.
15. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P: Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol*, 1996; 143: 1129-1136.
16. Gral T, Young M: Measured versus estimated creatinine clearance in the elderly as an index of renal function. *J Am Geriatr Soc*, 1980; 28(11): 492-496.
17. Jansen PA, De Vries OO, De Rooy SE, Raymakers JA: Blood pressure reduction after the first dose of captopril and perindopril. *J Am Geriatr Soc*, 2001; 49(11): 1574-1575.
18. Jansen PAF: Clinically relevant drug interactions in the elderly. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003; 147(13): 595-599.
19. Jansen PAF: Pitfalls in drug use of elderly. *Gebu*, 2000; 34: 53-59.
20. Kaufmann H, Kaplan NM, Freeman R: Mechanisms and causes of orthostatic and postprandial hypotension. *Up to date*, 2003; 11:2
21. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systemic review and meta-analysis I: psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47: 30-39.
22. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systemic review and meta-analysis II: cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47: 40-50.
23. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivelä S: Predictors for recurrent falls among the home-dwelling elderly. *Scan J Prim Health Care*, 1995; 13: 294-299.
24. Mannesse CK, Derckx FMH, De Ridder MAJ, Man in't Veld AJ, Van der Cammen TJM: Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age and Ageing*, 2000; 29: 203-210.
25. Mannesse CK, Van der Cammen TJM: Adverse drug reactions in three older patients, even without changes in medication. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003; 147 (13): 585-587.
26. Nevitt MC (auth), Masdeu JC (ed), Sudarsky L (ed), Wolfson L (ed): Falls in the elderly: Risk factors and prevention. In: *Gait Disorders of Ageing: Falls and Therapeutic Strategies*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 13-36.
27. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, et al: Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study. *J Clin Epidemiol*, 2000; 53: 1222-1229.
28. Posadrio D, Richardson S: The Timed Up and Go: a test for basic functional mobility for frail elderly persons. *J A Geriatr Soc*, 1991; 39: 142-148.
29. Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KR, Schulman BL, Osterweil D, Fine G: Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 1628-1633.
30. Rubenstein LZ, Josephson KR, Robbins AS: Falls in the nursing home. *Ann Intern Med*, 1994; 121: 442-451.
31. Rubenstein LZ, Powers C: Falls and mobility problems: potential quality indicators and literature review. In: *the ACOVE project*. CA: RAND Corporation, Santa Monica, 1999: 1-40.
32. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE et al: Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. *Hypertension*, 1992; 19: 508.
33. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J: Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002 Apr 1;112 (5):355-60.
34. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA: Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Eng J Med*, 1998; 339 (13): 875-882.
35. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Eng J Med*, 1988; 319: 1701-1707.
36. Tinetti ME, Speechley M: Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med*, 1989; 320:1055-1059.
37. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R: Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*, 1986; 80: 429-434.
38. Tromp AM, Pluijm SM, Smit JH, Deeg DJ, Bouter JM, Lips P: Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*, 2001; 54: 837-844.
39. Tromp AM, Smith JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P: Predictors for falls and fractures in the longitudinal ageing study Amsterdam. *J Bone Min Res*, 1998; 13: 1932-1939.
40. Turnheim K: Geriatric pharmacology: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly, geriatric and nootropic drugs. *Wien Klin Wochenschr*, 1995; 107 (12): 349-356.
41. Van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W: Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet*, 1992 Apr 11;339 (8798): 897-898.
42. Zeeh J, Platt D: The ageing liver. *Gerontology*, 2002; 48: 121-127.

CORRESPONDENCE TO:

TISCHA J.M. VAN DER CAMMEN, MD, PhD
SECTION OF GERIATRIC MEDICINE, DEPARTMENT OF
INTERNAL MEDICINE
ERASMUS MC
ROOM D442
P.O. BOX 2040
NL-3000 CA ROTTERDAM
THE NETHERLANDS
E-MAIL: T.VANDERCAMMEN@ERASMUSMC.NL

received/ingegangen: 16.07.2004

accepted/angenommen: 01.10.2004

Pharmakotherapie / Pharmacotherapy

Safety of orthograde intestinal lavage with a balanced PEG-electrolyte solution (Golytely) as preparation for colonoscopy in elderly patients

K.J. GOERG¹, H.J. GRUSS²¹Abteilung Gastroenterologie am Zentrum für Innere Medizin, Kliniken St. Antonius, Wuppertal, Germany²Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Witten-Herdecke, Witten-Herdecke, Germany

Summary

Colonoscopies are being increasingly performed in elderly patients for a number of reasons, including gastrointestinal bleeding, suspicion of colonic cancer, tumour screening, abdominal pain of unknown origin, chronic diarrhoea. The recently introduced guideline recommending preventive colonoscopies starting at the age of 50 years has further significantly increased the number of elderly people undergoing elective colonoscopy. In these patients in particular, the colonoscopy not only needs to be well tolerated, but also preparation for the colonoscopy must not present significant clinical risks.

Of several different methods for cleansing the colon using orthograde lavage solutions, the balanced PEG-electrolyte solution based on e.g. the Golytely formulation is still the gold standard for the best possible efficacy without major risks to the patient. The outstanding safety required has been confirmed in several studies, including randomised prospective trials comparing several different bowel-cleansing solutions. The particular aspect concerning elderly patients with their possible inability to compensate correctly for water and electrolyte disturbances has not been studied in detail with regard to the use of orthograde gut cleansing solutions. Therefore, the present prospective investigation was performed in an elderly patient group by assessing serum electrolyte concentrations and hydration status before and after intestinal lavage.

In conclusion, the use of a standard PEG-electrolyte solution in a fragile geriatric patient population was also well tolerated and without clinically significant shifts of the serum electrolytes or water balance. Age per se should not exclude a geriatric patient from undergoing a colonoscopy.

Key words

Colonoscopy – gut lavage – Golytely – tumour screening – geriatric patient – drug safety

Zusammenfassung

Sicherheit von peroralen Darmspülungen zur Koloskopie-Vorbereitung mit einer balanzierten Elektrolyt-Lösung:

Koloskopien werden vermehrt auch bei hochbetagten Patienten durchgeführt. Die häufigsten Gründe hierfür sind gastrointestinale Blutungen, Verdacht auf oder Nachsorge von Kolon-/Rektumtumoren, im Rahmen von Tumorscreening Untersuchungen, abdominelle Beschwerden mit unklarer Ursache und chronische Durchfälle. Die kürzlich eingeführte Empfehlung zur Durchführung von präventiven Koloskopien für die Gesamtbevölkerung, beginnend mit dem 50. Lebensjahr, wird die Anzahl von Koloskopien bei einer geriatrischen Population stark erhöhen. Gerade bei dieser Gruppe muss die Koloskopie gut toleriert werden und die Darmvorbereitung ohne wesentliche klinische Risiken durchgeführt werden können.

Verschiedene Methoden der peroralen Darmspülung zur Vorbereitung für eine Koloskopie werden zur Zeit angewandt. Der Einsatz der balanzierten PEG3350 plus Elektrolytlösung ist weiterhin der Standard der Vorbereitung mit einem bestmöglichen Reinigungseffekt, aber ohne wesentliche Risiken für den Patienten. Die erforderliche Sicherheit in der Anwendung ist in zahlreichen Studien belegt worden, aber gerade auch in der täglichen

Praxis über nun drei Jahrzehnte. Die besondere Situation des älteren Patienten mit der möglichen Einschränkung einer Kompensation von Wasserhaushalt- und/oder Elektrolytverschiebungen wurde bisher nicht in allen Einzelfällen bezüglich des Einsatzes von orthograden Darmvorbereitungslösungen untersucht. Unsere prospektive Untersuchung an älteren Patienten im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes wurde durchgeführt, um mittels Messung der Serumelektrolytspiegel und hämatologischer Parameter die Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt vor und nach der Darmvorbereitung zu erfassen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einsatz von PEG3350 plus balanzierte Elektrolyte auf Basis der Golytely-Formulierung auch bei älteren Patienten mit einem grundsätzlich erhöhten Risikoprofil gut toleriert wird und sicher ist. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Serumelektrolyte bzw des Wasserhaushaltes durch die Darmvorbereitung festgestellt. Deshalb darf das Alter allein nicht dazu führen, dass geriatrische Patienten von Koloskopieuntersuchungen, z.B. im Rahmen von Tumorscreening-Programmen, ausgeschlossen werden.

Schlüsselworte

Koloskopie – Darmspülung – Goletely – Tumorscreening – geriatrische Patienten – Arzneimittelsicherheit

INTRODUCTION

Colonic disorders are of particular importance in elderly patients because of a marked age-associated increase in their prevalence, but also differences in their appearances and prognosis in comparison to a younger population. More than two thirds of colorectal cancers occur in the patient population of 65 years and older [4, 28]. Similarly, the prevalence of, for example, diverticular disease is present in at least 50 % of the population aged 70 years and above [4].

Adequate colon cleansing for diagnostic and therapeutic colonoscopies is extremely important, as safety and diagnostic accuracy depend on good gut preparation with full visibility of the complete colon mucosa [30, 31]. Furthermore, the introduction of diagnostic-related groups (DRGs) and severe financial constraints with pressure on increased cost savings and reduced resources, stress the need to avoid repeat colonoscopy due to poor gut cleansing.

Elderly patients may have more difficulties with adhering to colon cleansing instructions and dietary restrictions, which can be related to e.g. mental status, physical impairments and multimorbidity with polymedication [7]. A gut cleansing method prior to colonoscopy needs to be safe and allow rapid cleansing with no or only minimal patient discomfort. For years now, the use of polyethylene glycol plus balanced electrolytes lavage solutions (PEG-ELS) are regarded as the gold standard for gut cleansing prior to colonoscopy, double contrast barium enemas, and colon surgery, and meet many of the required needs [9, 30, 31].

Previous studies have shown that the age factor has no influence on the adequacy of gut preparation [7]. Similarly, patient acceptance and the occurrence of unwanted cli-

nical symptoms during gut preparation is not affected by age [7]. In view of the increased performance of colonoscopies in an elderly population, particularly for colon cancer screening, the prospective study was performed to confirm the safety of a PEG-ELS gut lavage solution in a geriatric patient population.

PATIENTS AND METHODS

Elderly patients were prospectively selected during daily routine on one ward at the Medical Clinic of the Kliniken St. Antonius in Wuppertal (FRG). All enrolled patients with the clinical indication for a colonoscopy gave their informed consent. Exclusion criteria were ileus, gastrointestinal obstruction or perforation, toxic megacolon or known hypersensitivity to polyethylene glycol, and contraindication for the performance of the colonoscopy, mainly severe myocardial and pulmonary insufficiency or life-limiting conditions.

34 multimorbid hospital patients (aged > 60 years) were documented. At the same time, 10 younger hospital patients (aged < 59 years) were randomly documented in parallel to be used as the control group.

Patients	> 60 years	< 60 years
Number	N = 34	N = 10
Sex (N/%)		
Male	14 / 41	6 / 60
Female	20 / 59	4 / 40
Age (years)		
Mean \pm SD	74.4 \pm 8.0	41.0 \pm 13.0
Range (min.-max.)	60 to 90	22 to 57

Table 1: Demographic data for investigated patients.

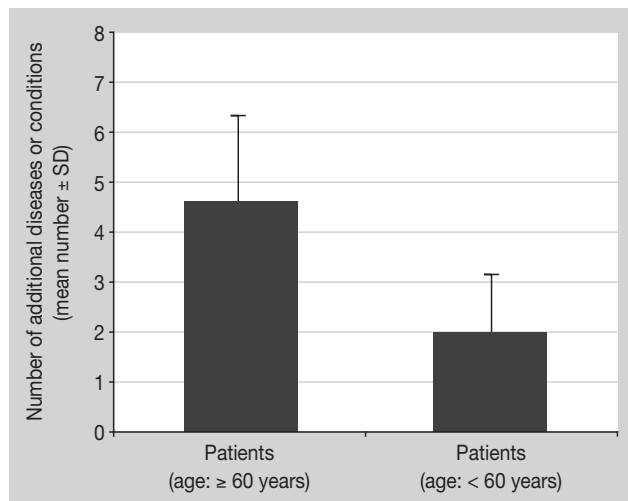


Fig. 1: Frequency of diseases or conditions diagnosed in the studied patient population (mean ± SD).

Preparation in both age groups was identical, and consisted of 4 litres of PEG-ELS/Golytely (Klean-Prep®, Norgine GmbH, Marburg). The Golytely formulation used contained the following ingredients per litre: 59 g PEG3350, 5.7 g sodium sulphate and electrolytes (1.5 g NaCl, 0.7 g KCl and 1.7 g NaHCO₃) plus vanilla flavour and sweetener. Two or 3 litres were drunk in the afternoon of the day before the colonoscopy as quickly as possible for the patient. The recommendation of 1 litre per hour was given. The remaining 1 or 2 litres were drunk in the morning prior to the colonoscopy. Moreover, the patients were advised to drink their usual fluid amount in the form of clear juices, tea or mineral water with the explanation that PEG-ELS would stay only in the gut lumen and would not contribute to the fluid balance of the body. In-

take was continued until the rectal effluent was clear. The patients had to adhere to a diet (no intake of solid food) during the intake of the gut lavage solution and until the end of the colonoscopy.

Before taking the PEG-ELS solution, the parameters age, sex, height, weight, other medical symptoms, prior illnesses, previous and actual medications, and current symptoms were recorded, and a physical examination was performed. In addition, blood samples were taken to determine the routine clinical chemistry and haematology parameters, particularly haemoglobin and haematocrit plus the serum electrolytes potassium, sodium and chloride.

After intestinal gut lavage, another blood sample was taken just before the start of the colonoscopy to repeat the serum electrolytes (sodium, potassium and chloride) plus haemoglobin and haematocrit.

Furthermore, patient acceptance was assessed by rating the taste (1 = excellent, 2 = good, 3 = okay, 4 = poor and 5 = unacceptable) of the PEG-ELS and the occurrence of unwanted side effects. In addition, the clinical endoscopist rated the technical details of the colonoscopy.

RESULTS

Patient characteristics

The elderly hospital patient group consisted of 34 patients (14 females and 20 males) with a mean age of 74.4 years (range: 60 to 90 years). These patients were frequently affected by a multimorbid disease status. The mean number of illnesses present at the time point of colonoscopy was 4.6 (*Fig. 1*). For example, 5 patients (15 %) presented with the diagnosis of compensated renal insufficiency (one patient with a creatinine level of 1.3; one with 1.4; two with 1.8, and one patient with 5.1 mg/dL). The younger control group consisted of 4 women and 6 men

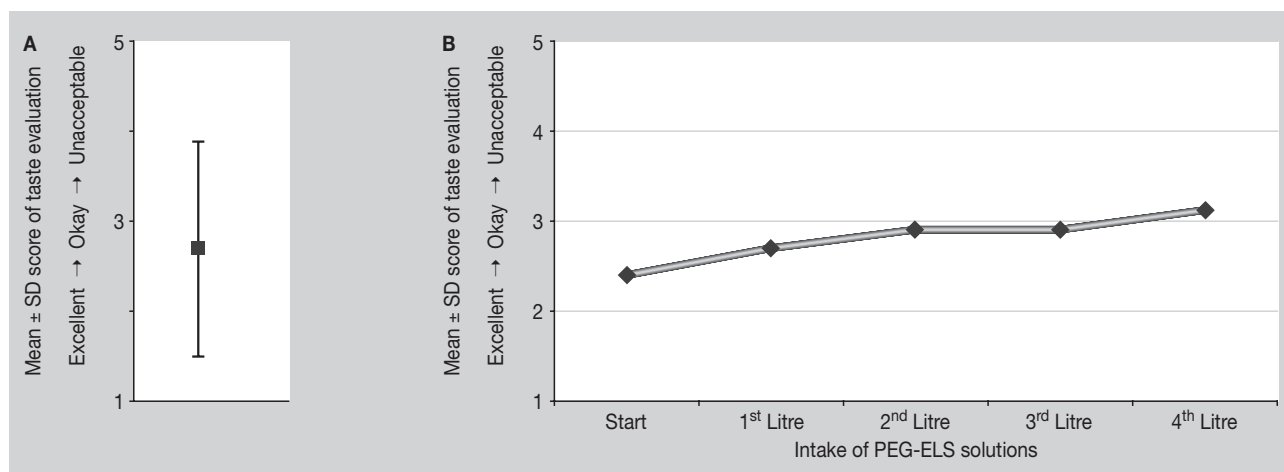


Fig. 2: Taste evaluation for the PEG-ELS gut lavage solution. A) Mean taste rating for complete gut lavage solution intake with PEG-ELS B) Taste evaluation at the start and after taking each litre of PEG-ELS solution.

with an age range of 22 to 57 years. The mean age was 41 years. The mean number of illnesses present was 2.0.

Anatomical endpoint of colonoscopy

The anatomical endpoint of the colonoscopy (aim: to assess the most proximal region of the colon or the terminal ileum) is regarded as a quality marker for colonoscopy, including the gut lavage solution. The caecum, or terminal ileum, was reached in 42 cases (95.4 %) of the patients. One case was terminated at the sigmoid due to the presence of a cancer (2.3 %). In one case no information about the anatomical endpoint of colonoscopy was documented. Overall, all the colonoscopies could be performed, and none was terminated early due to unsatisfactory gut cleansing. The cleansing efficacy of the used PEG-ELS solution was rated as good.

Taste rating during the intake of PEG-ELS

The overall mean taste rating after drinking all of the PEG-ELS solution was 2.7 ± 1.2 (rating scale: 1 = excellent to 5 = unacceptable), indicating an acceptable taste evaluation of the high volume of PEG-ELS intake, also by the more fragile geriatric patient population (*Fig. 2a*). As anticipated, the rating of the taste after each litre drunk indicated a trend to a lower rating over time, where the intake of the 4th litre was associated with the rating "okay" (*Fig. 2c*).

Effects of PEG-ELS on serum electrolyte levels

The mean values for serum levels of sodium, potassium and chloride were within the normal range for both groups (*Fig. 3*). The sodium serum concentration decreased by 3 mmol/L between before and after gut lavage. The mean value of 142 ± 5.5 mmol/L decreased to 139 ± 6.4 mmol/L. No sex difference was seen. Similarly, the mean chloride concentration decreased from 105 ± 6.8 to 101 ± 5.7 mmol/L, and the mean potassium concentration decreased from 4.3 ± 0.5 to 4.0 ± 0.7 mmol/L. These minimal alterations of mean electrolyte concentrations were statistically not significant and had no clinical consequences. Assessment of individual patient data showed a very low sodium concentration of 122 mmol/L, even before intestinal lavage, in a 69-year-old patient with liver cirrhosis, ascites, pleural effusion, leg oedema, and diuretic therapy with furosemide and xipamide. After intestinal lavage a sodium concentration of 120 mmol/L was measured, and in the following control a sodium concentration of 123 mmol/L. No changes in the normal creatinine values were observed. Noticeable decreases of 8, 9 and 10 mmol/L of sodium concentration were found after gut lavage in 4 patients, 3 of them with compensated renal insufficiency. None of these changes were of clinical relevance since the

sodium concentrations decreased within normal values (from high to low normal) and no clinical symptoms were detected. In one of those patients colonoscopy was repeated twice with the same brand of gut lavage preparation after the investigation revealed the presence of flat adenomas (data not shown). No clinical problems became apparent

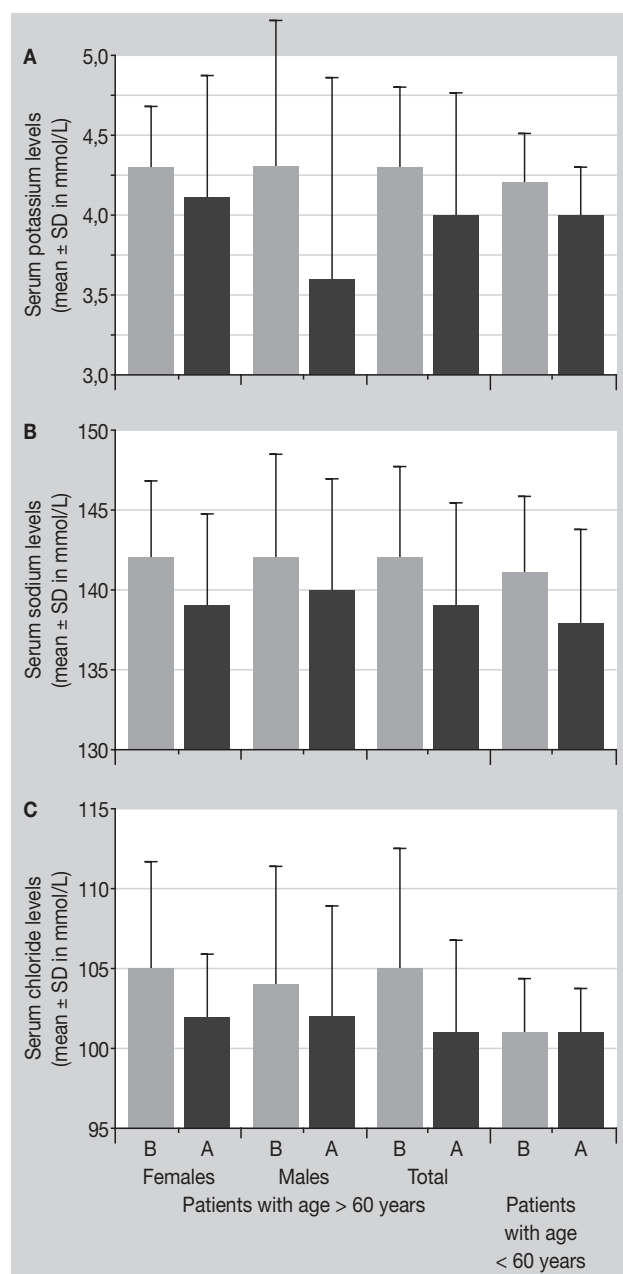


Fig. 3: Serum electrolyte concentrations before (B) and after (A) the intake of PEG-ELS for the geriatric patient group (age above 60 years and hospitalised) in comparison to a younger control group. A) potassium, B) sodium and C) chloride with mean \pm SD in mmol/L.

after these repeated bowel cleansing procedures. The reduced sodium concentration was only associated with a decrease in the haematocrit value by 3 % in one patient.

The control group with younger patients also showed no statistically significant changes in the serum electrolyte levels. As seen before in the elderly population, a small decrease in the mean sodium concentration from 141 ± 4.7 to 138 ± 5.9 mmol/L was observed. Similarly, the mean potassium concentration decreased from 4.2 ± 0.3 to 4.0 ± 0.3 mmol/L. Mean serum chloride remained unchanged at 101 ± 3.3 mmol/L before, and 101 ± 2.8 mmol/L after intestinal lavage.

Effects of PEG-ELS on haematology parameters

Changes in haematocrit indicate an early modification of the hydration status of the patient. Dehydration is often associated with an increased haematocrit. Therefore, serum haematocrit and haemoglobin values before the start of the

gut preparation were compared with those after the complete intake of the gut lavage solution (Fig. 4). In the elderly patient group the haematological parameters also showed no significant changes after intestinal lavage. Haemoglobin decreased minimally from 12.3 ± 2.0 to 11.7 ± 1.8 g/dL and mean haematocrit increased from 37 ± 6 to 38 ± 5.0 %. Only two patients showed significant changes in their haemoglobin levels with a decrease of 1.7 g/dL to 9.7 g/dL, and 3.0 g/dL to 8.0 g/dL respectively. Both cases were related to the presence of gastrointestinal bleeding. Similarly, the control group showed a minimal decrease in the haemoglobin value by 1.3 ± 0.03 g/dL and the haematocrit value by 1.9 ± 0.5 %. All the patients in the control group had haematology parameters within the normal range.

DISCUSSION

The isotonic PEG-electrolyte solution (PEG-ELS) has been developed as a solution for bowel cleansing with neutral behaviour in respect to the net intestinal water and electrolyte transfer, causing only balanced fluxes across the intestinal mucosa [6]. For two decades the high degree of safety has been confirmed in numerous clinical trials and in daily practice [11, 31]. Older and multimorbid patients are more prone to electrolyte and water balance alterations, particularly also related to a decreased thirst sensation and the presence of exsiccation. Moreover, these patients are less able to compensate for water and electrolyte disturbances, especially in the presence of pre-existing renal insufficiency. Although the PEG-ELS solution is the most widely used formulation for orthograde bowel cleansing, only one report of three cases of fatal dysnatraemia has been published to date [1]. The two patients who died had diabetes and terminal renal disease. After taking the PEG-solution two patients developed hyponatraemia with a clear decrease in the serum sodium concentration. The other patient developed hypernatraemia with an increase of 22 mmol/L of the pre-existing normal sodium concentration. The onset of dysnatraemia was not directly linked to the ingestion of the isotonic PEG-solution, but indirectly associated with an abnormal thirst sensation, vomiting, and diarrhoea leading to continued water intake [13, 25]. This explains the cases of hyponatraemia, but not hypernatraemia in the third patient. This patient with hypernatraemia did not drink any additional water but developed vomiting and watery diarrhoea. The most likely explanation is incorrect dilution of the PEG and electrolyte-containing powder and the oral intake as a hypertonic solution caused osmotic diarrhoea and vomiting. All three cases represented high-risk patients who required continuous close monitoring of the fluid balance, biochemical parameters and acid-base balance to ensure proper medical care. It is inter-

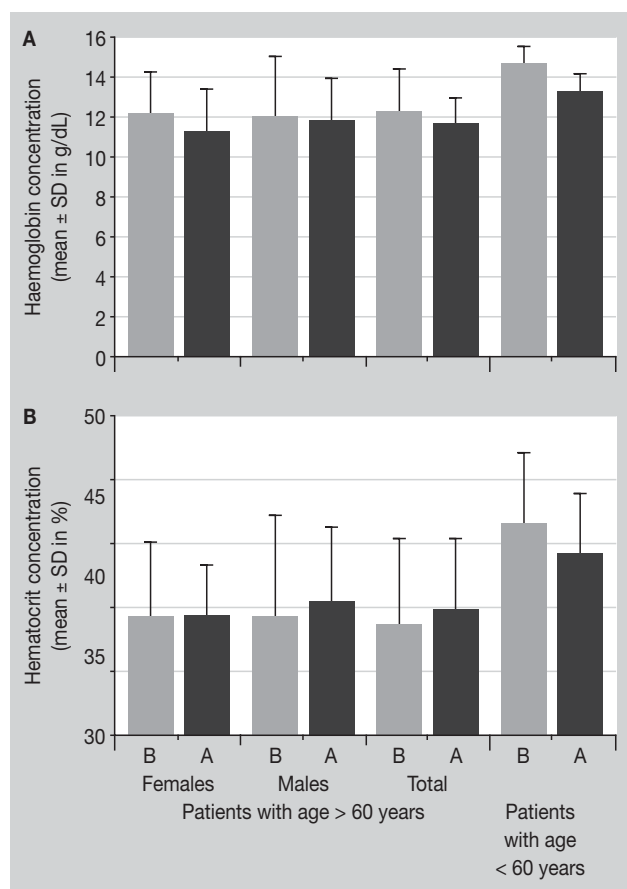


Fig. 4: Haematology parameters before (B) and after (A) the intake of PEG-ELS in the geriatric patient group (age above 60 years and hospitalised) in comparison to a younger control group. Mean \pm SD for A) haemoglobin in g/dL and B) haematocrit in %.

esting to note that the colonoscopy procedure itself has recently been linked to the onset of electrolyte abnormalities in a few patients [5]. Two explanations seem possible, with either increased intraluminal pressure causing the net absorption of fluid and electrolytes, or the induction of net secretion of intestinal fluid either by inhibition of the absorptive flux or stimulation of the secretory flux. Furthermore, chronic illnesses on their own can cause hypovolaemia or shifts in the sodium content between the extracellular and intracellular compartments, explaining the diverse observations in some patients.

No clinically relevant problems were observed during or after intestinal lavage using PEG-ELS in a fragile, elderly hospital patient population in our investigation. This is also documented by the absence of serious side effects related to the intake of PEG-ELS for gut preparation. There was only a slight, non-significant decrease in serum electrolyte concentrations without any change in blood volume. It is noticeable that 3 patients with the documented presence of compensated renal insufficiency showed a decrease in sodium concentration in consequence of drinking additional water. No clinical problems became apparent, possibly also due to the split intake of PEG-ELS. Furthermore, the instruction to drink the usual amount of daily clear liquid during the gut preparation period might have a direct effect on the measured serum sodium levels based on the maintained or improved hydration status. The performance of the gut preparation and colonoscopy still might require hospitalisation for a carefully selected, highly vulnerable risk patient group to minimise uncontrolled electrolyte abnormalities. The effective and safe use of PEG-ELS solutions for the fragile, multimorbid geriatric patient was confirmed in our study population.

Sodium phosphate-containing gut lavage solutions have been promoted as a regimen that is easier to use and a preferred method of preparation for colonoscopy, including the elderly [15]. The drawback is the frequently observed electrolyte abnormalities, which can become clinically relevant and have been associated with a mortality rate [3]. The adverse effects of taking sodium phosphate solutions consistently include transient increases in serum phosphate and sodium levels, but also transient decreases in serum calcium levels [8, 10, 12, 21, 24, 27, 29]. Other, often noted, significant changes are seen for serum potassium, chloride, bicarbonate, magnesium, albumin, and serum osmolarity after the use of sodium phosphate gut lavage solutions [2,8,14]. In particular, the frequency and severity of changes in serum potassium levels (hypokalaemia) are linked to inadequate renal potassium conservation during an increased intestinal potassium loss, which is more prevalent in the fragile geriatric patient population [14, 22, 26].

The transient increase in plasma phosphate levels in a well-hydrated adult patient with normal renal function should not normally cause a clinically relevant hyperphosphataemic acidosis after use for a gut lavage preparation. In contrast, elderly patients are at increased risk of phosphate related intoxication, which is often related to factors such as altered gut motility, constipation, the use of medications that decrease gut motility and diuretics, systemic and gastrointestinal diseases, dehydration and the metabolic status [12, 17]. Furthermore, there is an age-related decline in renal function, which is frequently overseen because the plasma creatinine level remains within the normal range despite a 50 % or more decrease in the glomerular filtration rate compared to young patients [12, 19]. A marked metabolic acidosis with a sharp increase in the anion gap has been reported after the use of sodium phosphate [17, 29]. In a recent study, the high frequency of serious electrolyte abnormalities in an elderly population after using sodium phosphate for gut preparation has been confirmed [2]. Therefore, electrolyte monitoring is mandatory before and after the use of sodium phosphate-containing gut lavage preparations in normal elderly subjects. The pre-existence of either cardiovascular, hepatic and/or renal conditions or cognitive impairments prohibit the use of sodium phosphate-containing gut lavage solutions [8]. The alternative is the use of iso-osmotic PEG-ELS gut lavage solutions to ensure minimal adverse effects of colon cleansing on the vulnerable geriatric patient.

Recent data have further confirmed that the prevalence of advanced colonic neoplasm continues to increase with progressing age, and that asymptomatic geriatric subjects undergoing screening colonoscopy have a higher risk for the presence of neoplasms than patients with clinical symptoms [28]. Tumour screening programmes using colonoscopy have been established as a reliable approach to enhance life expectancy by detecting colon cancer at early stages [16, 20]. Age alone does not justify stopping screening colonoscopies in the elderly [18, 23].

In conclusion, the use of the highly hyperosmotic sodium phosphate-containing solutions should be avoided in all high risk patient groups, but also all elderly patients (age above 60 years) in view of an unpredictable risk due to often clinically masked renal and/or cardiovascular insufficiencies, which might become clinically relevant during the gut lavage solution intake. Gut preparation with PEG-ELS solutions is the standard approach to ensure proper colon cleansing without significant clinical symptoms including the more vulnerable, multimorbid elderly and/or debilitated patient population. Our study has confirmed that gut preparation with a PEG-ELS regimen allows reliable, effective and safe colonoscopy, also in the more fragile, geriatric patient population, and should further allow a ratio-

nal increase in useful colonoscopies for colon tumour screening in the aged population.

References

1. Ayus JC, Levine R, Arief AI: Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy. *BMJ* 2003; 326: 382-384.
2. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafter U, Chagnac A: Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 803-808.
3. Chan A, Depew W, Vanner S: Use of oral sodium phosphate colonic lavage solution by Canadian colonoscopists: pitfalls and complications. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 334-338.
4. Cheskin LJ, Schuster MM. Colonic disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG (eds). *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Co., New York, NY, 1999; 881-888.
5. Cohen CD, Keuneke C, Schiemann U, Schroppel B, Siegert S, Rascher W, Gross M, Schlondorff D: Hyponatraemia as a complication of colonoscopy. *Lancet* 2001; 357: 282-283.
6. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS: Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterol* 1980; 78: 991-995.
7. DiPalma JA, Brady CE, Pierson WP: Colon cleansing: acceptance by older patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 652-655.
8. DiPalma JA, Buckley SE, Warner BA, Culpepper RM: Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 749-753.
9. Ell C, Fischbach W, Keller R, Dehe M, Mayer G, Schneider B, Albrecht U, Schuette W: A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 300-304.
10. Fine A, Patterson J: Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 103-105.
11. Goerg KJ, Prohm P: Orthograde Darmlavage: Sicherheitsprofil von phosphat-haltigen Darmspüllösungen im Vergleich zu PEG/Elektrolytlösungen. *Leber Magen Darm* 1999; 29: 266-269.
12. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S: Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 68-72.
13. Heymann TD: Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy: additional cost for colonoscopy providers may be unnecessary. *BMJ* 2003; 326: 1147.
14. Hill AG, Teo W, Still A, Parry BR, Plank LD, Hill GL: Cellular potassium depletion predisposes to hypokalaemia after oral sodium phosphate. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 856-858.
15. Hsu CW, Imperiale TF: Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 276-282.
16. Inadomi JM, Sonnenberg A: The impact of colorectal cancer screening on life expectancy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 517-523.
17. Kirschbaum B: The acidosis of exogenous phosphate intoxication. *Arch Intern med* 1998; 158: 405-408.
18. Lieberman D: Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterol* 1995; 109: 1781-1790.
19. Lieberman DA, Ghormley J, Flora K: Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 524-528.
20. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-168.
21. Ma KK, Ng CS, Mui LM, Chan KC, Ng EK, Chung SC: Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following sodium phosphate bowel preparation: a forgotten menace. *Endoscopy* 2003; 35: 717.
22. Marin Gabriel JC, Rodriguez Munoz S, de la Cruz Bertolo J, Carretero Gomez JF, Munoz Yague MT, Manzano Alonso ML, Carrero Macian R, Perez Carreras M, Sanchez-Pobre Bejarano P, Solis Herruzo JA: Electrolytic disturbances and colonoscopy: bowel lavage solutions, age and procedure. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 863-875.
23. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R: Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1800-1811.
24. Orias M, Mahnensmith RL, Perazella MA: Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen. *Am J Nephrol* 1999; 19: 60-63.
25. Saunders BP, Williams CB: Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy: lesson was unnecessarily alarmist. *BMJ* 2003; 326: 1146-1147.
26. Seinela I, Pehkonen E, Laasanen T, Ahvenainen J: Bowel preparation for colonoscopy in very old patients: a randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate and polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 216-220.
27. Shaoul R, Wolff R, Seligmann H, Tal Y, Jaffe M: Symptoms of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hypomagnesemia in an adolescent after oral administration of sodium phosphate in preparation for a colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 650-652.
28. Stevens T, Burke CA: Colonoscopy screening in the elderly: When to stop? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1881-1885.
29. Tan HL, Liew QY, Loo S, Hawkins R: Severe hyperphosphatemia and associated electrolyte and metabolic derangement following the administration of sodium phosphate for bowel preparation. *Anaesthesia* 2002; 57: 478-483.
30. Toledo TK, DiPalma JA: Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 605-611.
31. Wanitschke R: Sicherheitsaspekte der Darmreinigung vor Koloskopien und chirurgischen Eingriffen am Dickdarm. *Coloproctology* 1999; 21: 178-181.

CORRESPONDENCE TO:

PRIV. DOZ. DR. MED. K.-J. GOERG,
ABTEILUNG GASTROENTEROLOGIE
AM ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN,
KLINIKEN ST. ANTONIUS,
CARNAPERSTRASSE 52,
42283 WUPPERTAL
GERMANY
E-MAIL: GOERG@ANTONIUS.DE

received/eingegangen: 17.05.2004

accepted/angenommen: 15.10.2004

Pharmakotherapie / Pharmacotherapy

4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und therapeutischer Einsatz

H. J. KOCH

Bezirksklinikum Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, Germany

Zusammenfassung

3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP) und 4-Aminopyridin (4-AP) sind reversible Kaliumkanalblocker, die in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zugelassen sind. 3,4-DAP hat sich zur Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms bewährt. Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose erwies sich 4-AP besonders in Bezug auf das Fatigue-Syndrom nach individueller Verordnung als hilfreich. Weitere Indikationen, die klinisch geprüft werden, sind Verletzungen des Rückenmarks und die Behandlung von Augenmotilitätsstörungen.

Schlüsselworte

3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP) – 4-Aminopyridin (4-AP) – reversibler Kaliumkanalblocker – Lambert-Eaton-Syndrom – Multiple Sklerose – Fatigue-Syndrom – Rückenmarksverletzungen – Augenmotilitätsstörungen

Summary

4-Aminopyridine and 3,4-diaminopyridine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use:

3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) and 4-aminopyridine (4-AP) are reversible potassium-channel blockers, which are not approved in Germany as complete medications. 3,4-DAP has been shown to be effective in the treatment of patients with Lambert-Eaton syndrome. 4-AP has also been found useful in treating individual patients with multiple sclerosis, especially with regard to the fatigue syndrome. Other indications, which are being investigated, are spinal cord injuries and disorders of eye movement.

Key words

3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) – 4-aminopyridine (4-AP) – potassium-channel blocker, reversible – Lambert-Eaton syndrome – multiple sclerosis – fatigue syndrome – spinal cord injury – eye movement disorders

Pyridinverbindungen wie das 2-Aminopyridin, 3-Aminopyridin, 4-Aminopyridin, das 2,3-Diaminopyridin, das 2,6-Diaminopyridin oder 3,4-Diaminopyridin wirken in unterschiedlicher Stärke als Kaliumkanalblocker [12]. 4-Aminopyridin fand vor allem als Vogelmittel in der Landwirtschaft Verwendung [24]. In der Lebensmitteltoxikologie spielen Pyridinverbindungen bei starkem Erhitzen (Maillard-Reaktionen) eine Rolle [16]. Die aus medizinischer Sicht wichtigsten Verbindungen 3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP) und 4-Aminopyridin (4-AP), sind in Deutschland als

Fertigarzneimittel nicht zugelassen und können aber bei individuellen Heilversuchen nach ausführlicher Aufklärung rezeptiert werden [28]. 3,4-Diaminopyridin-Phosphat erhielt 2002 für die Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) den Orphan-Drug-Status. In der nachfolgenden Übersicht werden die pharmakologischen Eigenschaften und mögliche klinische Anwendungen der therapeutisch verwendeten Aminopyridine 3,4-DAP und 4-AP dargestellt.

TOXIKOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

3,4-DAP ist schlecht in Äther löslich und hat einen Schmelzpunkt von 219 °C. Die LD50 von 3,4-DAP (iv, Maus) liegt bei 13 mg/kg [13]. 4-AP ist ein weißes kristallines, in Wasser und Äther lösliches Pulver mit einem Schmelzpunkt von 158 °C. Toxikologisch wird 4-Aminopyridin der Giftklasse giftig bis sehr giftig (orale LD50 < 25 mg/kg, Ratte) mit einer oralen LD50 20–39 mg/kg bei Ratte und 3,7 mg/kg beim Hund zugeordnet. Vögel reagieren empfindlicher, was den Einsatz der Substanz als Vogelmittel erklärt [24]. 4-AP wird gut über die Haut resorbiert.

3,4-Diaminopyridin und 4-Aminopyridin verbessern dosisabhängig durch Blockade von Kaliumkanälen die Freisetzung von Acetylcholin und anderer Neurotransmitter an der Synapse [12]. Aminopyridine, 3,4-DAP stärker als 4-AP, blockieren reversibel die spannungsabhängige Kaliumleitfähigkeit über eine Interaktion mit der Alpha-Untereinheit des Kanalproteins. Die Kaliumkanäle sind für das Aktionspotential wichtig, um die Zelle wieder in den Grundzustand zurückzusetzen, so dass das Neuron erneut depolarisieren kann [31, 34]. Als Kaliumkanalblocker, die zu einer höheren Kalziumeinstrom pro Aktionspotential führen, werden sie häufig in der experimentellen Physiologie eingesetzt [14, 18]. Während 3,4-DAP in einer Dosierung von 25–60 mg/Tag bei MS-Patienten klinisch wirksam ist, fanden *Sheean* et al. [43] in dieser Dosierung keine direkte Wirkung der Substanz auf die motorische Leitungszeit nach magnetischer Stimulation. *Barnes* et al. [3] untersuchten die Wirkung von 3,4-DAP im Wasserlabyrinth bei Ratten. Sie fanden eine Verbesserung der Leistung des Kurzzeitgedächtnisses. Akute Gaben von 4-AP oder 3,4-DAP erhöhen den Blutdruck, das kardiale Schlagvolumen und den peripheren Gefäßwiderstand [4].

PHARMAKOKINETISCHE DATEN

Nach intravenöser Injektion wurde beim Kaninchen für das 4-AP eine bi-exponentielle Elimination beobachtet [15]. Die Halbwertszeit der Verteilungsphase betrug 0,37 Minuten, die terminale Halbwertszeit 109 Minuten, das Verteilungsvolumen im Steady-State 1036 ml/kg. Orale Formulierungen werden beim Patienten schnell resorbiert (t_{\max} circa 1 Stunde) und mit einer HWZ von 3–4 Stunden ausgeschieden. Durch Gabe einer Retardformulierung von 4-AP (Fampridine SRR) lässt sich die HWZ verlängern. Konzentrationspeaks werden bei einer t_{\max} von 3–4 Stunden vermieden und eine 2-malige Einnahme pro Tag reicht aus [26, 42]. Nach Einnahme der unretardierten Form misst man nach 125 Minuten maximale Spiegel [1]. Nach intravenöser und oralen Applikation finden sich etwa 90,6 % bzw. 88,5 % von 4-AP im Urin wieder [24]. 4-AP passiert nach intravenöser Gabe die Hirnschranke besser als

3,4-DAP (Serum-Liquorquotient nach oraler Gabe etwa 90/10), was umgekehrt die geringere zentralnervöse Toxizität von DAP erklärt [9, 29]. Nach intrathekaler Injektion von 4-AP (5 µg/h über 5 Stunden) wurden nach 4 bzw. 5 Stunden Liquorkonzentrationen von 163 und 123 ng/ml (4-AP) ohne relevante systemische Nebenwirkungen gemessen [25]. *Bever* et al. [8] zeigten, dass die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit dem Serumplasmaspiegel korreliert; bei Konzentrationen über 104 ng/ml (4-AP) muss vermehrt mit Nebenwirkungen wie epileptischen Anfällen und Verwirrheitszuständen gerechnet werden. Da sich andererseits Konzentrationen über 30 ng/ml (4-AP) in Bezug auf die Fatiguebehandlung als wirksam erwiesen haben [39], könnte ein therapeutisches Fenster zwischen 30 und maximal 100 ng/ml postuliert werden.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNGEN

Davis et al. [19] setzten 4-Aminopyridin bei 15 Patienten mit Multipler Sklerose ein und fanden nach Anwendung von niedrigen Dosen (10–25 mg) positive Effekte auf den Visus und die motorische Funktion. Nachteilig war, dass diese nur vier bis sieben Stunden anhielten. Während sich die funktionelle Leistungsfähigkeit nach regelmäßiger Einnahme von 4-AP besserte [36], erwies sich 4-AP in Bezug auf die Wärmetoleranz bei MS-Patienten als nicht effektiv [21]. *Polman* et al. [37] zeigten in einer Untersuchung mit 31 Patienten (Dosis bis 0,5 mg/kg), dass eine orale Anwendung über 32 Monate mit gutem Erfolg in Bezug auf Mobilität und das Fatiguesyndrom sowie diskret in Bezug auf den Visus möglich ist. In einer Studie mit acht Patienten beobachteten *Bever* et al. [8] eine Zunahme der Kraft und des klinischen Untersuchungsbefundes, während sich die Flicker-Fusionsfrequenz, die visuell evozierten Potentiale und der EDSS (MS score) nicht veränderten. In einer doppelt-blinden Studie mit 28 Patienten (bis 100 mg/Tag 3,4-DAP vs. Placebo) ließ sich der positive Effekt auf die Kraft bei MS-Patienten bestätigen [6]. Obwohl sich 4-AP tendenziell positiv auf die motorische Funktion auswirkte, ließ sich kein eindeutiger Effekt auf die Kognition, was man bei einer vermehrten Acetylcholinfreisetzung erwarten könnte, nachweisen [45]. In einer vergleichenden klinischen Prüfung erwies sich 4-AP in Bezug auf Müdigkeit, die Gehfähigkeit und im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil bei MS-Patienten bezogen auf 3,4-DAP, das in einer Dosis bis 1 mg/kg/Tag gegeben wurde, als wirksamer [19].

Das paraneoplastisch auftretende Lambert-Eaton-Syndrom ist bedingt durch eine mangelnde Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt bei intakten Rezeptoren. Neben motorischen Störungen prägen auch vegetative Symptome das Bild. *McEvoy* et al. [33] zeigten in einer Studie mit zwölf Patienten, dass 3,4-DAP sowohl die

Muskelschwäche als auch autonome Störungen linderte. In einer Gruppe von 53 mit 3,4-DAP behandelten Patienten zeigten 79 % subjektiv eine deutliche Besserung [49]. Die positiven Effekte auf das Lambert-Eaton-Syndrom bestätigten sich auch in einer doppelblinden Langzeitstudien über sechs Monate (3 x 20 mg 3,4-DAP pro Tag) bei guter Verträglichkeit [41].

In einer Dosierung bis 80 mg/Tag fand sich für 3,4-DAP bei der Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose keine klinische Wirksamkeit [1]. Eine Anwendung bei der Myasthenie wurde bisher nur unzureichend untersucht, wobei sehr effektive Alternativen (z.B. Pyridostigmin) zur Verfügung stehen [2]. Ebenso ließen sich keine eindeutige und relevanten Verbesserungen der klinischen Defizite bei Patienten mit demyelinisierenden Polyneuropathien nachweisen [5, 22, 40]. *Dock* und Mitarbeiter [22] berichteten von einer zeitweilig beatmungspflichtigen 69-jährigen Patientin mit Botulinumtoxin-Vergiftung, die sich nach Gabe von 3,4-DAP gut erholte. Zwar müssten die Aminopyridine die gehemmte Acetylcholinfreisetzung theoretisch bahnen, aber *Davis* und Mitarb. [19] beobachteten diesen Effekt nicht. Eine Studie, die 20 Patienten mit Rückenmarksverletzungen einschloss, erbrachte nach einer 4-wöchigen Behandlung mit 4-AP (0,5 mg/kg) keine signifikante funktionelle Verbesserung [11]. In einer doppelblinden Crossover-Studie mit 26 Patienten nach traumatischen spinalen Läsionen konnten *Potter* et al. [38] die Wirksamkeit von 4-AP (Retardformulierung, 17,5 mg bid über 14 Tage) auf die Spastik, die motorischen und sensiblen Defizite nachweisen.

Die Behandlung eines Downbeat-Nystagmus (Augenmotilitätsstörung mit Sakkaden nach unten) ist schwierig und erfordert Geduld. Die korrespondierenden Läsionen liegen häufig im Bereich des kraniozervikalen Übergangs, dem Kleinhirn und der Medulla oblongata (auch Upbeat-Nystagmus bei Läsionen möglich). Subjektiv empfinden die Patienten Scheinbewegungen (Oszillopsien). 20 mg 4-AP konnte die Beschwerden in eine plazebokontrollierten Crossover-Studie signifikant bessern [48]. Scopolamin- und Stress-induzierte Gedächtnisstörungen konnten im Tierversuch an der Maus durch 3,4-DAP und 4-AP teilweise antagonisiert werden [27]. Inwieweit diese Ergebnisse klinisch relevant sind, bleibt offen. Ebenso liegen experimentelle Hinweise dafür vor, dass Aminopyridine die diabetes-induzierte Störung der Zwerchfellfunktion, sowohl im Hinblick auf das Aktionspotential als auch auf die muskuläre Kraft, stabilisieren [30].

DOSIERUNG UND NEBENWIRKUNGEN

Man sollte mit einer oralen Dosis von 4 x 10 mg 3,4-DAP beginnen. Nach langsamer Aufdosierung werden maximal 100 mg pro Tag (z. B. 4 x 20 mg) angestrebt [33].

Bei 4-AP wird, beginnend mit 5 mg, eine Tagesdosis von maximal 40 bis 50 mg, wegen der besseren Verträglichkeit ebenfalls verteilt auf drei bis vier Einzeldosen, empfohlen [28, 42, 46].

Während der Behandlung mit 3,4-DAP können Kopfschmerzen, Müdigkeit, Parästhesien oder Schlafstörungen auftreten. Bei sehr hohen Dosen, d. h. Serumkonzentrationen > 100 ng/ml, sind epileptische Anfälle nicht ausgeschlossen, wobei in diesem Fall eine Behandlung mit Benzodiazepinen oder Phenytoin sinnvoll ist [4]. Bei vorbekannter Epilepsie sind 3,4-DAP und 4-AP kontraindiziert. Im empfohlenen Dosisbereich sind in der Literatur keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben. Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand sind bei Intoxikationen bei unkontrollierter Einnahme oder Missbrauch als Anabolikum möglich [10, 44], wobei Plasmaspiegel von 335 ng/ml (4-AP) gemessen wurden. *Velez* et al. [50] berichteten über die Intoxikation eines acht Monate alten Kindes mit 4-AP, die zu einem Opisthotonus, Tachykardie und Tachypnoe führte. Die Behandlung mit Benzodiazepinen und Aktivkohle zur Bindung des Aminopyridins war erfolgreich und nach 20 Stunden hatte sich der Junge erholt. Dystonien (tonische Kontraktionen mit bizarren Bewegungen), die ebenfalls auf Benzodiazepine ansprechen, wurden nach Intoxikationen ebenfalls beobachtet [35]. Aminopyridine sind hochwirksame Stoffe mit einer engen therapeutischen Breite, so dass auf eine vorschriftsmäßige Anwendung, ggf. unterstützt durch Therapeutisches Drug-Monitoring, als Voraussetzung für die Patientensicherheit geachtet werden muss.

ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Positive klinische Erfahrungen liegen für 3,4-Diaminopyridin bei der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms und für das 4-Aminopyridin bei der Behandlung der Multiplen Sklerose vor. Obwohl die entsprechenden Cochrane Meta-Analysen diese Indikationen zurückhaltend beurteilen, kann ein individueller Heilversuch eine Hilfe für den Patienten bedeuten. In Bezug auf die Behandlung von Rückenmarksverletzungen oder des Downbeat-Nystagmus gibt es ebenfalls günstige Beobachtungen, wobei eine endgültige Bewertung auf der Basis der bisherigen Studien nicht möglich ist.

Literatur

1. Aisen ML, Sevilla D, Edelstein L and Blass J (1996). A double-blind placebo-controlled study of 3,4-diaminopyridine in amyotrophic lateral sclerosis patients on a rehabilitation unit. *J Neurol Sci* 138: 93-96.
2. Anlar B, Varli K, Ozdirim E and Ertan M (1996). 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 11: 458-461.

3. Barnes CA, Eppich C, Rao G (1989). Selective improvement of aged rat short term spatial memory by 3,4-diaminopyridine. *Neurobiol Aging* 10: 337-341
4. Berg T (2003). The vascular response to the K⁺ channel inhibitor 4-aminopyridine in hypertensive rats. *Europ J Pharmacol* 466: 301-310
5. Bergin PS, Miller DH, Hirsch NP and Murray NM (1993). Failure of 3,4-diaminopyridine to reverse conduction block in inflammatory demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 34: 406-409.
6. Bever CT, Jr., Anderson PA, Leslie J et al. (1996). Treatment with oral 3,4-diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 47: 1457-1462.
7. Bever CT, Jr. (1994). The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 Suppl: S118-121.
8. Bever CT, Jr., Young D, Anderson PA et al. (1994). The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 44: 1054-1059.
9. Bever CT, Jr., Leslie J, Camenga DL, Panitch HS and Johnson KP (1990). Preliminary trial of 3,4-diaminopyridine in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27: 421-427
10. Boerma CE, Rommes JH, van Leeuwen RB and Bakker J (1995). Cardiac arrest following an iatrogenic 3,4-diaminopyridine intoxication in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 33: 249-251.
11. van der Bruggen MA, Huisman HB, Beckerman H et al. (2001). Randomized trial of 4-aminopyridine in patients with chronic incomplete spinal cord injury. *J Neurol* 248: 665-671.
12. Brandsgaard R, Barrett JE, Rosenzweig-Lipson: Pharmacologica Characterization of the discriminative stimulus effects of the potassium channel blocker 4-Aminopyridin in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 295 (2000) 382-391
13. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelmann PE, Kinneary JF: The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 12 ed. Merck and Co, Whitehouse Station, NJ, 1996
14. Buss RR, Bourque CW, Drapeau P (2003). Membrane properties related to the firing behaviour of zebrafish motoneurons. *J Neurophysiol* 89: 657-664
15. Capacio BR, Byers CE, Matthews RL, Chang FC (1996). A method for determining 4-aminopyridine in plasma: pharmacokinetics in anaesthetized guinea pigs after intravenous administration. *Biomed Chromatogr* 10: 111-116
16. Classen HG: *Lebensmitteltoxikologie*. In: Marquardt H, Schäfer SG (hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. BI Verlag, Mannheim 1994, 758-779
17. Damsma G, Biessels PT, Westerink BH, De Vries JB and Horn AS (1988). Differential effects of 4-aminopyridine and 2,4-diaminopyridine on the in vivo release of acetylcholine and dopamine in freely moving rats measured by intrastriatal dialysis. *Eur J Pharmacol* 145:15-20..
18. David G, Talbot J, Barrett EF (2003). Quantitative estimate of mitochondrial (CA2+) in stimulated motor nerve terminals. *Cell Calcium* 33: 197-206
19. Davis FA, Stefoski D, Rush J (1990). Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27: 186-192
20. Davis LE, Johnson JK, Bicknell JM, Levy H and McEvoy KM (1992). Human type A botulism and treatment with 3,4-diaminopyridine. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32: 379-383.
21. van Diemen HA, van Dongen MM, Dammers JW, Polman CH (1992). Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis: therapeutic possibilities. *Europ Neurol* 32: 231-234
22. Dock M, Ben Ali A, Karras A et al. (2002). Treatment of severe botulism with 3,4-diaminopyridine. *Presse Med* 31: 601-602.
23. Donovan WH, Halter JA, Graves DE et al. (2000). Intravenous infusion of 4-AP in chronic spinal cord injured subjects. *Spinal Cord* 38: 7-15.
24. Extension Toxicology Network (Exttoxnet, 1996): Pesticide Information Profiles: 3-Aminopyridine. <http://ace.ace.orst.edu/info/exttoxnet/pips/4-aminop.htm>
25. Halter JA, Blight AR, Donovan WH and Calvillo O (2000). Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. *Spinal Cord* 38: 728-732.
26. Hayes KC, Katz MA, Devane JG et al. (2003). Pharmacokinetics of an immediate release oral formulation of fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 43: 379-385
27. Inan SY Aksu F, Baysal F (2000). The effects of some K⁺channel blockers on scopolamine- or electro-convulsive shock-induced amnesia in mice. *Europ J Pharmacol* 407: 159-164
28. Karsten A (2001): 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin. *Pharmazeutische Zeitung* 28: 38
29. Lemeignan M, Millart H, Lamiabie D, Molgo J and Lechat P (1984). Evaluation of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine penetrability into cerebrospinal fluid in anesthetized rats. *Brain Res* 304: 166-169.
30. van Lunteren E, Moyer M (2003). Streptozotocin-diabetes alters action potentials in rat diaphragm. *Respir Physiol Neurobiol* 135: 9-16
31. van Lunteren, Moyer E (1996). Effects of DAP on diaphragm force and fatigue, including fatigue due to neurotransmitter failure. *Appl Physiol* 81: 2214-2220
32. Maddison P, Newsom-Davis J and Mills KR (1998). Effect of 3,4-diaminopyridine on the time course of decay of compound muscle action potential augmentation in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 21: 1196-1198.
33. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA (1989): 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *NEJM* 321: 1567-1571
34. Munoz-Caro C, Nino A (2002). The nature of the receptor site for the reversible K⁺-channel blocking by aminopyridines. *Biophys Chem* 96: 1-14
35. Pickett TA and Enns R (1996). Atypical presentation of 4-aminopyridine overdose. *Ann Emerg Med* 27: 382-385.
36. Polman CH, Bertelsmann FW, de Waal R et al. (1994a). 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51: 1136-1139.
37. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC and Koetsier JC (1994b). 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Arch Neurol* 51: 292-296.
38. Potter PJ, Hayes KC, Segal JL et al. (1998). Randomized double-blind crossover trial of fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 15: 837-849.
39. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzelli C et al. (2001). Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 7: 353-358
40. Russell JW, Windebank AJ and Harper CM, Jr. (1995). Treatment of stable chronic demyelinating polyneuropathy with 3,4-diaminopyridine. *Mayo Clin Proc* 70: 532-539.
41. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL and Edwards LJ (2000). A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 54: 603-607.
42. Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR et al. (2000). Absorption characteristics of sustained release 4-aminopyridine (fampridine

- SR) in patients with chronic spinal chord injury. *J Clin Pharmacol* 40: 402-409
43. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC et al. (1998). An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4-diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 121 (Pt 5): 967-75.
 44. Smeets JW, Kunst MW (1995) Severe poisoning by 4-aminopyridine in a body builder. *Ned Tijdschr Geneesk* 139: 2667-2669.
 45. Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW et al. (1994). The effect 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 44: 1701-1705
 46. Stefoski D, Davis F et al. (1990). 4-Aminopyridine in multiple sclerosis: prolonged administration. *Neurology* 41: 1344-1348
 47. Stork CM, Hoffman RS (1994). Characterization of 4-aminopyridine in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 32: 583-587
 48. Strupp M, Schuler O, Krafczyk F et al. (2003). Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: A placebo-controlled study. *Neurology* 22: 165-170
 49. Tim RW, Massey JM and Sanders DB (2000). Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 54: 2176-2178.
 50. Velez L, Shirazi F, Goto C, Shepherd G and Roth BA (2003). Opisthotonic posturing with neuromuscular irritability attributable to 4-aminopyridine ingestion by a healthy pediatric patient. *Pediatrics* 111: 82-84.

VERFASSER:

DR. DR. HORST J. KOCH MFPM DCPSA,
 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE, PSYCHIATRIE
 UND PSYCHOTHERAPIE, SPORTMEDIZIN,
 BEZIRKSKLINIKUM REGENSBURG,
 UNIVERSITÄTSSTRASSE 84,
 93053 REGENSBURG.
 GERMANY
 E-MAIL: HORST.KOCH@MEDBO.DE

received/eingegangen: 21.05.2004
 accepted/angenommen 15.10.2004

Forum geriatricum

Konventionell dosierte Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe von Thrombosen besser als reduzierte Dosierungen.

Die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist eine seit langem eingeführte erfolgreiche Behandlung. Aufgrund vermuteter oder unterstellter Blutungskomplikationen bestand in letzter Zeit immer stärker die Tendenz, von einer konventionell dosierten sogenannten Voll-Antikoagulation (Ziel INR 2,0 bis 3,0) zu einer niedrig dosierteren Antikoagulation (INR 1,5–1,9) überzugehen. Eine von 1998 bis 2001 durchgeführte klinische Studie, die beide Arten der Sekundärprophylaxe miteinander verglich, wurde im New England Journal of Medicine publiziert.

Studie

Es handelt sich um eine multinationale, Multi-Center-Studie prospektiv, randomisiert und verblindet hinsichtlich der Therapiearme aber auch hinsichtlich der flankierenden Labor-Parameter. 738 Patienten wurden zwischen Dezember 1998 bis Mai 2001 rekrutiert. Alle Patienten hatten eine primäre tiefe Beinvenenthrombose ohne dass spezielle Risiken dafür, dass heißt Risiken aus dem Hochrisikobereich wie Frakturen, Osteosynthesen, Gelenkersatz, Gipsbehandlungen der Beine bei Frakturen der Beine und strenge Immobilisation mit Bettruhe über mehr als drei Tage, chirurgische Eingriffe mit einer länger als dreißig Minuten dauernden Allgemeinanästhesie während der letzten drei Monate oder ein bösartiger Tumor während der letzten zwei Jahre vorlagen. Dabei wurden lediglich symptomatische Thrombosen erfasst.

Labor

Neben der Feststellung des INR wurden die Patienten auf das Vorliegen einer Faktor V-Leyden-Mutation des Pro-Thrombin-Gens (sogenannte APC-Resistenz). Bezüglich der Planung der Sekundärprophylaxe mit Warfarin wurde randomisiert, die Patienten erhielten entweder eine wie oben definierte niedrig dosierte oder konventionelle Therapie mit Warfarin. Die korrekte INR-Einstellung wurde zu einem „Antikoagulationsmonitor“ geschickt, der an jeder an der Studie teilnehmenden Klinik benannt worden war und der nicht in die Patientenversorgung involviert war. Ein Informationsaustausch zwischen dem Antikoagulationsmonitor und den behandelnden Ärzten bestand nicht. Die Therapiesteuerung erfolgte folgendermaßen: Im Falle der konventionellen Therapie wurde der tatsächliche INR-Wert mitgeteilt, im Falle der niedrig dosierten Therapie wurde der

Ziel-INR-Faktor von 1,5 bis 1,9 in den konventionellen Bereich von 2,0 bis 3,0 konvertiert, so dass die Studienärzte die beiden Therapiearme im Gegensatz zum Monitor nicht unterscheiden konnten. Der Nachbeobachtungszeitraum (Follow up) betrug im Mittel 2,4 Jahre. Der letzte Nachbeobachtungstermin war der 30. Juni 2002.

Ergebnisse

Insgesamt 16 klinische Zentren nahmen an der Studie teil. Es wurden 1455 Patienten zur Studienaufnahme vorgeschlagen, aufgenommen werden konnten 738 Patienten, die sowohl die Einschlusskriterien erfüllten, keine Ausschlusskriterien aufwiesen und ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärten. Von den 369 Patienten mit niedrig dosierter Antikoagulation hatten 16 während des Beobachtungszeitraums symptomatische Sekundärthrombosen im Vergleich zu sechs von 369 aus der Gruppe mit konventioneller Dosierung. Signifikante Blutungsereignisse traten bei neun Patienten der niedrigdosis-Warfarin-Gruppe und bei acht Patienten der konventionell dosierten Gruppe auf. Es wurden alle Blutungen, auch kleinere, klinisch nicht relevante Blutungen gewertet. 16 Todesfällen in der Niedrigdosis-Gruppe standen 18 Todesfälle in der konventionell dosierten Gruppe gegenüber. Todesursachen waren in der Niedrigdosis-Gruppe Lungenembolie, Krebs und diverse prozentual vergleichbar verteilt mit den Todesfällen der höher dosierten Therapiegruppe (konventionelle Dosierung).

Diskussion

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie muss man der konventionellen, höher dosierten Antikoagulation eindeutig den Vorzug gegenüber einer niedrigeren Dosierung geben. Das Risiko, an Blutungen zu sterben oder klinisch signifikante Blutungen zu erleiden war durch eine niedrigere Dosierung nicht verbessert, so dass keinerlei Vorteil für eine Niedrig-Dosis-Antikoagulation spricht.

Kommentar

Warfarin statt Phenprocoumon (Marcumar) für die Studie zu wählen, entspricht internationalen Medikationsgewohnheiten. Deutschland stellt mit der eindeutigen Bevorzugung von Phenprocoumon als Antikoagulans sicherlich die Ausnahme dar. Allerdings dürfte dies an der

Grundaussage der Studie über die beiden Therapieregime der Antikoagulation nichts ändern. Bezüglich der Altersgruppen, die in dieser Studie betrachtet wurden, ergibt sich für die Gruppe der über 65-Jährigen allerdings eine gewisse Verzerrung im Sinne einer Unterrepräsentation. Das mittlere Alter in dieser Studie lag bei 57 ± 16 Jahren. Somit war der Anteil der Alten (> 65 Jahre) mit 35 % insofern unterrepräsentiert, als eine Subgruppenanalyse, die übrigens bislang nicht vorgelegt wurde, die statistischen Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen wahrscheinlich erheblich verändern/reduzieren wird. Inwiefern eine Aussage im Sinne einer Empfehlung für die über

65-Jährigen übrig bleibt, bleibt abzuwarten. Erstaunlicherweise geht man auf diese Frage in der Diskussion nicht ein, obwohl im Ergebnisteil auf die höhere Rate von Blutungskomplikationen bei den älteren Patienten hingewiesen wird. Genau genommen müsste ein Studie mit älteren Patienten in der üblichen Risiko-Schichtung folgen.

Quelle

Kearon C et al. for the Eytended Low Intensity anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators: Comparison of Low-Intensity Warafarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 631-639

Buchbesprechung / Book review

Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen

Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.)
2004, 180 Abbildungen, 67 Tabellen, 546 Seiten,
gebunden, Euro 99,95; SFR 148,00

Detlev Ganten und Klaus Ruckpaul geben gemeinsam mit Antonio Ruiz-Torres in der Springerreihe „Molekulare Medizin“ den Band „Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen“ zusammen mit zahlreichen hoch angesehenen Physiologen, Neurobiologen, Humangenetikern, Pharmakologen und Gerontologen in den verschiedenen klinisch orientierten Fachgebieten heraus.

Die Autoren legen zu Grunde, dass altersspezifische Erkrankungen durch Überlagerung des Alterungsprozesses durch Erkrankungen, die mit dem Alter zunehmen, auftreten. Dabei wird der Alterungsprozess als biologisches Phänomen aufgefasst, wobei die Lebensspanne einer Spezies durch die Biologie und das Genom festgelegt ist, während die Lebenserwartung im Wesentlichen durch individuelle Lebensbedingungen und durch mannigfaltige Umweltfaktoren bestimmt wird. Der biologische Prozess ist belastet durch altersspezifische pathologische Abweichungen, wie eine verminderte Regenerationsfähigkeit der Gewebe und Veränderungen der Leistungsfähigkeit vieler Organe. Diese können teilweise eigenständigen Krankheitscharakter gewinnen (z.B. Erkrankungen des ZNS) oder sie werden durch altersspezifische biologische Besonderheiten in ihrem Verlauf modifiziert.

Aus dieser Sicht sind die allgemeinen, biologischen, genetischen und pharmakogenetischen Grundlagen, die altersspezifischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die altersspezifischen Erkrankungen des Endokrinsystems und des Mineralstoffwechsels sowie altersspezifische Allgemein-

erkrankungen einschließlich ethischer Aspekte in der Geriatrie und Gerontopsychiatrie dargestellt.

In den einzelnen Kapiteln sind nicht nur alle wesentlichen modernen Erkenntnisse zu den molekularmedizinischen Aspekten altersspezifischer Erkrankungen aufgenommen und sachkundig diskutiert, sondern es werden auch die Pioniere der Gerontologie in ihrer Bedeutung für die Gerontobiologie, Gerontologie und Geriatrie entsprechend gewürdigt.

Das Buch aus der Reihe „Molekulare Medizin“ bedeutet eine hervorragende Ergänzung der bisherigen und geplanten Titel der Reihe. Dass die Atherosklerose als den Alterungsprozess begleitende Erkrankung keine allzu große Bedeutung in diesem Buch einnimmt, liegt vor allem daran, dass sie bereits in einem eigenen Band („Herz-Kreislaufkrankungen“) auch in Bezug zum Altern eingehend dargestellt wird.

Das Hauptanliegen der Herausgeber, altersspezifische Krankheiten mit molekulargenetischen Methoden zu charakterisieren und, soweit möglich, auf ihre molekularen Ursachen zurückzuführen mit dem Ziel, präventivmedizinische Interventionsstrategien abzuleiten, respektive frühzeitig therapeutische Maßnahmen zu begründen, wird in hohem Maße erfüllt. Das Buch ist allen gerontologisch, geriatrisch, biologisch und pharmakologisch interessierten Lesern zu empfehlen, die sich über die reine Krankheitslehre hinaus mit den Grundlagen altersspezifischer Erkrankungen beschäftigen wollen. Den Wissenschaftler werden die hervorragenden Literaturquellen, die allen Kapiteln sehr umfangreich angefügt sind, nicht nur erfreuen, sondern ihm auch hilfreich sein.

Prof. E. Lang, Erlangen

Mitteilungen der Gesellschaft / Communications of the DGG

Young Geriatricians of Europe – ein Netzwerk für Geriater

A.H. LEISCHKER, G.F. KOLB

Obwohl die Weiterbildung zum Geriater innerhalb Europas große regionale Unterschiede aufweist, haben alle Geriater und Ärzte in der Weiterbildung im Fach Geriatrie gemeinsame Interessen.

Einige Teilnehmer der Postgraduiertenkurse der European Academy of Medicine for Ageing (EAMA) in Sion (CH) haben sich deshalb zum Netzwerk „Young Geriatricians of Europe (YGE)“ zusammengeschlossen. Die „Young Geriatricians of Europe“ sind eine Sektion der „European Union Geriatric Medicine Societies“ (EUGMS) für Geriater in der Weiterbildung und solche mit vor kurzem abgeschlossener Weiterbildung, welche auf europäischer Ebene zusammenarbeiten.

Die Gründungssitzung fand im Rahmen des ersten Kongresses der „European Union Geriatric Medicine Society“ (EUGMS) im Jahre 2002 in Paris statt.

Ziele der „Young Geriatricians of Europe“ sind:

- das Wissen der in der Geriatrie tätigen Ärzte und die klinische Anwendung dieses Wissens zu verbessern,
- die unterschiedlichen Weiterbildungskurricula innerhalb Europas zu vergleichen,
- ein Netzwerk aus Ärzten, Angehörigen anderer mit der Versorgung älterer Menschen betrauter Heilberufe und Dozenten, welche das Fach Geriatrie für Studenten lehren zu etablieren,
- das Interesse an der Forschung im Fach Geriatrie zu fördern,
- europaweite Forschungsprojekte zu ermöglichen,
- den Austausch und die Verbreitung von Informationen durch eine spezielle Website und jährliche Treffen im Rahmen der EUGMS Kongresse zu fördern.

Das Netzwerk der „Young Geriatricians of Europe“ hat aktuell über 100 Mitglieder aus 24 Ländern – einschließlich einiger Mitglieder außerhalb Europas. Die „Young Geriatricians“ stehen jedem Arzt, der an der Versorgung älterer Menschen interessiert ist, offen. Angehörige anderer Heilberufe und Studenten, die sich für das Fach Geriatrie interessieren, sind aufgefordert, sich ebenfalls für eine Mitgliedschaft zu bewerben. Für die Aufnahme existiert keine Altersgrenze – es wird lediglich eine junge Einstellung und Denkweise erwartet. Die Mitgliedschaft ist kostenlos, Anmeldeformulare sind beim Autor dieses Artikels erhältlich.

Im Rahmen des diesjährigen Kongresses der European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) fanden am 17. September in Wien die Mitgliederversammlung und ein von den „Young Geriatricians“ organisiertes Symposium zum Thema „End of Life Care“ statt.

Auf der Mitgliederversammlung fanden Wahlen für das „Executive Board“ der Young Geriatricians of Europe statt. Gewählt wurden:

- Präsidentin: Dr. Sophie Moulias (Frankreich)
- Sekretär: Dr. Simon Conroy (Großbritannien)
- Schatzmeister: Dr. George Spataharakis (Griechenland)
- Wissenschaftlicher Berater: Prof. Dr. Francesco Landi (Italien)
- Vizepräsident: Dr. Andreas H. Leischker (Deutschland)

Als Forschungsprojekt geplant wurde unter anderem die Erstellung einer Europäischen Datenbank zur Versorgung von Patienten in der Akutgeriatrie. Zunächst soll erfasst werden, welche Standardassessments in den einzelnen Ländern zur Anwendung kommen.

Das von den „Young Geriatricians of Europe“ gestaltete Symposium „End of Life Care“ war sehr gut besucht, es wurde ausgiebig diskutiert.

Dr. Simon Conroy (Nottingham, Großbritannien) stellte in seinem Vortrag „End of Life Care – a European Perspective“ die Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedern der „Young Geriatricians of Europe“ zum Thema „Patientenverfügungen“ vor. Die gesetzlichen Grundlagen zum Thema „Patientenverfügungen“ sind innerhalb Europas sehr unterschiedlich. Weniger als die Hälfte der befragten Geriater sprachen regelmäßig gegenüber den Patienten die Themen „Sterbehilfe“ und „lebensverlängernde Maßnahmen“ aktiv an.

85 % waren der Meinung, dass eine Patientenverfügung für die Entscheidungsfindung wichtig ist.

Frau Dr. Nele van den Nootgate (Gent, Belgien) schilderte unter dem Thema „Euthanasia“ einen konkreten eigenen Fall. Es handelte sich um einen älteren Patienten, bei dem auf ausdrücklichen Patientenwunsch hin aktive ärztliche Sterbehilfe geleistet wurde. Dabei wurden sowohl der intensive Vorbereitungsprozess mit den Gesprächen als auch die rechtlichen Rahmenbedingungen beschrieben.

Professor Francesco Landi (Rom, Italien) stellte in seinem Referat „Pain Treatment“ bisher unveröffentlichte Daten sei-

Young Geriatricians of Europe



European Union Geriatric
Medicine Society



Introduction

The number of trainees and recently qualified specialists in geriatric medicine are increasing. Although we may not share the same education or training, we are likely to have common interests. Following an initiative from the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS: <http://www.eugms.org/>), some students from the European Academy of Medicine for Ageing, (<http://www.healthandage.com/html/min/eama/>) course have initiated a network for 'young geriatricians' in Europe. The network was first established during the 1st Congress of the EUGMS in Paris, 2002.

Objectives

- Improve knowledge and promote good practice in geriatric medicine
- Better understand different training schemes in geriatrics throughout Europe
- Establish a network among medical doctors or other health care professionals responsible for the care of elderly persons and those responsible for student education in geriatrics
- Stimulate scientific interest in geriatric medicine
- Facilitate research projects with a European dimension
- Facilitate exchange and dissemination of information through a dedicated website and annual meetings of the EUGMS

Membership

The network now includes over 100 members from 24 countries, including some invited members from outside the EU. It is open to any physician interested in the care of older people. Other health professionals or students involved in geriatrics who feel that they can contribute are welcome to apply/join. You do not need to be young in age to join, but young in spirit!

Recent/planned projects

Survey of Advance Directives in seven European countries
Survey of prescribing habits - hypnotics

Further information

Dr. Andreas H. Leischker, YGE Vice President, E-Mail: andreas.leischker@bonifatius-lingen.de

ner Erhebung in italienischen Pflegeheimen dar. Erschreckend war, dass nach dem Assessment bei vielen älteren Menschen starke Schmerzen bestanden, aber nur ein Bruchteil gemäß der WHO-Empfehlung mit Opiaten behandelt wurde. Ein Grund hierfür könnten die strengen gesetzlichen Vorgaben für die ambulante Verordnung von Opiaten in Italien sein, welche eine optimale Schmerztherapie für niedergelassene Ärzte erheblich erschweren.

Das Thema „Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) bei Demenz“ wurde im Rahmen einer „Pro und Contra-Debatte“ abgehandelt.

Dr. Andreas H. Leischker (Lingen, Deutschland) vertrat den Part „Pro“ und berichtete über die positiven Effekte einer frühzeitigen Sondenernährung auf Überlebensrate, Lebensqualität von Patienten und Angehörigen und die Dekubitusrate. Dabei wurde betont, dass die PEG-Anlage gerade bei geriatrischen Patienten rechtzeitig, d.h. bevor sich eine schwere Malnutrition entwickelt hat, erfolgen muss. Häufig wird auch nach Anlage einer PEG-Sonde keine ausreichende Menge Sondenkost gegeben.

Professor Cornel Sieber (Nürnberg, Deutschland) übernahm den Teil „Contra“ und betonte unter anderem, dass Metaanalysen der verfügbaren Literatur zu diesem Thema keinen Überlebensvorteil für die mit PEG versorgten de-

menten Patienten erkennen lassen. Interessant an der anschließenden lebhaften Diskussion war, dass der Anteil der dementen Patienten, die eine PEG Sonde erhalten, zwischen den einzelnen europäischen Ländern erheblich schwankt. So werden in Griechenland beispielsweise Patienten mit schwerer Demenz praktisch nie mit einer PEG-Sonde versorgt. Die Gründe für diese regionalen Unterschiede sind weniger „Evidence based“ sondern in den unterschiedlichen Kulturen der einzelnen Länder bedingt.

Aufgrund des Erfolges dieses Symposiums ist geplant, dass die „Young Geriatricians of Europe“ auf der nächsten Jahrestagung der DGG im Jahre 2005 ein eigenes Symposium gestalten.

ANSPRECHPARTNER UND KORRESPONDENZADRESSE
FÜR DEUTSCHLAND:

DR. ANDREAS H. LEISCHKER,
ST. BONIFATIUS HOSPITAL LINGEN,
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER MEDIZINISCHEN
HOCHSCHULE HANNOVER,
KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, FACHBEREICH GERIATRIE,
WILHELMSTRASSE 13, 49808 LINGEN (EMS).
E-MAIL: ANDREAS.LEISCHKER@BONIFATIUS-LINGEN.DE

Kongresskalender / Congress Calender

■ GERIATRIE

Berlin 04.12.2004

Geriatrieforum

Schmerz, Demenz, Osteoporose, Dermatosen,
Stürze im Alter, Inkontinenzdiagnostik und -behandlung,
Schlaganfall

www.geriatriconline.de/geriatrieforum/index.htm

Frankfurt a. M.: 16.02.–19.02.2005

7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie

Thema: Alt und psychisch krank – im Spannungsfeld von Ethik und Ressourcen

Information: CTW, Congress Organisation Thomas Wiese GmbH, Hohenzollerndamm 125, 14199 Berlin.

Tel.: 030/85 99 62-16

Fax: 030/85 07 98 26

E-Mail: dggpp@ctw-congress.de

www.ctw-congress.de/dggpp

Aachen 06.04.–10.04.2005

9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin

Thema: Palliativmedizin im Grenzbereich

Information: Prof. Dr. Lukas Radbruch, Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Aachen

Tel.: 0241/80 80 88-0

Fax: 0241/80 33 80-725

E-Mail: congress2005@ukaachen.de

www.palliativmedizin.ukaachen.de

Wien: 20.04.–23.04.2005

8. Wiener Internationaler Geriatriekongress und 45. Österreichischer Geriatriekongress

50 Jahre Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie

Information: LBI für Interdisziplinäre Rehabilitation in der Geriatrie, Ilse Howanietz

Apollogasse 19, A-1070 Wien

Tel.: 0043/15 21 03 57 70

Fax: 0043/15 21 03 57 79

E-Mail: Ilse.howanietz@wienkav.at

www.wrk.at/geriatriekongress

St.Louis, Missouri, USA: 06.05.–08.05.2005

3rd Annual Academy on Nutrition and Aging

E-Mail: agingsuccess@slu.edu

Istanbul/Turkey: 28.09.–01.10.2005

21th International Conference of Alzheimer's Disease International

Thema: Basic Science, Global impact of dementia, Quality of life

Tel.: 0090/21 64 67 06 47

Fax: 0090/21 64 67 06 51

E-Mail: congress@topkon.com

www.topkon.com

■ GERONTOLOGIE

Rio de Janeiro/Brazil: 26.06.–30.06.2005

The 18th Congress of the International Association of Gerontology

Thema: Biology; Economics; Social Research and Epidemiology; Clinical Practice and Health; Behavioral; Physical and Environmental Medicine

Information: SHN Qd. 02 BL. E Sobreloja 50; Kubitschek Plaza Hotel;

Brasilia-DF Brazil CEP 70710- 908

Tel./Fax: 0055/5 56 13 28 69 12

E-Mail: secretariat@aceventos.com.br

E-Mail: organizingcommittee@aceventos.com.br

www.gerontology2005.org.br

HERAUSGEBERSCHAFT – EDITORIAL BOARD

Editor in chief

E. Lang, Erlangen

Associate Editors:

G. Kolb, Lingen/Ems

(responsible for the German Society of Geriatrics)

I. Füsgen, Velbert-Neviges

Editorial board

E. Beregi, Budapest (Ungarn)

W. Bernard, Düsseldorf

F. Böhmer, Wien (Österreich)

T.L. Diepgen, Heidelberg

R. Hardt, Trier

L. Hegyi, Bratislava (Slowakei)

R. Heinrich, München

H.W. Heiss, Freiburg

R.D. Hirsch, Bonn

B.J. Höltmann, Grevenbroich

K.-M. Koeppe, Berlin

O.V. Korkuschko, Kiew (Ukraine)

A. Kurz, München

C. Lucke, Langenhagen

F. Müller-Spahn, Basel (Schweiz)

P. Oster, Heidelberg

L. Pientka, Bochum

W. Reuter, Leipzig

E. Rütther, Göttingen

A. Ruiz-Torres, Madrid (Spanien)

G. Schlierf, Heidelberg

J. Schulz, Berlin

J. Schulze, Dresden

U. Schwantes, Berlin

F.W. Schwartz, Hannover

W.O. Seiler, Basel (Schweiz)

H.B. Stähelin, Basel (Schweiz)

E. Steinhagen-Thiessen, Berlin

G. Stoppe, Basel (Schweiz)

A. Stuck, Bern (Schweiz)

K.H. Tragl, Wien (Österreich)

E. Zierden, Herne

Senior Editors

H. Häfner, Mannheim

E. Müller, Norderstedt

W. Ries, Leipzig

R.-M. Schütz, Lübeck

R. Willvonseder, Wien (Österreich)

Junior Editors

C. Becker, Ulm

M. Bruchez, Sierre (Frankreich)

Ph. Chassagne, Rouen (Frankreich)

E. Dejaeger, Leuven (Belgien)

D. Felsenberg, Berlin

G. Gaßmann, Erlangen

D. Grob, Zürich (Schweiz)

K. Hager, Hannover

R. Kressig, Thonex (Schweiz)

A. Kwetkat, München

D. Lüttje, Osnabrück

R. Muche, Ulm

H.J. Naurath, Neumünster

H.G. Nehen, Essen

H.D. Pfisterer, Heidelberg

K. Pils, Wien (Österreich)

R. Püllen, Velbert

W. von Renteln-Kruse, Bergisch Gladbach

A. Welz-Barth, Velbert-Neviges

IMPRESSUM

EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE
Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie



Herausgeber:

Prof. Dr. med. Erich Lang
(presserechtlich verantwortlich)
Carl-Korth-Institut
Rathsberger Straße 10
D-91054 Erlangen
Tel.: +49/91 31/82 23 32
Fax: +49/91 31/20 68 95

Prof. Dr. Dr. med. Gerald Kolb, Lingen-Ems
(für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie)
St. Bonifatius Hospital
Geriatrische Abteilung
Wilhelmstr. 13
D-49808 Lingen
Tel.: +49/5 91/9 10 15 01
Fax: +49/5 91/9 10 12 90

Koordination:

Prof. Dr. med. Ingo Füsgen, Velbert

Redaktion:

Dr. rer. biol. hum. Ina Schicker, München
Susanne Urlichs (Assistenz), Erlangen

Herstellung:

Sabine Löffler (verantwortlich)

Verlag:

gerikomm Media GmbH Hannover,
Kampstr. 7, 30629 Hannover.
Tel.: +49/511/58 15 84
Fax: +49/511/58 32 84
Geschäftsführer: Uwe Wegner

Anzeigen:

Uwe Wegner (verantw. für den Anzeigenteil,
Anschrift wie Verlag),
Tel.: +49/511/58 15 84
Fax: +49/511/58 32 84
Z. Zt. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1 vom
01.09.1999.
Anzeigenschluss: drei Wochen vor Erscheinen.

Hinweis:

Die in dieser Zeitschrift angegebenen Dosierungen, vor allem von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit den Beipackzetteln der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Erscheinungsweise:

EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE
erscheint viermal jährlich bei der gerikomm
Media GmbH, Hannover.

Vertrieb / Abonnement:

Bestellung beim Buch- und Zeitschriftenhandel
oder beim gerikomm Media-Aboservice
(Anschrift wie Verlag),
Tel.: +49/5 11/58 15 84
Fax: +49/5 11/58 32 84

Bezugspreise:

- ▶ Einzelheft 13 Euro.
- ▶ Jahresbezugspreis: 38 Euro,
für Studenten/AiP (gegen Nachweis): 28 Euro,
alles jeweils zuzüglich Versandkosten und MwSt.

Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Bezugszeit: Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr. Es verlängert sich um jeweils ein Jahr, wenn die Kündigung nicht bis drei Monate vor Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt. Aufnahme in Lesezirkel nur mit Zustimmung des Verlages. Bei höherer Gewalt und Streik besteht kein Anspruch auf Ersatz.

Gerichtsstand und Erfüllungsort: Hannover.

Druck:

Verlag Gödicke Druck und Consulting,
Carl-Zeiss-Str. 24, 30966 Hemmingen.
Tel.: +49/511/41 02 89-0
Fax: +49/511/41 65 77

© gerikomm Media GmbH 2004.

ISSN 1439-1147