



# Patientengerechte Polypharmazie: Indiziert? Gefährlich?

Recklinghausen 01/2023

Verwaltungsbezirk ÄK-WL und Ärzteverein Recklinghausen

Dr. med. Thomas Günnewig

Mögliche Interessenkonflikte  
Vortragshonorare seit 2020:  
Daiichi Sankyo, Desitin

Vortrag im Internet: [www.ekonline.de](http://www.ekonline.de)



- **Definition Multimorbidität =**
  - **2 oder 3 chronische Erkrankungen (unterschiedliche Definitionen)**
- **Definition Polypharmazie =**
  - **5 oder mehr Medikamente (gebräuchlichste Definition)**
- **Therapie bei Multimorbidität nach Leitlinien bedingt Polypharmazie**
- **25% der Pflegeheimbewohner erhalten mind. 9 Dauermedikamente, N = 852**  
Hoffmann F et al., Dtsch Arztebl Int 2016; 113:92-8
- **Barmer Arzneimittelreport 2022**
  - **38,2% der Patienten haben 3 und mehr verordnende Ärzte**



## Anteil Polypharmazie-Patienten an allen gesetzlich Versicherten in Westfalen-Lippe je Kreis

Kreis	2018	2019	2020	2021	2022*
Bielefeld, Stadt	10,6%	11,0%	11,1%	11,3%	10,7%
Bochum, Stadt	13,8%	14,2%	14,0%	14,8%	13,4%
Borken	12,2%	12,6%	12,4%	14,1%	12,2%
Bottrop, Stadt	15,0%	15,5%	15,4%	16,7%	14,8%
Coesfeld	12,1%	12,7%	12,9%	13,9%	12,9%
Dortmund, Stadt	12,2%	12,7%	12,9%	13,3%	12,6%
Ennepe-Ruhr-Kreis	14,0%	14,5%	14,6%	16,1%	14,1%
Gelsenkirchen, Stadt	15,1%	15,4%	15,3%	16,4%	14,8%
Gütersloh	11,5%	11,9%	12,0%	12,8%	12,0%
Hagen, Stadt	13,9%	14,2%	14,4%	15,1%	13,6%
Hamm, Stadt	13,6%	14,1%	13,9%	15,2%	13,7%
Herford	13,2%	13,8%	13,7%	14,4%	13,4%
Herne, Stadt	15,3%	15,9%	15,8%	16,2%	15,4%
Hochsauerlandkreis	14,0%	14,4%	14,4%	15,5%	14,3%
Höxter	14,5%	15,1%	15,0%	16,0%	14,4%
Lippe	12,2%	12,7%	12,7%	13,5%	12,1%
Märkischer Kreis	13,4%	13,9%	13,9%	14,6%	13,6%
Minden-Lübbecke	13,5%	14,1%	14,1%	15,5%	13,5%
Münster, Stadt	9,1%	9,6%	9,4%	10,1%	9,4%
Olpe	14,3%	14,7%	14,7%	16,1%	14,5%
Paderborn	10,3%	10,6%	10,8%	11,5%	10,7%
Recklinghausen	15,1%	15,6%	15,5%	16,9%	15,2%
Siegen-Wittgenstein	13,3%	14,0%	14,2%	16,3%	13,9%
Soest	13,7%	14,3%	14,4%	14,9%	14,3%
Steinfurt	12,6%	13,1%	12,9%	14,2%	12,9%
Unna	15,2%	15,7%	15,7%	17,2%	15,2%
Warendorf	12,4%	13,0%	13,0%	14,3%	12,8%
<b>Gesamt</b>	<b>13,1%</b>	<b>13,5%</b>	<b>13,5%</b>	<b>14,6%</b>	<b>13,2%</b>

\*ohne Dezember

**KVWL Stand  
16.01.2023**

**Polypharmazie**

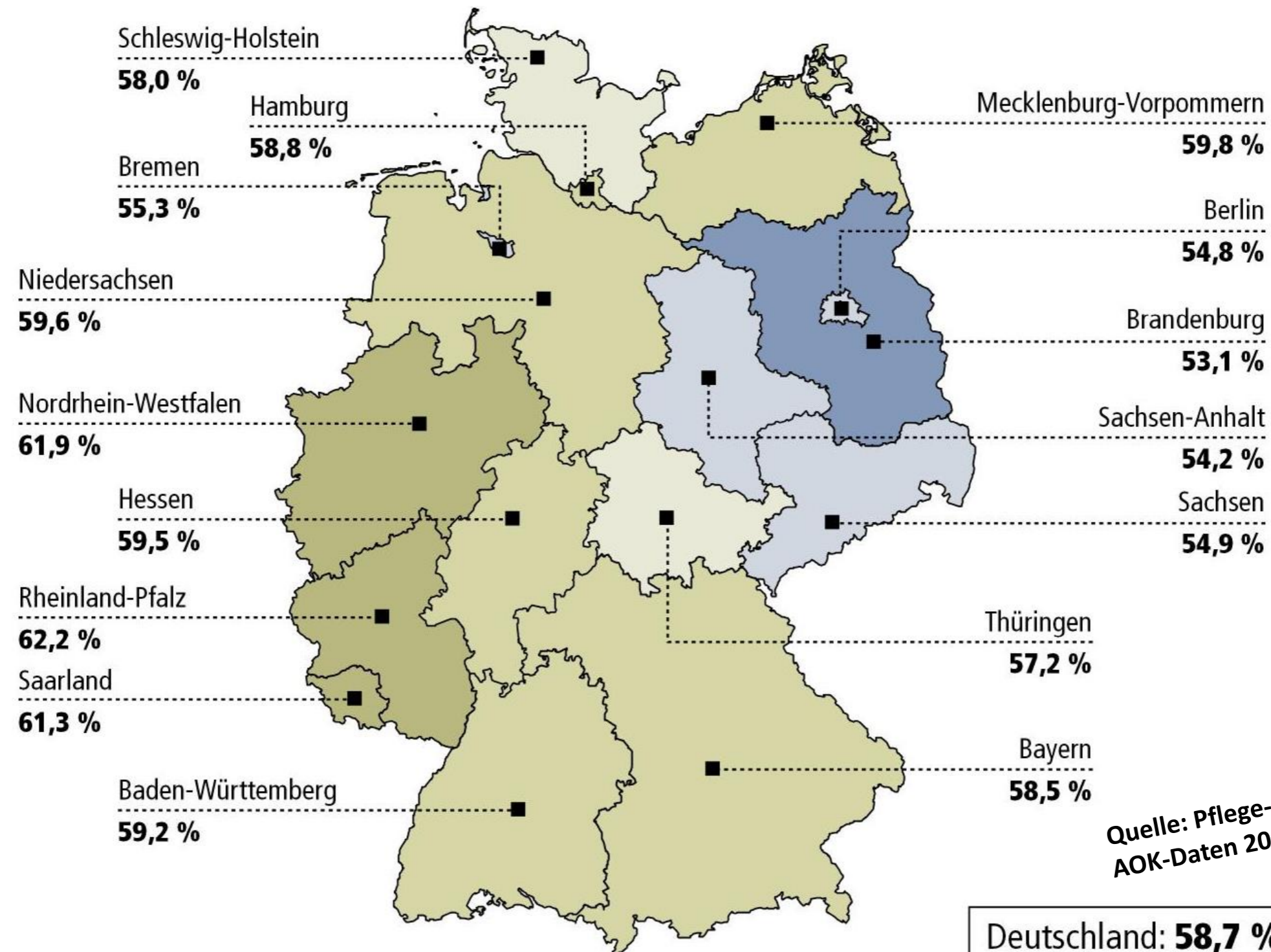
**Mind. 5 Wirkstoffe über  
mind. 2 Quartale**

**Rezeptpflichtige  
ambulante Arzneimittel**

**Gesetzlich Versicherte**

**(ohne Antibiotika)**

# Anteil Pflegebedürftige mit Polymedikation 2015

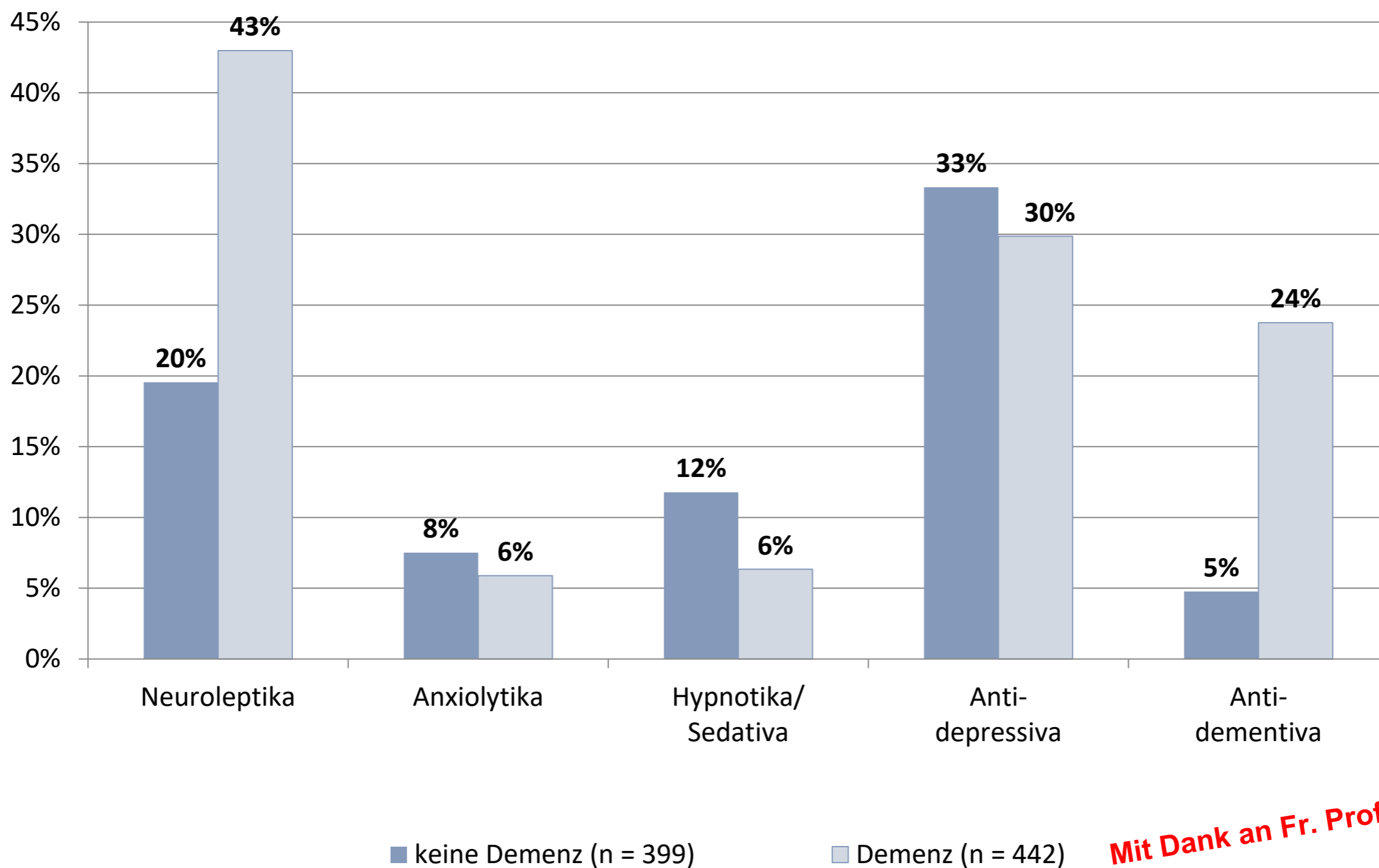


Quelle: Pflege-Report 2017;  
AOK-Daten 2015, GKV-standardisiert



Mit Dank an Fr. Prof Thürmann

# Anteil Pflegebedürftige in Pflegeheimen mit Verordnungen in der Dauermedikation



**Mit Dank an Fr. Prof Thürmann**

Quelle: Bergner 2016; Verschreibungsmuster und unerwünschte Wirkung bei Älteren, Bonn



Tweet



vorlesen

## Pflege-Report 2017: Pflegeheimbewohner erhalten zu viele Psychopharmaka



v.l.: Dr. Kai Behrens, Prof. Dr. Petra A. Thürmann, Dr. Antje Schwinger, Martin Litsch

(05.04.17) Ein Teil der rund 800.000 Pflegeheimbewohner in Deutschland erhält zu viele Psychopharmaka. Besonders betroffen sind die rund 500.000 Demenzkranken. Das zeigt eine vom Bundesgesundheitsministerium geförderte Untersuchung der Klinischen Pharmakologin Professor Petra Thürmann, deren Ergebnisse im Pflege-Report 2017 enthalten sind. Demnach erhielten gut 30 Prozent der Bewohner ein Antidepressivum, wobei es kaum Unterschiede zwischen Pflegebedürftigen mit oder ohne Demenz gibt. Dagegen bekommen 40 Prozent der Bewohner mit Demenz dauerhaft mindestens ein Neuroleptikum, aber nur knapp 20 Prozent der Heimbewohner ohne Demenz.

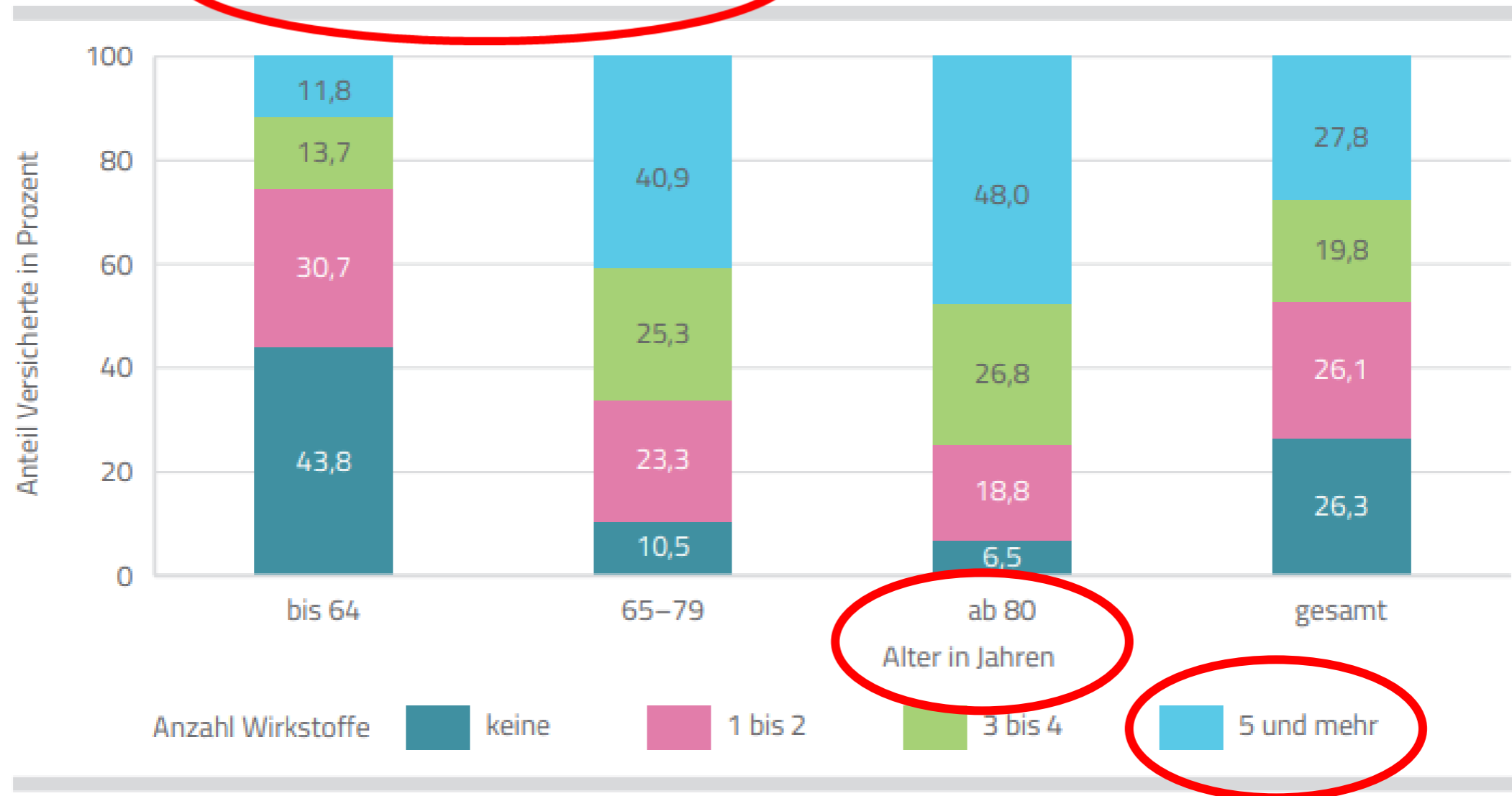
Mit Blick auf unerwünschte Nebenwirkungen wie Stürze, Schlaganfälle oder Thrombosen warnt Professor Thürmann: "Neuroleptika werden als Medikamente zur Behandlung von krankhaften Wahnvorstellungen, sogenannten Psychosen, entwickelt. Nur ganz wenige Wirkstoffe sind zur Behandlung von Wahnvorstellungen bei Demenz zugelassen, und dann auch nur für eine kurze

**Fazit: Bei Neuordnung Dosierung zeitlich begrenzen  
Ausschleichversuch sofort einplanen**

# Barmer Arzneimittelreport 2020



Abbildung 2.34: Anteil versicherte nach Anzahl ärztlich verordneter Wirkstoffe pro Patient am Tag der Krankenhausaufnahme



Versicherte mit Krankenhausaufenthalt im Jahr 2017, durchgängig versichert 364 Tage vor Krankenhausaufnahme, N = 1.212.503  
Quelle: BARMER-Daten 2018

# “High Prevalence of Multimorbidity and Polypharmacy in Elderly Patients With Chronic Pain Receiving Home Care are Associated With Multiple Medication-Related Problems”



➤ **N = 355, > 65 J., chron. Schmerzpatienten zu Hause in Berlin**

- **91,6% der Patienten waren multimorbide**
- **89,5% der Patienten hatten eine Polypharmazie**
  - **Im Median 9 Medikamente**
- **184 potenziell relevante Arzneimittelinteraktionen in 34.0% d. Patienten**
  - **Davon 1/3 (ca.11%) schwergradig**
- **Patienten mit Antikoagulantien**
  - **Arzneimittelinteraktionen in 35%, Unterversorgung in 32,3%**
- **Patienten mit Schleifendiuretika**
  - **Arzneimittelinteraktionen in 27,5%, Überversorgung in 15,5%**
- **Patienten mit Simvastatin**
  - **Arzneimittelinteraktionen in 20%**

**ACHE Studie**

**Schneider et al., Front Pharmacol 2021**



# Barmer Arzneimittelreport 2022

Tabelle 1.6: Top 20 der am häufigsten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2021

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl Versicherter mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2020 in Prozent
1	M01AE01	Ibuprofen	1.546.396	-0,6
2	N02BB02	Metamizol-Natrium	1.175.076	-1,2
3	A02BC02	Pantoprazol	1.145.922	+1,8
4	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	1.006.723	-0,9
5	C09AA05	Ramipril	800.697	-0,3
6	C07AB07	Bisoprolol	770.850	+1,0
7	C09CA06	Candesartan	644.645	+9,0
8	C08CA01	Amlodipin	589.320	+1,2
9	C07AB02	Metoprolol	578.032	-2,7
10	C10AA05	Atorvastatin	524.102	+12,4
11	C03CA04	Torasemid	514.955	+1,8
12	C10AA01	Simvastatin	480.597	-8,1
13	R03AC02	Salbutamol	391.513	-4,4
14	J01CA04	Amoxicillin	381.604	-8,2
15	M01AB05	Diclofenac	368.621	-8,8
16	A10BA02	Metformin	366.342	+2,5

17. Prednisolon

18. ASS

19. Colecalciferol

20. Allopurinol

# Niereninsuffizienz und Medikation bei Pflegeheimbewohnern

Hoffmann F et al., (IMREN). Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 92–8

- **N = 852 Pflegeheimbewohner in Bremen und Niedersachsen**
  - **Alter 83,3 J.**
  - **Kreatinin Clearance nach Cockcroft-Gault, in 19% nicht erhältlich**
  - **63% der Bewohner hatten eine Niereninsuffizienz**
  - **Davon 48,2% mittelgradig mit einer GFR von 50-30 ml/min**
  - **Davon 15,5% hochgradig mit einer GFR von < 30 ml/min**

## Bei vorliegender Nierenfunktion nicht adäquat dosierte Medikamente

Rang	Wirkstoff (ATC-Code)	Anzahl (%)
1.	Ramipril (C09AA05)	22 (40,7 %)
2.	Gabapentin (N03AX12)	7 (13,0 %)
3.	Allopurinol (M04AA01)	6 (11,1 %)
4.	Acetyldigoxin (C01AA02)* <sup>2</sup>	2 (3,7 %)
5.	Levetiracetam (N03AX14)* <sup>2</sup>	2 (3,7%)
<b>Gesamt</b>		<b>54 (100 %)</b>

## Bei vorliegender Nierenfunktion kontraindizierte Medikamente

Rang	Wirkstoff (ATC-Code)	Anzahl (%)
1.	Metformin (A10BA02)	24 (20,9 %)
2.	Kaliumchlorid (A12BA01)	14 (12,2 %)
3.	Hydrochlorothiazid (C03AA03)	11 (9,6 %)
4.	Calciumcarbonat und Colecalciferol (A12AX01)	8 (7,0 %)
5.	Phenprocoumon (B01AA04)* <sup>3</sup>	5 (4,3 %)
<b>Gesamt</b>		<b>115 (100 %)</b>

# Fallbeispiel Polypharmazie

Mann NK, Schmiedl J, Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter. S. 54ff.  
Aus: Praktische Neurogeriatrie, 2. Auflage, 2022, Kohlhammer Verlag

- **82-jähriger Patient mit Sturz, zunehmender Verwirrtheit, Schwindel, Somnolenz und Bradykardie**
- **An Vorerkrankungen: leichte Demenz, Depression, Schlafstörungen, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, chronische Rückenschmerzen und eine Inkontinenz**
  - **Melperon (50 mg 1-0-1)**
  - **Quetiapin (50 mg retard 0-0-1)**
  - **Amitriptylin (50 mg 1-0-1)**
  - **Metoprolol (50 mg 1-0-0)**
  - **Ramipril (5 mg 1-0-1)**
  - **Terazosin (2 mg 1-0-0)**
  - **Metformin/Sitagliptin (850 mg/50 mg 1-0-1)**
  - **Memantin (20 mg 1-0-0)**
  - **Tramadol (50 mg bei Bedarf)**
  - **Dimenhydrinat (150 mg Suppositorien, bei Bedarf)**

# Fallbeispiel Polypharmazie

Mann NK, Schmiedl J, Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter. S. 54ff.  
Aus: Praktische Neurogeriatrie, 2. Auflage, 2022, Kohlhammer Verlag

Günnewig/Erbguth/Boelmans (Hrsg.)

## Praktische Neurogeriatrie

Syndrome und Krankheitsbilder –  
Diagnostik und Therapie –  
Sozialmedizin und Recht

2., erweiterte und  
überarbeitete Auflage

Kohlhammer

### ➤ Folgende Probleme liegen vor:

- **Poor Metabolizer CYP2D6** im Gentest
- **Melperon** führt zur **Abbauhemmung** von **Amitriptylin** und **Metoprolol**
  - **Resultat:** mehr **anticholinerge UAW** und **Bradycardie**
- **Anticholinerge UAW** von **Dimenhydrinat**, **Quetiapin**, **Amitriptylin**, **Terazosin**
  - **Resultat:** **Delir**, **Mundtrockenheit**
- **Sedierung** durch **Tramadol**, **Quetiapin**, **Melperon**, **Dimenhydrinat**
- **QT-Zeit** Verlängerung durch **Amitriptylin**, **Dimenhydrinat**, **Melperon**, **Quetiapin**
- **Serotonerge Effekte** durch **Amitriptylin** und **Tramadol**

### ➤ Konsequenz? Mehrere Lösungsmöglichkeiten:

- Ersetzen oder **Dosisminderung** von **Amitriptylin**, **Melperon**, **Metoprolol**, **Tramadol**, **Dimenhydrinat**,
- Alternativen? **Bisoprolol**, **Pipamperon**, **Mirtazapin**, **Novamin** oder **Tilidin**

## Substanzen mit CYP-Interaktionen und Alternativen

Mann NK, Schmiedl J, Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter. S. 50ff.  
 Aus: Praktische Neurogeriatrie, 2. Auflage, 2022, Kohlhammer Verlag

Wirkstoffgruppen <sup>⊠</sup>	Mechanismus <sup>⊠</sup>	Wirkstoff mit hohem Interaktionspotenzial <sup>⊠</sup>	Wirkstoff mit keinem bzw. niedrigerem Interaktionspotenzial <sup>⊠</sup>
SSRI/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer <sup>⊠</sup>	Inhibition CYP2D6 <sup>⊠</sup>	Fluoxetin <sup>¶</sup> Paroxetin <sup>⊠</sup>	Fluvoxamin (cave: hemmt CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4) <sup>¶</sup> Citalopram <sup>⊠</sup>
Neuroleptika <sup>⊠</sup>	Inhibition CYP2D6 <sup>⊠</sup>	Haloperidol <sup>¶</sup> Melperon <sup>⊠</sup>	Pipamperon <sup>⊠</sup>
Fluorchinolone <sup>⊠</sup>	Inhibition CYP1A2 <sup>⊠</sup>	Ciprofloxacin <sup>¶</sup> <sup>⊠</sup>	Levofloxacin <sup>¶</sup> Moxifloxacin <sup>¶</sup> Ofloxacin <sup>⊠</sup>
Makrolidantibiotika <sup>⊠</sup>	Inhibition CYP3A4 <sup>⊠</sup>	Clarithromycin (cave: hemmt auch CYP2C19) <sup>¶</sup> Erythromycin <sup>⊠</sup>	Roxithromycin (schwache Hemmung) <sup>¶</sup> Azithromycin (keine CYP3A4-Hemmung, aber cave: hemmt P-gp) <sup>⊠</sup>
Betablocker (XE "Betablocker") <sup>⊠</sup>	Substrat von CYP2D6 <sup>⊠</sup>	Metoprolol <sup>¶</sup> Nebivolol <sup>⊠</sup>	Atenolol <sup>¶</sup> Bisoprolol <sup>⊠</sup>
Statine <sup>⊠</sup>	Substrat von CYP3A4 <sup>⊠</sup>	Atorvastatin <sup>¶</sup> Lovastatin <sup>¶</sup> Simvastatin <sup>⊠</sup>	Fluvastatin (cave: CYP2C9) <sup>¶</sup> Pravastatin <sup>¶</sup> Rosuvastatin <sup>⊠</sup>
PPI/Protonenpumpen-Inhibitoren <sup>⊠</sup>	Inhibition CYP2C19 <sup>⊠</sup>	Omeprazol <sup>¶</sup> Esomeprazol <sup>⊠</sup>	Pantoprazol <sup>⊠</sup>

**Empfehlung:**  
**CYP arme**  
**Substanzen**  
**systematisch**  
**nutzen,**  
**zumindest bei**  
**Polypharmazie**

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	Pgp
Moclo	● ↑			● ↑	● ↑		
Citalo				●	●	●	
Esc				●	●	●	
Fluo	●	●		●	● ↑	● ↑	
Fluvo	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	
Par		●			● ↑	●	
Ser	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	● ↑	
Mirt	●		●		●	●	
Reb						●	
Bup		●			↑		
Venla			●	●	●	●	●
Dulo	●				● ↑		
Ago	●		●	●			
Tia							
Vort			●		●	●	
Joh	● ↓					● ↓	● ↓

# Antidepressiva und CYP-System

Keine oder wenig CYP – Interaktion

● = Substrat

↑ = Hemmer

↓ = Induktior

● = klinisch relevant

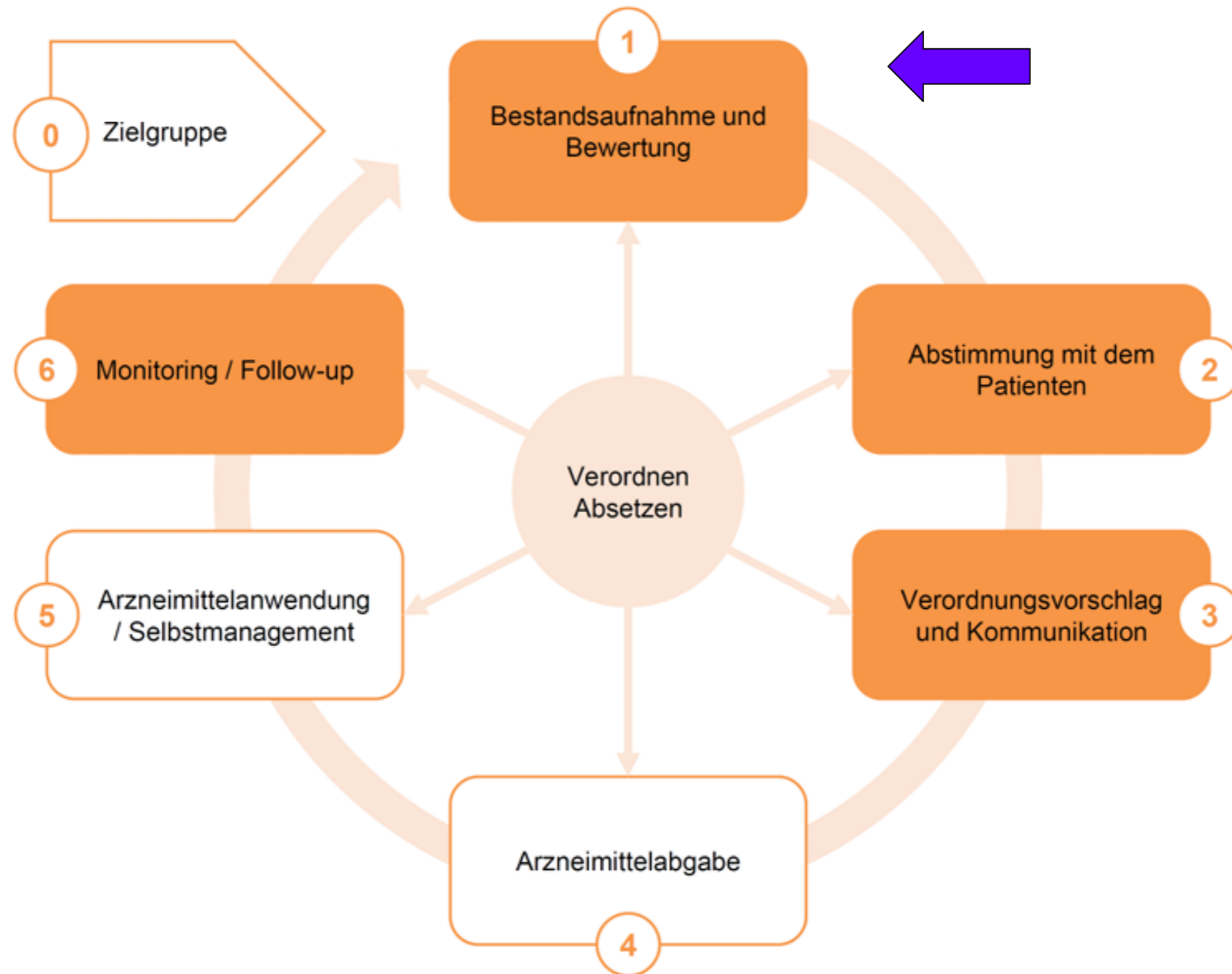
modifiziert nach [www.psiac.de](http://www.psiac.de)



## ➤ Barmer Arzneimittelreport 2022

### ➤ **Projekt ADAM der Barmer und KVWL bei Polypharmazie Patienten**

- **N = 937 Ärzte,**
- **N = 11.293 Pat. / Interventionsgruppe, N = 9.112 Pat. / Kontrollgruppe**
- **Digitaler Überblick für Hausärzte über**
  - **die Gesundheitshistorie ihrer Patienten**
  - **in der Apotheke abgegebene Arzneimittel,**
  - **alle mitbehandelnden Ärzte inklusive dokumentierter Diagnosen**
  - **bisherige Krankenhausbehandlungen und von Heil- und Hilfsmitteln**
  - **Elektronische Prüfung d. Pharmakotherapie (gefährliche Kombinationen)**
- **Ergebnis**
  - **Relative Reduktion der Mortalität um 10 bis 20%**
  - **NNT 1 : 143 zur Vermeidung eines Todesfalls**





# DEGAM Leitlinie 2021 - Medikationsprozess

Tabelle 1: Medication Appropriateness Index (MAI) (durch Leitliniengruppe modifiziert nach Hanlon <sup>73</sup>)

Bewertungsdimension	Leitfragen	MAI-Item Nr.	Seiten-Nr.
1. Indikation – Evidenz – Therapiedauer	• Gibt es eine Indikation für das Medikament?	1	39
	• Ist das Medikament wirksam für die Indikation und die Patientengruppe?	2	39
	• Ist die Dauer der medikamentösen Therapie adäquat? ( <i>seit wann verordnet?*</i> )	9	41
2. Dosierung – Arzneimittelwechselwirkungen - Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen	• Stimmt die Dosierung? <i>Besteht eine relevante Einschränkung der Nieren oder Leberfunktion?</i>	3	42
	• Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten?	6	46
	• Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten / Zuständen? <i>Bestehen kardiale Vorerkrankungen und/oder eine QT- oder AV-Verlängerung? Gibt es Altersbeschränkungen (PIM, FRID, ACh)?*</i>	7	50 52 54 59
3. Medikationsplan - Einnahmeverordnungen – Anwendbarkeit – Doppelverordnungen – Adhärenz	• <i>Liegt ein aktueller und schriftlicher Einnahmeplan vor? Sind die Einnahmeverordnungen korrekt? (Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, Einnahmezeit, Relation zu den Mahlzeiten)</i>	4	61
	• Sind die Handhabung und Anwendungsvorschriften praktikabel?	5	61
	• Bestehen Doppelverschreibungen?	8	62
	• Ist die Adhärenz zur Therapie gegeben? (s. Abschnitt Informationsgewinnung und Kommunikation)	-	63
4. Unterversorgung	• <i>Wird jede behandlungsbedürftige Indikation therapiert?</i>	-	64
5. Wirtschaftlichkeit	• Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?	10	65

**Bestandsaufnahme  
und  
Bewertung  
mit Hilfe von  
Medication  
Appropriateness  
Index**

**Cave Indikation:  
Keine Laborkosmetik  
Primärprophylaxe?  
Indikation entfallen?**

**Falls alle Fragen richtig  
Beantwortet, dann  
Polypharmazie indiziert**

\*Leitfragen in kursiv betreffen Operationalisierungen bzw. Ergänzungen des MAI-Items durch die Leitliniengruppe

Abkürzungen: ACh – Anticholinergika/Medikamente mit anticholinergen Effekten, FRID – Fall Risk Inducing Drugs (sturzinduzierende Medikamente), PIM – Potentiell Inadäquate Medikamente

# Präparatewahl im Alter bei Multimorbidität und Polypharmazie

## ➤ Unterstützung in der Substanzwahl durch Anwendung der

### - **PRISCUS 2.0**

- **Potentiell inadäquate Medikamente (PIM) mit Alternativvorschlägen**

Mann et al., Dtsch Arztebl Int **2023**; 120: 3-10

- **34 START Kriterien, ab dem 65 Lj.**

(Screening Tool to **A**lert doctors to **R**ight **T**reatment)

- **Leitsätze zum Beginn einer Therapie**

- **80 STOPP-Kriterien für PIM, ab dem 65 Lj.**

(Screening Tool of **O**lder **P**ersons potentially inappropriate **P**rescriptions)

- **Leitsätze zur Beendigung einer potentiell inadäquaten Therapie**

Gallagher P et al., Consensus Validation, Int J Clin Pharmacol Ther, Vol 46, 2/2008, 72-83

- **FORTA Klassifikation (Fit for the aged)**

- **Einteilung Pharmaka in 4 Gruppen nach Verträglichkeit und Wirksamkeit**

- **Nutzen: A = belegt, B = mit Einschränkungen, C = ungünstig, D = meiden**

Kuhn-Thiel A., Weiß C., Wehling M., Consensus Validation, Drugs Aging. 2014; 31(2): 131–140

# Priscus 2.0

Mann et al., Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3-10

## ➤ **Aktuell 2023 publiziert**

- **Substanzbewertung durch Delphi Verfahren mit 59 ÄrztInnen**

## ➤ **187 Wirkstoffe als PIM bewertet, dabei 133 Wirkstoffe neu aufgenommen**

- **Dosis- oder Zeitgrenze(n) ab der/denen ein Wirkstoff ein PIM ist**
- **besser geeignete Alternativen**
- **Angaben zum Monitoring bei Einsatz des Wirkstoffs**
- **zu vermeidende Komedikation oder Komorbiditäten bei Einsatz des Wirkstoffs**
- **sonstige Anmerkungen und Kommentare**

## ➤ **Beispiele**

- **Protonenpumpenhemmer (PPI) mit Therapie über 8 Wochen bedenklich**
- **Ibuprofen höher dosiert als 1200 mg/d und länger als 1 Woche ohne PPI**
- **Risperidon länger als 6 Wochen verordnet = PIM**

# START Kriterien für das kardiovaskuläre System

Barry P.J., et al., Age and Ageing 2007; 36:632–638

1. Warfarin in the presence of chronic atrial fibrillation, where there is no contraindication to warfarin.
2. Aspirin or Clopidigrel with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease in patients in sinus rhythm, where therapy is not contraindicated.
3. Antihypertensive therapy where systolic BP consistently > 160 mmHg, where antihypertensive therapy is not contraindicated. **SPRINT Studie 2015**
4. Statin therapy in patients with documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where the patients' functional status remains independent for activities of daily living and life expectancy is more than 5 years
5. ACE inhibitor in chronic heart failure, where no contraindication exists.
6. ACE inhibitor following acute myocardial infection.

**STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2**  
**O'Mahoney et al., Age Ageing, 2015 Mar; 44(2): 213–218.**

# STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria

Gallagher P., O'Mahoney Dennis, *Age Ageing* (2008) 37 (6): 673-679.

**auszugsweise**

Criterion	N	Adverse effect of PIM as a causal or contributory factor to admission
<b>Cardiovascular system</b>		
Digoxin >125 µg per day with impaired renal function	4	1 (digoxin toxicity)
β-blocker with COPD	12	3 (recurrent exacerbation of COPD)
Diltiazem or verapamil with NYHA class III or IV heart failure	1	1 (severe CCF)
Aspirin ≥150 mg/day	1	0
<b>Central nervous system</b>		
TCA with dementia	2	2 (delirium, fall and fractured femur)

**STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2**  
O'Mahoney et al., *Age Ageing*, 2015 Mar; 44(2): 213–218.

# Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly

Alexandra M. Kuhn-Thiel, Christel Weiß, Martin Wehling and The FORTA authors/expert panel members, *Drugs Aging*. 2014; 31(2): 131–140.

## Therapie des art. Hypertonus

Renin-Angiotensin system inhibitors ACE inhibitors	A	<b>Nutzen:</b> <b>A = belegt</b> <b>B = mit Einschränkungen</b> <b>C = ungünstig</b> <b>D = meiden</b>
Angiotensin receptor antagonists	A	
Long-acting calcium antagonists, dihydropyridine type, for example amlodipine	A	
Betablockers	B	<b>Note: Metoprolol is metabolized by CYP2D6: 5-10% of Caucasians are poor metabolizers</b>
Diuretics	B	<b>Note: favorable in connection with cardiac insufficiency</b>
Alpha blockers	C	
Spiroonolactone	C	<b>Note: frequent, clinically relevant hyponatremia</b>
Moxonidine	C	
Clonidine	D	<b>Note: May be applied when hypertensive crisis is accompanied by tachycardia</b>
Minoxidil	D	

# VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification

Wehling M et al., Age Ageing (2016) 45 (2): 262-267.

- **N = 409, Studie mit Interventions- und Kontrollarm**
- **Pat. > 5 Tage in 2 deutschen Geriatrien**
- **Anwendung der FORTA Klassifikation durch externe Beratung**
  
- **Ergebnisse**
  - **Vermeidung UAW Number Needed to Treat 5/1**
  - **ADL gebessert**
  - **Nierenfunktion gebessert**
  
  - **Über-/Untertherapie gebessert bei**
    - **Hypertonus, KHK, Herzinsuff., COB, VHF**
  
  - **Übertherapie gebessert bei**
    - **PPI Gabe**
  
  - **Untertherapie gebessert bei**
    - **Osteoporose**

# Wichtigste Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Alter

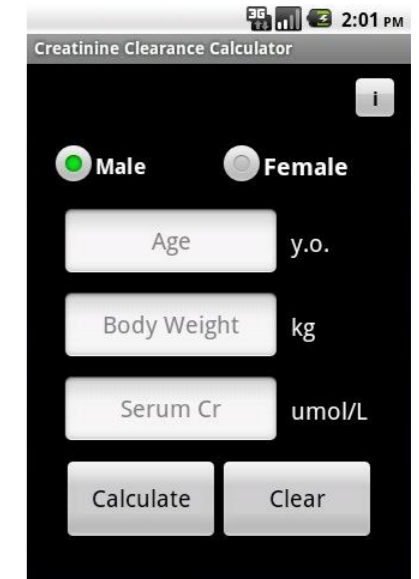
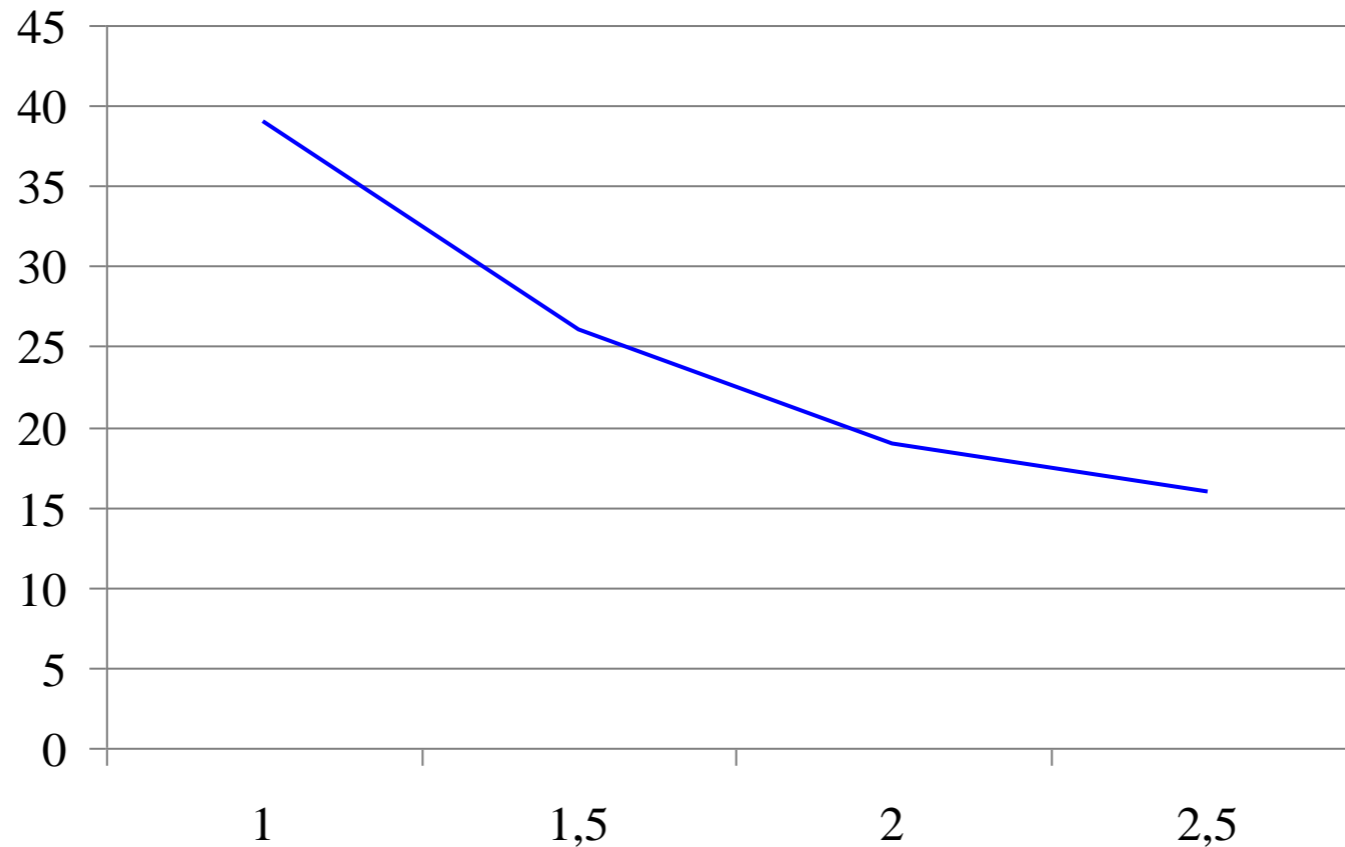
- **Eingeschränkte Nierenfunktion (vorbestehende Organschäden)**
  - Kumulation der Pharmaka
- **Niedriges Körpergewicht und Gebrechlichkeit (Frailty)**
  - Erhöhte Vulnerabilität, Überschätzung der Nierenfunktion
- **Multimorbidität**
  - Erhöhte Vulnerabilität, Polypharmazie
- **Polypharmazie**
  - Steigendes Risiko von Interaktion und UAW



# Präparatewahl bei Niereninsuffizienz

90 jährige Patientin, 66 kg KG

Kreatinin  
Clearance  
ml/min



APP: MedCalc

Kreatinin mg/dl

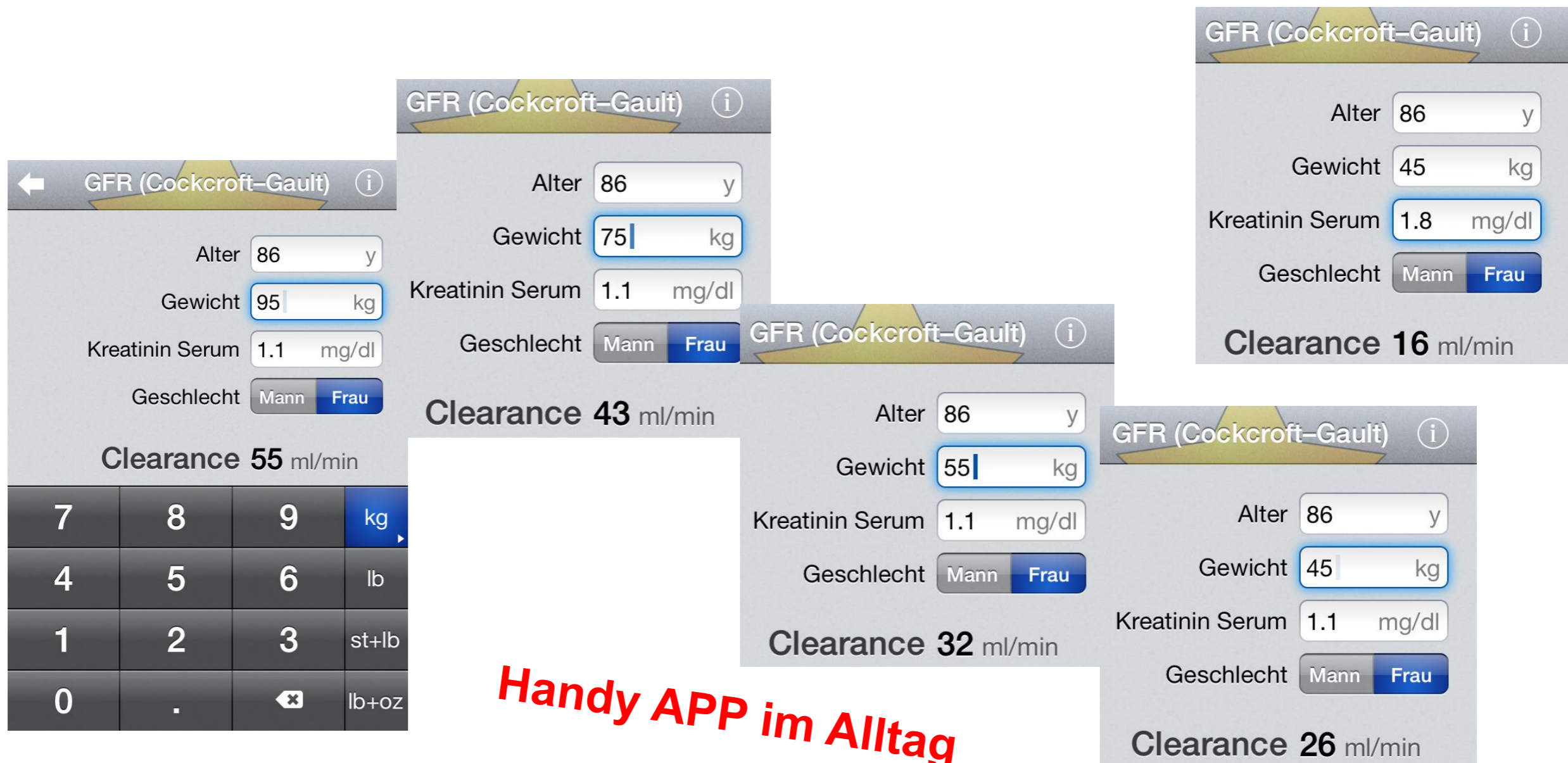
Beispiel relevante Pharmaka: nOAK, NSAR, Morphin, Diuretika, Antibiotika, Digoxin, Pregabalin, orale Antidiabetika etc.

[www.dosing.de](http://www.dosing.de) (Prof. Haefeli, Klin. Pharmakologie, Uni Heidelberg)

# Niere und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

GFR mittels MDRD oder CKDEpi ist genauer, aber **Cockcroft-Gault zeigt bei Untergewicht am besten eine bedeutsame Clearance-Einschränkung**

**Standard-Labor mit GFR Schätzung genügt bei Normalgewicht um 75 Kg/KG**



The screenshots illustrate the impact of weight on GFR calculation using the Cockcroft-Gault formula. The parameters are constant across all examples: Age = 86 years, Serum Creatinine = 1.1 mg/dl, and Gender = Female.

Weight (kg)	Calculated Clearance (ml/min)
95	55
75	43
55	32
45	16
45	26

**Handy APP im Alltag**

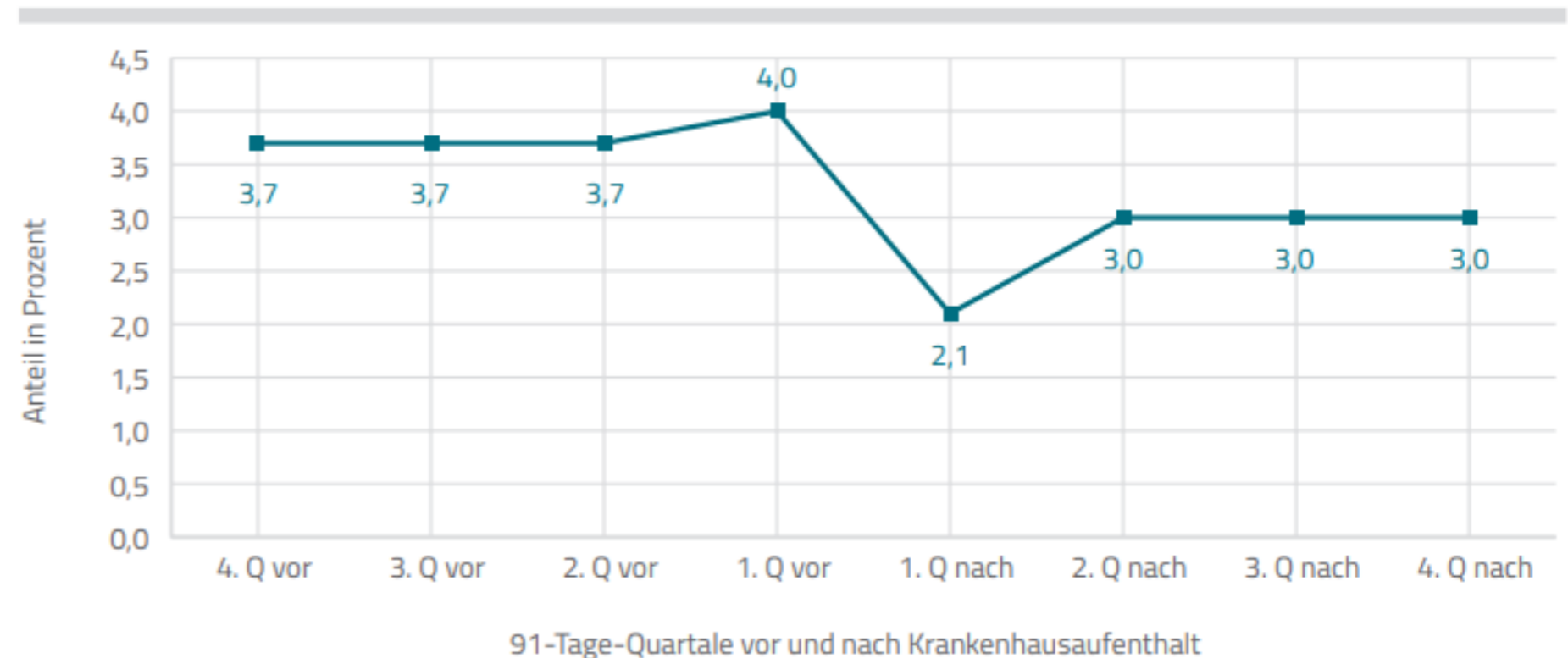


## Tripple whammy vor & nach stat. Therapie

- ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist/Renin-Inhibitor **und** Diuretikum **und** nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) =
- Triple Whammy = ein dreifacher Angriff auf die Nierenfunktion
- Kombination bedeutet hohes Risiko für ein akuten Nierenversagen

80% der mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens verbundenen Verordnungen dieser ungünstigen Arzneimittelkombination persistieren auch nach dem Krankenhausaufenthalt.

Abbildung 2.38: Zeitlicher Verlauf des Anteils der Krankenhauspatienten mit Triple Whammy vor bis nach Krankenhausaufenthalt





# Restless legs Syndrom

- **Patient weibl., 85 J., Aufnahme 08.01.12**
  
- **Massive Bewegungsunruhe mit ständigen Gliederbewegungen**
- **Vorbekannte Diagnosen**
  - Refluxösophagitis mit Ulcera
  - Zust. n. Hemikolektomie bei Divertikelperforation
  - Restless Legs Syndrom
  - Art. Hypertonie
  - Urininkontinenz
  
- **Medikation**
  - HCT                    25 - 0 - 0 mg
  - Ass                    100 - 0 - 0 mg
  - Mg verla            1 - 1 - 0 mg
  - Macrogol            1 - 1 - 1
  - Eryfer                100 - 0 - 0 mg
  - Pantoprazol        40 - 0 - 0 mg
  - Mirtazapin         30 - 0 - 0 mg
  - Amioxid             120 - 0 - 0 mg
  - Sifrol                0 - 0 - 0,52 mg
  - Levodopa            125/25 - 0 - 0 mg
  - Levodopa ret       0 - 200/50 - 200/50 mg
  - Trospi                30 - 0 - 30 mg
  - MCP Trpf.          30 - 30 - 30 gtt.
  - Novaminsulfon b. Bed. bis 4 x 30 gtt.

## Beispiel UAW Verschreibungskaskade



RLS wird therapiert, *MCP* wegen UAW Übelkeit, Pat. klagt mehr Unruhe

↳ UAW Unruhe als neues Symptom gedeutet + *Mirtazapin* = mehr RLS

↳ mehr RLS = mehr Klagen über Unruhe

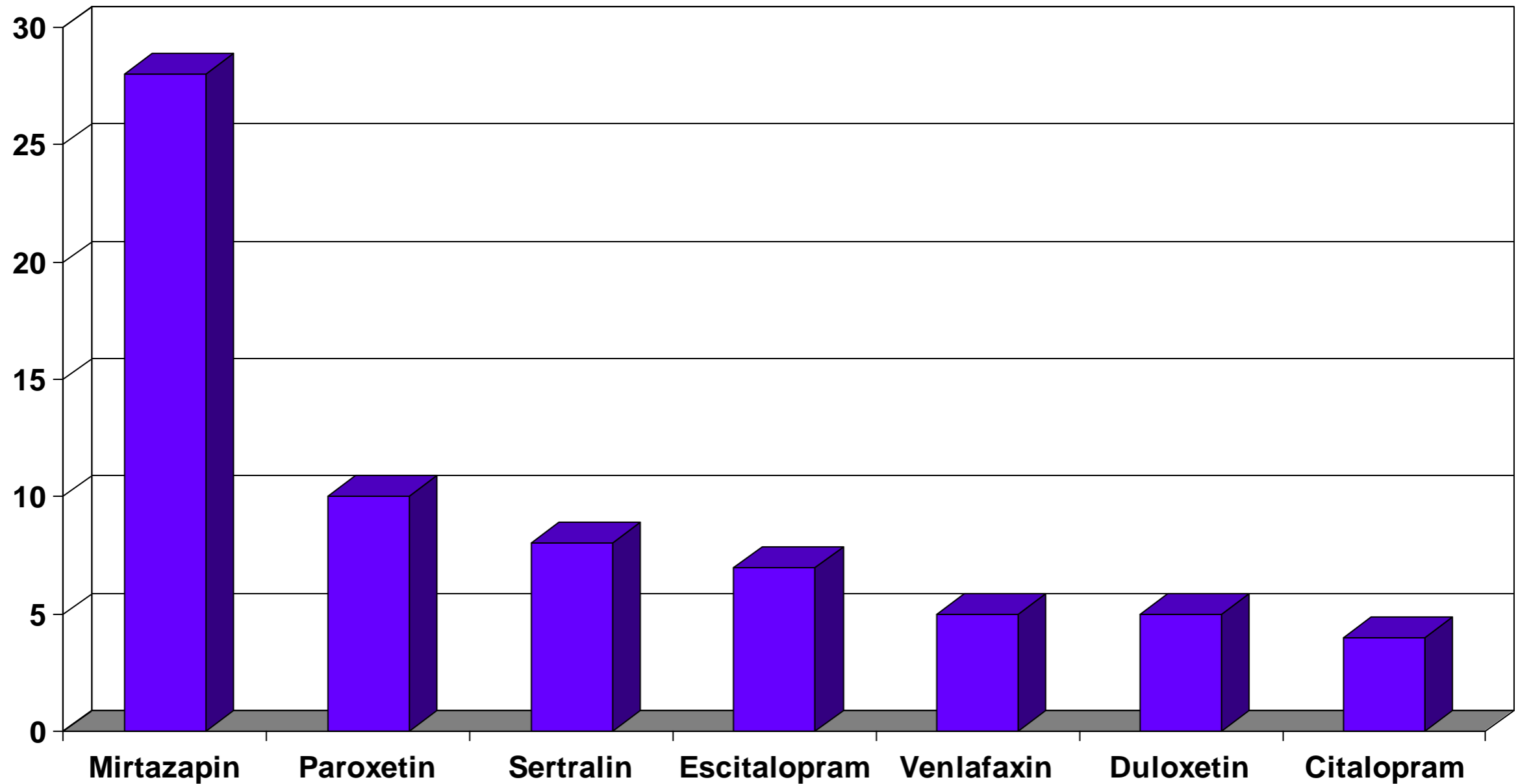
↳ UAW als Exacerbation gedeutet + *Amitriptylinoxid*

↳ UAW Polypharmazie = Bewegungsturm

**UAW einer Therapie nicht als neues Symptom oder Exazerbation fehldeuten**

# Restless legs syndrome as side effect of second generations antidepressant

Rottach KG et al., 2009, J Psych Research 43: 70-75



# Polypharmazie – Verordnungskaskaden

Schmiedl S, Mann NK, Iatrogene Störungen der Arzneimitteltherapie. S. 231ff  
 Aus: Praktische Neurogeriatrie, 2. Auflage, 2022, Kohlhammer Verlag

Günnewig/Erbguth/Boelmans (Hrsg.)

## Praktische Neurogeriatrie

Syndrome und Krankheitsbilder –  
 Diagnostik und Therapie –  
 Sozialmedizin und Recht

2., erweiterte und  
 überarbeitete Auflage

Kohlhammer

Wirkstoff-1	Symptom-1	Wirkstoff-2	Symptom-2	Wirkstoff-3
Antibiotikum	Übelkeit	Metoclopramid	EPS	Levodopa
Thiazid-Diuretikum	Hyperurikämie	Allopurinol	Exanthem	Kortikosteroid, Antihistaminikum
Tolterodin, Amitriptylin	kognitive Störungen	Rivastigmin	Agitiertheit	Neuroleptikum
SSRI (Fluoxetin)	Agitiertheit	niedrig potentes Neuroleptikum	EPS	Levodopa
Cholinesterasehemmer	Dranginkontinenz	Spasmolytikum	Verschlechterung der Kognition	Erhöhung der Dosierung der Cholinesterasehemmer
Digitalis (Digoxin, Digitoxin)	Übelkeit	Metoclopramid	Unruhe	Mirtazapin
Calciumantagonist	Ödeme	Schleifendiuretikum	Obstipation (Hypokaliämie) Dranginkontinenz	Laxans, Spasmolytikum

EPS: Extrapiramidalmotorische Störungen



## ➤ Fall risk increasing drugs = FRID

- Metaanalyse von 22 aus 11.118 Studien
- Sturzgefahr im Alter abhängig von Substanzgruppen
- OD = Sturzwahrscheinlichkeit zur Normalbevölkerung

Antidepressiva	OR 1,68
Neuroleptika	OR 1,59
Benzodiazepine	OR 1,57
Hypnotika	OR 1,47
Antihypertensiva	OR 1,24
NSAR	OR 1,21
Diuretika	OR 1,07
Betablocker	OR 1,01
Narcotika	OR 0,96

**NSAR**  
**anticholinerg und**  
**Verordnungskaskade**

Woolcott et al., Arch Intern Med. 2009; 169(21): 1952-60



# Sturzauslösende Mechanismen und Wirkstoffgruppen

Schmiedl S, Mann NK, Iatrogene Störungen der Arzneimitteltherapie. S. 231ff

Aus: Praktische Neurogeriatrie, 2. Auflage, 2022, Kohlhammer Verlag

Günnewig/Erbguth/Boelmans (Hrsg.)

## Praktische Neurogeriatrie

Syndrome und Krankheitsbilder –  
Diagnostik und Therapie –  
Sozialmedizin und Recht

2., erweiterte und  
überarbeitete Auflage

Kohlhammer

Sturz-auslösender Mechanismus (Auswahl)α	Wirkstoffgruppe (Auswahl)α
Bradykardie (Synkope)α	Betablocke, kardial wirksame Calcium-Antagonistenα
Hypotonie (Synkope)α	ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Diuretika, Betablocker, andere <u>Antihypertensiva</u> α
Sedierung/Verlängerung der Reaktionszeitα	Benzodiazepine, Z-Substanzen, sedierende Neuroleptika und Antidepressivaα
(extrapyramidal-)motorische Störungα	v.a. „alte“, typische Neuroleptikaα



- „Study on Aging, Cognition and Dementia“ - AgeCoDe-Studie
  - Risikofaktoren und Prädiktoren für Demenz
  - N = 3327 in 130 Hausarztpraxen, BRD
    - **Medikamente mit anticholinergem Potential**
    - Bei 20,5 % aller Alterspatienten
    - Bei 34,5% der Demenzkranken
    - **Demenzrisiko steigt mit anticholinergem Potential**

Jessen F et al., 2010, Eur Arch Psychiatry Clin Neuro, 260 Suppl 2: S. 111-5

- **ZNS - Anticholinergika (Biperiden), Alprazolam, Chlodiazepoxid, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Diazepam, Duloxetine, Fluphenazin, Flurazepam, Maprotilin, Olanzapin, Oxazepam, Paroxetin, Thioridazin, Tricyklica,**
- **GI-Trakt - Atropin, Cimetidin, Dimenhydrinat, Loperamid, Pirenzipin, Ranitidin,**
- **Kardiaka - Digitalis, Disopyramid, Furosemid, ISDN, Nifedipin,  $\beta$ -Blocker**
- **Urologika - Trospiumchlorid, Oxybutinin, Tolterodin, diverse**
- **Diverse - Dipyridamol, Warfarin, Kortikosteroide, Codein, Opiate, Theophyllin, NSAR, Antibiotika ( $\beta$ -Lactam, Chinolone)**

Cancelli I et al., 2009, Neurol Sci, 30: 87-92

Iglseder B et al., 2010, Wien Med Wochenschr, 160/11-12: 281-85

# Anticholinergic risk scale (ARS)



nach: Rudolph et al., Arch Intern Med . 2008 Mar 10;168(5):508-13

Drugs with ACB Score of 1

Generic Name	Brand Name
Alimemazine	Theralen™
Alverine	Spasmonal™
Alprazolam	Xanax™
Aripiprazole	Abilify™
Asenapine	Saphris™
Atenolol	Tenormin™
Bupropion	Wellbutrin™, Zyban™
Captopril	Capoten™
Cetirizine	Zyrtec™
Chlorthalidone	Diuril™, Hygroton™
Cimetidine	Tagamet™
Clidinium	Librax™
Clorazepate	Tranxene™
Codeine	Contin™
Colchicine	Colcrys™
Desloratadine	Clarinex™
Diazepam	Valium™
Digoxin	Lanoxin™
Dipyridamole	Persantine™
Disopyramide	Norpace™
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™
Furosemide	Lasix™
Fluvoxamine	Luvox™
Haloperidol	Haldol™
Hydralazine	Apresoline™
Hydrocortisone	Cortef™, Cortaid™
Iloperidone	Fanapt™
Isosorbide	Isordil™, Ismo™
Levocetirizine	Xyzal™
Loperamide	Immodium™, others
Loratadine	Claritin™
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™
Morphine	MS Contin™, Avinza™
Nifedipine	Procardia™, Adalat™
Paliperidone	Invega™
Prednisone	Deltasone™, Sterapred™
Quinidine	Quinaglute™
Ranitidine	Zantac™
Risperidone	Risperdal™
Theophylline	Theodur™, Uniphyll™
Trazodone	Desyrel™
Triamterene	Dyrenium™
Venlafaxine	Effexor™
Warfarin	Coumadin™

Drugs with ACB Score of 2

Generic Name	Brand Name
Amantadine	Symmetrel™
Belladonna	Multiple
Carbamazepine	Tegretol™
Cyclobenzaprine	Flexeril™
Cyproheptadine	Periactin™
Loxapine	Loxitane™
Meperidine	Demerol™
Methotrimeprazine	Levoprome™
Molindone	Moban™
Nefopam	Nefogesic™
Oxcarbazepine	Trileptal™
Pimozide	Orap™

Drugs with ACB Score of 3

Generic Name	Brand Name
Amitriptyline	Elavil™
Amoxapine	Asendin™
Atropine	Sal-Tropine™
Benztropine	Cogentin™
Brompheniramine	Dimetapp™
Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™
Chlorpromazine	Thorazine™
Clemastine	Tavist™
Clomipramine	Anafranil™
Clozapine	Clozaril™
Darifenacin	Enablex™
Desipramine	Norpramin™
Dicyclomine	Bentyl™
Dimenhydrinate	Dramamine™, others
Diphenhydramine	Benadryl™, others
Doxepin	Sinequan™
Doxylamine	Unisom™, others
Fesoterodine	Toviaz™
Flavoxate	Urispas™
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™
Imipramine	Tofranil™
Meclizine	Antivert™
Methocarbamol	Robaxin™
Nortriptyline	Pamelor™
Olanzapine	Zyprexa™
Orphenadrine	Norflex™
Oxybutynin	Ditropan™
Paroxetine	Paxil™
Perphenazine	Trilafon™
Promethazine	Phenergan™
Propantheline	Pro-Banthine™
Propiverine	Detrunorm™
Quetiapine	Seroquel™
Scopolamine	Transderm Scop™
Solifenacin	Vesicare™
Thioridazine	Mellaril™
Tolterodine	Detrol™
Trifluoperazine	Stelazine™
Trihexyphenidyl	Artane™
Trimipramine	Surmontil™
Tropium	Sanctura™

## Categorical Scoring:

- Possible anticholinergics include those listed with a score of 1; Definite anticholinergics include those listed with a score of 2 or 3

## Numerical Scoring:

- Add the score contributed to each selected medication in each scoring category
- Add the number of possible or definite Anticholinergic medications

## Notes:

- Each definite anticholinergic may increase the risk of cognitive impairment by 46% over 6 years. <sup>3</sup>
- For each on point increase in the ACB total score, a decline in MMSE score of 0.33 points over 2 years has been suggested. <sup>4</sup>
- Additionally, each one point increase in the ACB total score has been correlated with a 26% increase in the risk of death. <sup>4</sup>

**Aging Brain Care**

www.agingbraincare.org

# Antidepressiva - anticholinerge Potenz

## Daten einer Metaanalyse aus 7 syst. Bewertungen

### “Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults”

Duran C et al., Europ J of Clin Pharmacol, 03/2013; 69(7)

Substanz	Anticholinerge Last	Substanz	Anticholinerge Last
Amitriptylin	3	Bupropion	0-1
Clomipramin	3	Citalopram	0-1
Doxepin	3	Duloxetin	0-1
Imipramin	3	Escitalopram	0-1
Maprotilin	3	Mirtazapin	0-1
Nortriptylin	3	Nefazodon	0-1
Trimipramin	3	Trazodon	0-1
Paroxetin	1-2	Sertralin	0
Fluoxetin	1	Venlafaxin	0
Fluvoxamin	1		

# „Anticholinergic Drug Exposure Increases the Risk of Delirium in Older Patients Undergoing Elective Surgery“

ELISABETH KRANKENHAUS  
RECKLINGHAUSEN



*The PAWEL Study Group 2022*

**Elektive Chirurgie: orthopäd., kardial, viszeral, Gefäße**

**N = 1470, mittleres Alter 77,3 Jahre**

**Post OP Delir in 23,4% bei Pat. mit anticholinergischer Medikation**

- **Anticholinergic Risk Skale (ARS) , Summe aus Graduierung 1 bis 3**
  - Risiko je Punkt 1,5 fach
- **Anticholinergic Burden Score (ABS), Anzahl anticholinergischer Medikation aus 56 Substanzen aufsummiert**
  - Risiko 2,7 fach für jede Substanz

Coupland et al. JAMA Intern Med. (2019) 179: 1084-93

Herrman et al., **2022**, Sec. Geriatric Medicine. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.871229>

**Intervention = Pharmakohygiene**





## ➤ Ursachen

- **Mehrere Erkrankungen, Therapie nach Leitlinien**
- **Verschiedene ärztliche Verordner / Fachgruppen**
- **OTC aus Eigeninitiative**
- **Fehlende Übersicht Gesamtmedikation**
- **Nebenwirkungen werden durch Neuverordnung behandelt (Kaskade)**
- **Übernahme von Therapieempfehlungen aus dem Krankenhaus  
ohne kritische Bewertung**
- **Wechselnde Rabattvertragsmedikation**
- **Alte Therapien werden unkritisch weitergeführt**

## Medikationsbewertung empfohlen.....

- **1 x im Jahr**
- **Bei Gesundheitsverschlechterung**
- **Bei Einnahmeproblemen – Adhärenz, Motorik, Kognition**
- **Neue Patienten mit Multimedikation**
- **Mehrere Psychopharmaka (oder ZNS wirksame Substanzen)**
- **Bei komplexen Medikationsplänen**
- **Bei Pat. mit unspezifischen Symptomen**
- **Bei Problemen mit dem Therapieregime**



# DEGAM Leitlinie 2021 - Medikationsprozess

Tabelle 1: Medication Appropriateness Index (MAI) (durch Leitliniengruppe modifiziert nach Hanlon <sup>73</sup>)

Bewertungsdimension	Leitfragen	MAI-Item Nr.	Seiten-Nr.
1. Indikation – Evidenz – Therapiedauer	• Gibt es eine Indikation für das Medikament?	1	39
	• Ist das Medikament wirksam für die Indikation und die Patientengruppe?	2	39
	• Ist die Dauer der medikamentösen Therapie adäquat? ( <i>seit wann verordnet?*</i> )	9	41
2. Dosierung – Arzneimittelwechselwirkungen - Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen	• Stimmt die Dosierung? <i>Besteht eine relevante Einschränkung der Nieren oder Leberfunktion?</i>	3	42
	• Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten?	6	46
	• Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten / Zuständen? <i>Bestehen kardiale Vorerkrankungen und/oder eine QT- oder AV-Verlängerung? Gibt es Altersbeschränkungen (PIM, FRID, ACh)?*</i>	7	50 52 54 59
3. Medikationsplan - Einnahmeverordnungen – Anwendbarkeit – Doppelverordnungen – Adhärenz	• <i>Liegt ein aktueller und schriftlicher Einnahmeplan vor? Sind die Einnahmeverordnungen korrekt? (Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, Einnahmezeit, Relation zu den Mahlzeiten)</i>	4	61
	• Sind die Handhabung und Anwendungs- vorschriften praktikabel?	5	61
	• Bestehen Doppelverschreibungen?	8	62
	• Ist die Adhärenz zur Therapie gegeben? (s. Abschnitt Informationsgewinnung und Kommunikation)	-	63
4. Unterversorgung	• <i>Wird jede behandlungsbedürftige Indikation therapiert?</i>	-	64
5. Wirtschaftlichkeit	• Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?	10	65

**Bestandsaufnahme  
und  
Bewertung  
mit Hilfe von  
Medication  
Appropriateness  
Index**

**Cave Indikation:  
Keine Laborkosmetik  
Primärprophylaxe?  
Indikation entfallen?**

**Falls alle Fragen richtig  
Beantwortet, dann  
Polypharmazie indiziert**

\*Leitfragen in kursiv betreffen Operationalisierungen bzw. Ergänzungen des MAI-Items durch die Leitliniengruppe

Abkürzungen: ACh – Anticholinergika/Medikamente mit anticholinergen Effekten, FRID – Fall Risk Inducing Drugs (sturzinduzierende Medikamente), PIM – Potentiell Inadäquate Medikamente

- **Medikamentenanamnese, Identifikation der Substanz(en)**
- **PIM / Rangliste Absetzindikation erstellen: welches zuerst**
- **Reduktion / Ausschleichen planen**
- **Beginn mit einem Präparat, wichtigste Absetzindikation zuerst**
- **Kommunikation mit Patient, Angehörigen, Kollegen**
- **Überwachen der positiven und negativen Effekte**

Scott I. et al., JAMA Intern Med. 2015; 175(5): 827-834

Frank C., Weir E., CMAJ, December 9, 2014, 186(18)

Reeve E. et al., Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(4): 738-47

- **Negative Absetzeffekte**
  - Entzugerscheinungen (Benzos, Antidepressiva)
  - Rebound (Tachycardie, RR-Anstieg)
  - Erneut Symptome der Ursprungskrankheit
  - Absetzwirkungen ( Addison-Krise bei Cortison)
- **Drug holiday mit mehreren Substanzen**
  - unter stationären Bedingungen bei Akutsymptomatik

# Ranking of drug class with high priority for deprescribing guideline development

Delphi Verfahren



## Priorities for Elderly Patients

Rank	Drug	Number of participants who indicated drug class was a high priority (%)	Mean	Standard deviation
#1	Benzodiazepines	43/47 (91%)	1.49	0.87
#2	Atypical antipsychotics	38/47 (81%)	2.32	1.05
#3	Statins	22/47 (47%)	3.14	1.22
#4	Tricyclic antidepressants	21/47 (45%)	3.29	1.16
#5	Proton-pump inhibitors	20/47 (43%)	3.5	0.92
#6	Urinary anticholinergics	17/47 (36%)	3.82	1.15
#7	Typical antipsychotics	16/47 (34%)	3.38	0.93
#8	Cholinesterase inhibitors	16/47 (34%)	3.88	1.32
#9	Opioids	12/47 (26%)	3.42	1.5
#10	Selective serotonin reuptake inhibitors	9/47 (19%)	4.11	1.1
#11	Bisphosphonates	8/47 (17%)	3.75	1.3
#12	Anticonvulsants	7/47 (15%)	4.14	0.83
#13	Beta-blockers	3/47 (6%)	4	1.41
#14	Antiplatelets	3/47 (6%)	5	0

doi:10.1371/journal.pone.0122246.t005

Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, et al. (2015) What Are Priorities for Deprescribing for Elderly Patients? Capturing the Voice of Practitioners: A Modified Delphi Process. PLOS ONE 10(4): e0122246.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122246>





# Übermedikation und / oder Untermedikation

?





# Ursachen von Untermedikation

- **Patientenwunsch**
  - Adhärenzmanagement
  - Prüfung von non-pharmakologischen Alternativen (z.B. b. VHF)
- **Fehlende Übersicht**
  - Bundeseinheitlicher Medikamentenplan
- **Polypharmazie**
  - Systematische Bewertung = **M**edication **A**ppropriateness **I**ndex
- **Fehleinschätzung von Risiken**
  - Falsche Priorisierung oder Wissenslücke
- **Ageism bei Patient und Arzt**



- **W, mittleres Alter 70,5 J., in 40% chron. Urininkontinenz:**
  - **50% glauben an normale Alterung ohne Therapiechance**
  - **34% nicht beim Arzt thematisiert, da peinlich**
  - **15% ohne Vorstellung einer möglichen Diagnostik**  
Silay et al., Eur Rev Pharmacol Sci. 2016, 20: 447-451
  
- **Mittleres Alter 83 J., chron. einschränkende Rückenschmerzen, meist > 10 J., Gründe nicht mehr zum Arzt zu gehen:**
  - **Altersbedingte Unvermeidlichkeit von Rückenschmerzen**
  - **Negative Haltung bezüglich Medikation u. invasiver Therapie**
  - **Relative Wichtigkeit im Vergleich zu anderen Erkrankungen**  
Makris et al. BMC Geriatr. 2015 Apr 8;15:392015



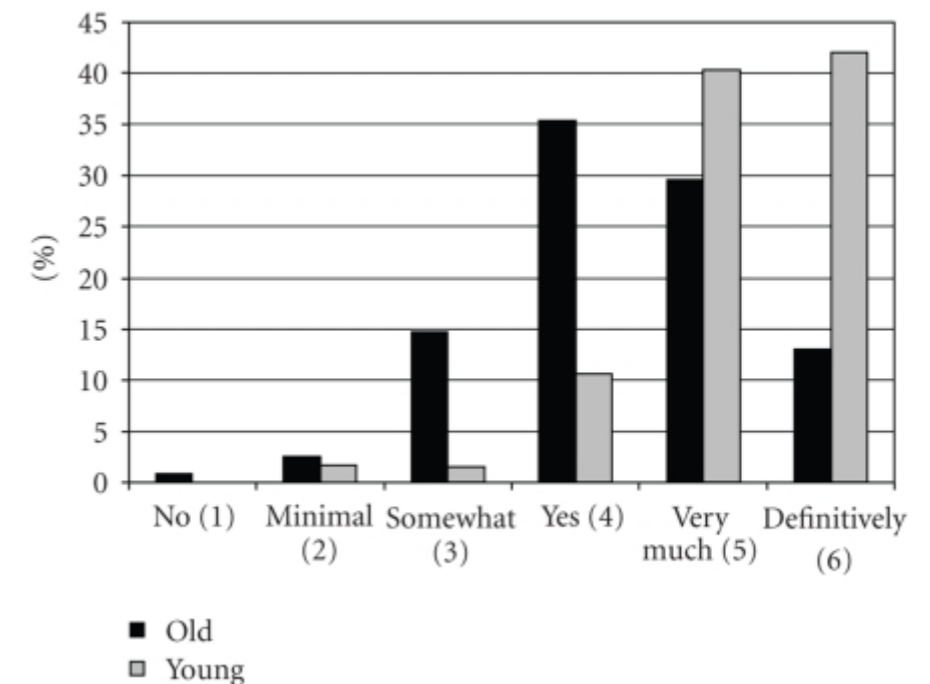
***“A Randomised Controlled Experimental Study on the Influence of Patient Age on Medical Decisions in Respect to the Diagnosis and Treatment of Depression in the Elderly”***

➤ **Studie: 121 Hausärzte entscheiden 2 identische Fallvignetten einer Major Depression – Alter 39 und 81 J.**

➤ **Beim jüngeren Patienten**

- Entscheidung schneller
- Häufiger Depression u. Angst erkannt
- Häufiger Facharztüberweisung
- Häufiger stat. Einweisung
- Häufiger Pharmako- u. Psychotherapie

➤ **Fazit – Altersstereotypien beeinflussen diagnostische und therapeutische Entscheidungen**



**Bewertung der Therapieindikation**

# “Underprescription of medications in older adults: causes, consequences and solutions—a narrative review”



## Ergebnisse einer Pubmed Recherche

- **Prävalenz von Untermedikation 22 bis 70%**
- **Substanzgruppen u. a.**
  - **Kardiovaskuläre Medikation, orale Antikoagulantien und Osteoporotika**
- **Assoziierte Faktoren der Untermedikation**
  - **Multimorbidität, Polypharmazie, Demenz, Frailty, Risiko UAW,**
- **Negative Folgen von Untermedikation**
  - **mehr kardiovaskuläre Ereignisse, funktionelle Behinderung, Hospitalisierung und Tod**

**2021**

Lombardi et al., European Geriatric Medicine. Vol.12, pages453–462 (2021)



# “Medication Underuse in Aging Outpatients with Cardiovascular Disease: Prevalence, Determinants, and Outcomes in a Prospective Cohort Study”



Meid et al., PLoS One . 2015 Aug 19;10(8):e0136339

- **N = 981 mit dokumentierten Gefäßerkrankungen (Herz, Hirn, pAVK) und Indikation nach START-Kriterien**
  - **50.9% keine TFH**
  - **51.1% kein Statin**
- **Bei der Subgruppe Diabetes mell. mit mind. 1 kardiovask. Risikofaktor**
  - **50.4% keine TFH**
  - **52.7% keine Statine**
- **Bei der Subgruppe chron. stabile Angina pect.**
  - **31.3% kein Betablocker**
  - **20.4% kein Antihypertensivum bei RR > 160 mmHg.**
- **Prädiktoren der Untermedikation**
  - **Frailty, steigender BMI und Anzahl der Medikation**
- **Ergebnis: häufiger nicht-kardiovaskuläre Todesfälle**

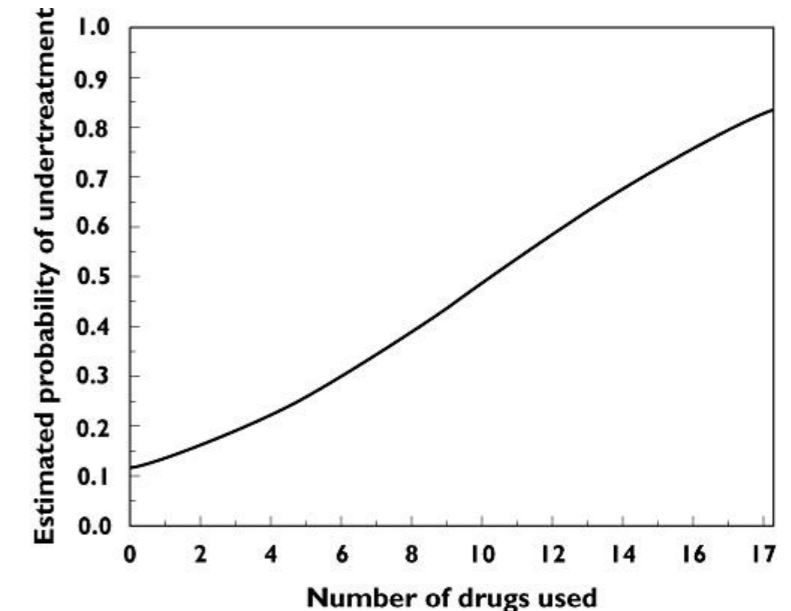
**2015**  
**Ester Studie, BRD**

# Unterversorgung mit Medikation im Alter

Kuijper MA et al., The OLDY Study Group. Relationship between Polypharmacy and Underprescribing. Br J Clin Pharmacol 2007, 65 (1): 130-36

s. auch **DEGAM LL Multimedikation 2021**, s. S. 64

Symptom / Diagnose	Fehlende Medikation trotz Evidenz	Unterversorgung in N (%)
Schmerzbehandlung mit Opiaten	Laxans	13 (61%)
Myokardinfarkt	Beta-Blocker	15 (60%)
Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer	21 (47%)
Vorhofflimmern	OAK	18 (42%)
Osteoporose	Bisphosphonate	43 (29%)
Hypercholesterinämie bei kardiovaskulärem Risiko	Statin	13 (23%)
Hypertonie	Antihypertensiva	56 (23%)
Vasculäre Erkrankungen (Stroke, TIA, MI, pAVK)	TFH	53 (21%)
NSAR bei Risikopatienten	PPI	21 (21%)



**N = 154**

**Das Risiko der Unterversorgung nimmt mit der Anzahl der Medikamente zu**

# Gutachtliche Entscheidungen

## 7. Auflage 2020

**Tabelle 2: Einzelfehler (Mehrfachnennung) bei der Arzneimittelgabe in den Gesamtbeurteilungen der Jahre 2013 – 2016**

Gesamtzahl der Einzelfehler (Mehrfachnennung)	Gesamt	Antibiotika	Antikoagulanzen	Korticoide	Analgetika/NSAR	Andere
Fälle mit vorwerfbaren Fehlern	<b>350</b>	<b>85</b>	<b>65</b>	<b>44</b>	<b>35</b>	<b>121</b>
<b>Gesamtzahl der Einzelfehler*, davon:</b>	<b>537</b>	<b>144</b>	<b>82</b>	<b>78</b>	<b>48</b>	<b>185</b>
1. Fehlende Indikation	53	6	/	17	4	26
2. Therapie/Prophylaxe versäumt/verspätet	81	33	24	7	/	17
3.1. Fehlerhafte Dosierung	53	2	17	3	5	26
3.2 Fehlende Laborkontrollen/Abstrich	71	43	9	2	3	14
3.3 Keine zeitgerechte kalkulierte Gabe	9	9	/	/	/	/
3.4 Nebenwirkungen nicht berücksichtigt	22	1	8	6	1	6
3.5 Fortführen versäumt/nicht sichergestellt	28	13	7	1	1	6
3.6 Indikation nicht erneut geprüft	31	2	/	2	17	10
3.7 Kontraindikation/Beschränkung nicht erkannt	23	/	3	4	2	14
3.8 Anwendung, Art und Weise	52	4	4	18	7	19
3.9 Auswahl fehlerhaft	25	12	/	/	/	13
3.10 Therapie obsolet/ fehlende Zulassung	10	/	/	4	/	6
3.11 Gabe trotz festgestellter Resistenz	5	5	/	/	/	/
3.12 Gabe trotz bekannter Unverträglichkeit	3	3	/	/	/	/
3.13 Andere Fehler	7	1	1	2	/	3
4. Keine Beratung/ Sicherungsaufklärung	26	8	7	2	4	5
5. Aufklärungsmangel	38	2	2	10	4	20
<b>Dokumentationsmangel</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>/</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

# Stürze, Phenprocoumon und Subduralhämatom



- **Betrachtung einer ausgewählten Sturzfolge**
- **Risiko des sturzbedingten Subduralhämatoms**
- **Basis der Berechnung**
  - **Jährliches Ischämierisiko von 6% bei VHF angenommen**
- **Erst **295** Stürze / Jahr egalisieren den Vorteil der Antikoagulation durch Subduralhämatome ?**

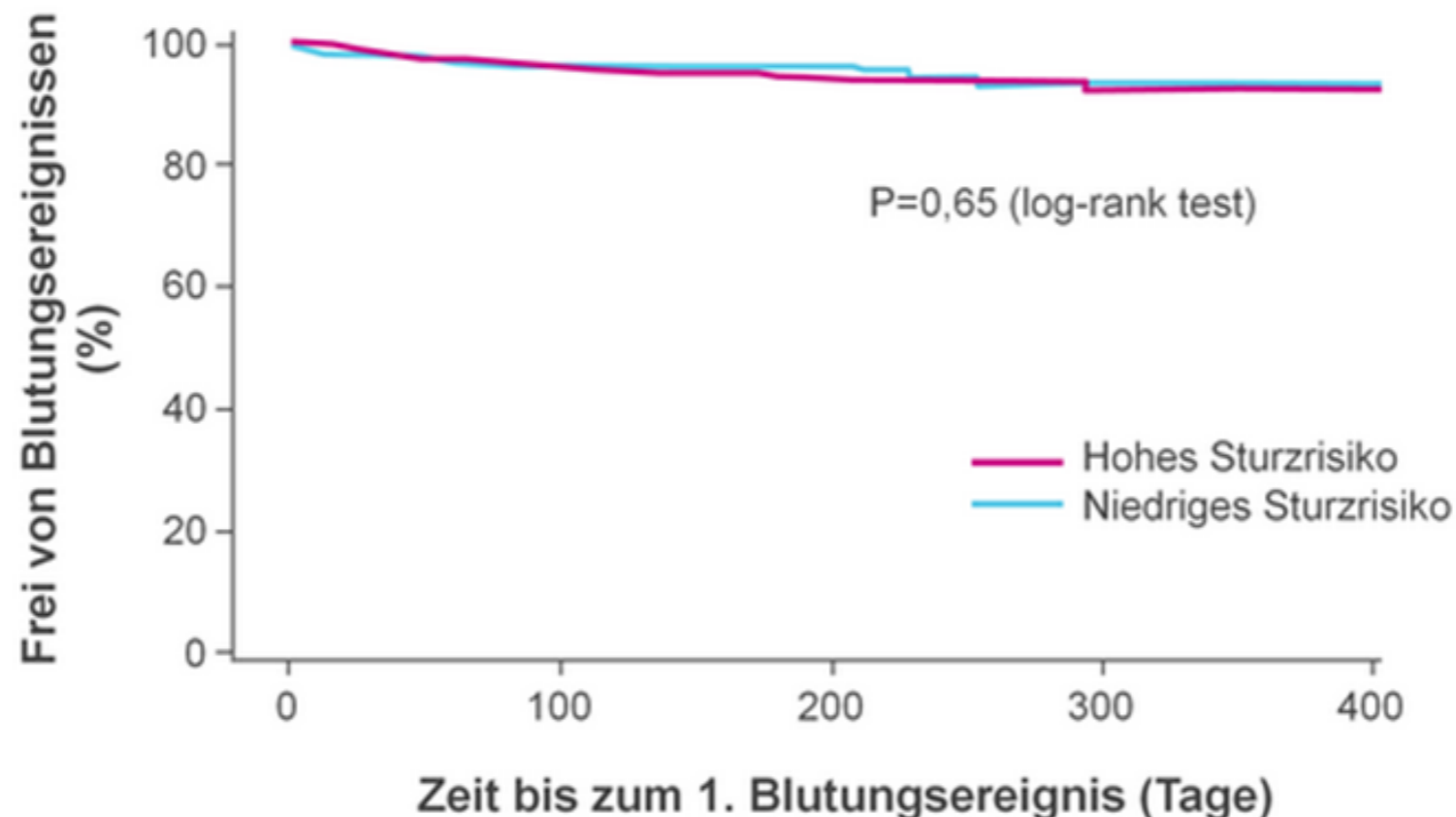
**Man-Son-Hing M et al. (1999) Arch Intern Med. 153:677-685**



# “Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy”

Donze J et al., Am J Med. 2012 Aug;125(8):773-8

- **N = 515 Patienten, Follow-up 1 Jahr nach Beginn OAK**
- **59,8% Pat. mit hohem Risiko für Stürze**
- **0,6 Ereignisse mit „major bleeding“ auf 100 Patientenjahren**
- **Inzidenz von Blutungen 8,0 vs 6,8 / 100 Patientenjahren**



# Fazit Polypharmazie

1. Medikationsfehler und UAW treten häufiger auf
2. Cave Nierenfunktion im Alter – GFR bei Untergewicht mittels Handy-APP
3. Systematisch kritische Substanzen meiden (PIM) – Priscus 2.0 und Forta
4. Anticholinerge Wirkstoffe im Alter meiden / minimieren
5. Verschreibungskaskaden meiden
6. CYP „neutrale“ Substanzen bevorzugen
7. Unterversorgung in der Medikation trotz Polypharmazie
8. Medikation auf Über- und Unterversorgung überprüfen
9. Absetzstrategien nutzen
10. Problempatienten mit 2 Terminen / Monat abarbeiten
11. Nicht-pharmakologische Strategien erwägen



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit**



## **Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study**



- **N = 1063, mittleres Alter 78,2 J.**
  - **Prospektive Studie**
  - **Neugebrauch von Benzodiazepinen ab dem 3. Beobachtungsjahr**
  - **Frage Demenzrisiko mit Kontrollgruppe**
  
- **Fazit**
  - **Neugebrauch von Benzodiazepinen im Alter war mit einem 1,6 fachen Demenzrisiko verbunden**

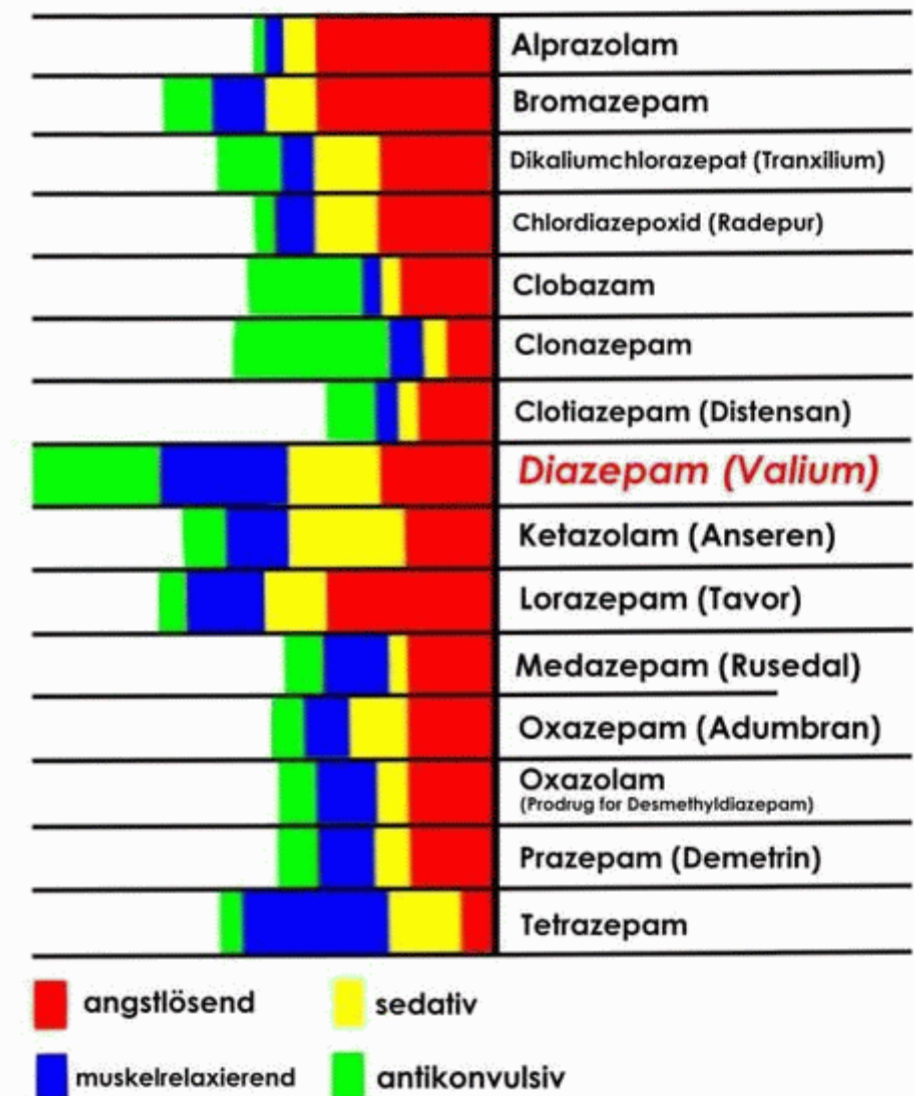
Billioti de Gage S et al, BMJ, 2012 Sep 27;345:e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231



# Benzodiazepine im Alter

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Gedächtnis- und Wahrnehmungsstörungen  
Demenzrisiko steigt
- Apathie, Depression, Angstzustände
- Toleranzentwicklung, Abhängigkeit
- Physische Symptome, Schwäche
- Stürze mit  
Fraktur, OP, Immobilität, Pflegefall

Wirkprofile einiger Benzodiazepine





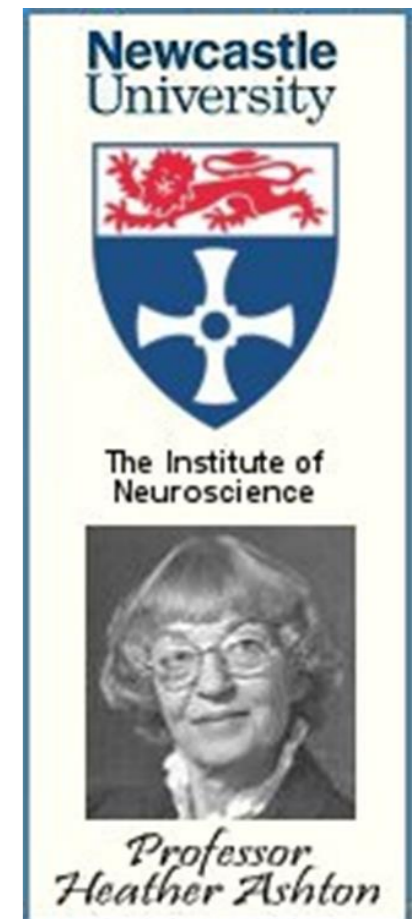
## ➤ **BENZODIAZEPINE: WIRKUNGSWEISE UND THERAPEUTISCHER ENTZUG**

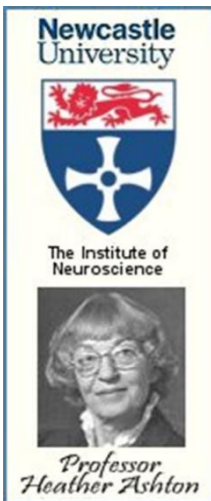
**Das Ashton Handbuch**

<http://www.benzo.org.uk/german/index.htm>

## ➤ **Kapitel**

- **Die Wirkungsweise von Benzodiazepinen**
- **Durchführung der Entwöhnungstherapie nach lang dauerndem Gebrauch**
- **Langsame Entwöhnungsschemata**
- **Benzodiazepin-Entzugssymptome, akute & protrahierte**





## Benzodiazepine - Absetzstrategie

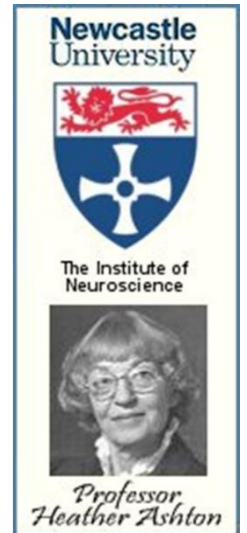


### ➤ Beispiel - Entzug von Zopiclon 15mg mit Diazepam Substitution

(15mg Zopiclon entspricht ca. 10mg Diazepam)

Zeitverlauf	Nachtdosis	Tägliches Diazepam Äquivalent
Anfangsdosis	Zopiclon 15mg	10mg
Phase 1 (1 Woche)	Zopiclon 7.5mg Diazepam 5mg	10mg
Phase 2 (1 Woche)	Stop Zopiclon Diazepam 10mg	10mg
Phase 3 (1-2 Wochen)	Diazepam 9mg	9mg
Phase 4 (1-2 Wochen)	Diazepam 8mg	8mg

**Reduzieren Sie dann die Diazepamdosis um 1mg alle 1-2 Wochen**



## ➤ **Absetzschemata**

- **Einfache Entwöhnung von Diazepam 40mg täglich**
- **Entwöhnung von Lorazepam 6mg täglich mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Nitrazepam 10mg zur Nacht mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Clonazepam 1.5mg täglich mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Clonazepam 3mg täglich mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Alprazolam 4mg täglich mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Lorazepam 3mg täglich mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Temazepam 30mg zur Nacht mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Oxazepam 20mg 3 x täglich (60mg) mit Diazepam Substitution**
- **Entwöhnung von Chlordiazepoxid 25mg 3 x täglich (75mg)**
- **Entwöhnung von Zopiclon 15mg mit Diazepam Substitution**
- **Antidepressiva Entwöhnungs-Tabelle**



## ➤ Stimuluskontrolle

- **Bett nur zum Schlaf und Sex nutzen**
- **Erst wenn müde zu Bett gehen**
- **Bei fehlendem Einschlaf nach 15 Minuten wieder aufstehen und sich beschäftigen**
- **Erneuter Versuch des zu Bett gehens, wenn müde**
- **Zyklus ggf. wiederholen**

Riemann, D et al.: S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen.

Insomnie bei Erwachsenen. In: *Somnologie* 2017 (21), S. 2–44.

aus Frohnhofen H.:

2. Auflage **Praktische Neurogeriatrie,**

**Kohlhammer Verlag, erscheint 2019**

### Nichtmedikamentös

- ◆ Basisverfahren
- ◆ Schlafhygiene
- ◆ Schlaftagebuch
- ◆ Entspannungsverfahren
- ◆ verhaltenstherapeutisch orientierte Schlafgruppen
- ◆ Stimuluskontrolle
- ◆ Schlafrestriktion
- ◆ Paradoxe Intention

➤ **Mamma Ca, stable disease**

- **Diabetes mellitus mit**
  - **neuropathischen Schmerzen bei Polyneuropathie**
- **Art. Hypertonus**
- **KHK und Zust. nach Myocardinfarkt**
- **Depressive Episode**

**Ihr Therapievorschlag?**

➤ **Medikation**

- **Tamoxifen 20 - 0 - 0 mg**
- **Metformin 1000 - 0 - 1000 mg**
- **Duloxetin 60 - 0 - 0 mg**
- **Candesartan 16 - 0 - 0 mg**
- **Amlodipin 10 - 0 - 0 mg**
- **Ass 100 - 0 - 0 mg**
- **Simvastatin 40 - 0 - 0 mg**

**Fachinfo Duloxetin (Lilly)**

- **Raucher haben eine um 50% niedrigere Plasmakonzentration**
- **Moderater Inhibitor von Cyp2D6**
- **Vorsicht...bei Verwendung mit Arzneimitteln , die über CYP2D6 metabolisiert werden**

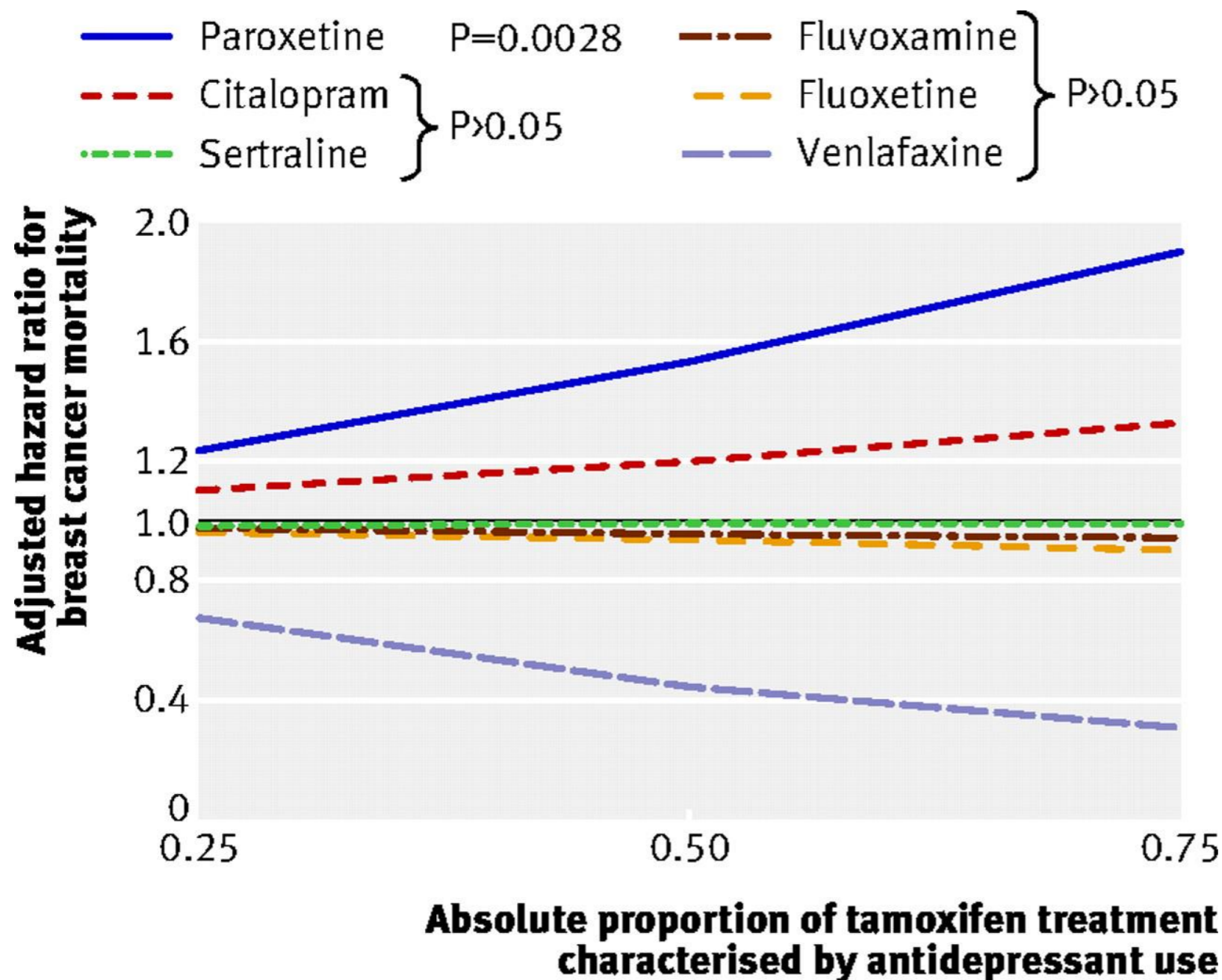
➤ **Weiter so?**

**Alternativ TZA oder Pregabalin  
Welches Analgetikum ist betroffen?**



# Risk of breast cancer mortality associated with increasing proportions of antidepressant use during tamoxifen treatment

Catherine M Kelly et al. BMJ 2010;340:bmj.c693



**N = 2430**

**Starke CYP2D6 Inhibitoren reduzieren die Aktivierung der Prodrug Tamoxifen in die aktiven Metaboliten und beeinflussen möglicherweise die Wirksamkeit von Tamoxifen**

# Risiken der Polypharmazie



## ➤ Polypharmazie

- Reduziert die Adhärenz
- Erhöht das Risiko der Hospitalisierung
- Steigert die Interaktionsrate
- Führt zu vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Begünstigt Medikationsirrtümer

## ➤ Medikationsirrtümer bei Polypharmazie

- N = 169 aus 22 Hausarztpraxen, Alter  $76.4 \pm 8.5$  J.
- Tägliche Medikation  $9.1 \pm 3.0$  (SD)
  - In 37% PIM = potentiell inadäquates Medikament
  - In 56% Dosisfehler
  - In 58% potentielle Wechselwirkung

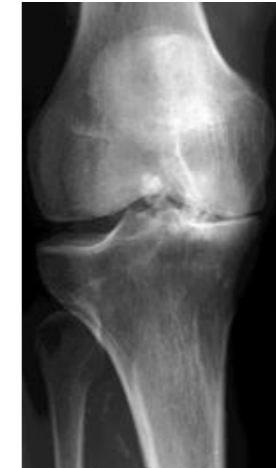
Koper D. et al., Fam Pract. 2013, 30(3): 313-9



# OTC Präparate und Antikoagulation



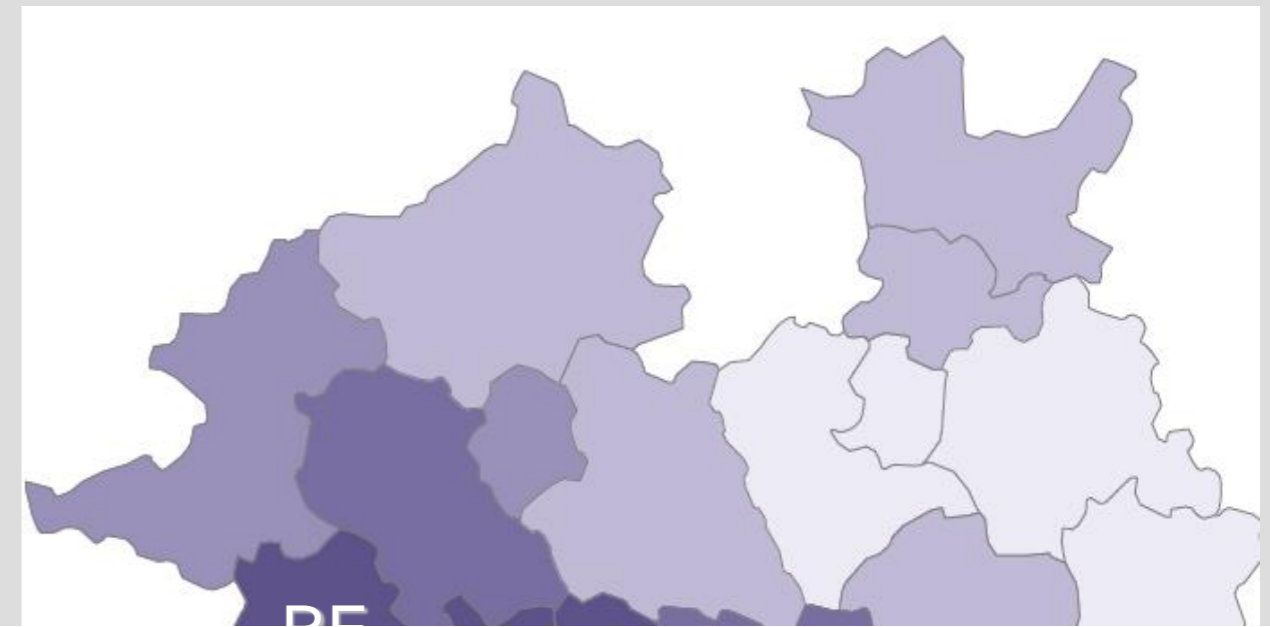
- **2012 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)**
  - Risiken von Nahrungsergänzungsmitteln mit Glucosamin bei Antikoagulation vom Cumarin-Typ durch **Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung** – Blutungsgefahr
- **Bfarm März 2013**
  - Warnung vor einer möglichen Interaktion von Vit. K Agonisten und der Goji-Beere Folge: **INR Erhöhungen und Blutungen**
- **Johanniskrautextrakt (Fachinfos)**
  - Metabolisierung über CYP3A4 beschleunigt **Wirkminderung von OAK Cumarintyp, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Digoxin, Antidepressiva, Ciclosporin, diverse**
  - **Edoxaban inert**



# Häufigkeit von Polypharmazie (mind. 5 Wirkstoffe über mind. 2 Quartale)

	Anzahl Patienten	Prävalenz, roh	Prävalenz, standardisiert
Gelsenkirchen, Stadt	14.271	9,08	9,37
Bochum, Stadt	18.422	8,84	8,69
Herne, Stadt	8.231	8,67	8,52
Hamm, Stadt	7.402	7,71	8,00
Recklinghausen	28.926	7,95	7,85
Unna	18.310	7,93	7,79
Olpe	5.414	7,18	7,59
Bottrop, Stadt	5.656	7,56	7,44
Soest	12.309	7,12	7,33
Coesfeld	7.815	7,07	7,32
Ennepe-Ruhr-Kreis	13.803	7,77	7,30
Münster, Stadt	10.072	6,27	7,19
HochsauerlandKreis	10.236	7,23	7,17
Dortmund, Stadt	22.575	7,02	7,12
Borken	12.788	6,54	7,04
Märkischer Kreis	16.472	6,99	7,03
Hagen, Stadt	8.019	7,10	7,01
Steinfurt	15.299	6,43	6,98
Warendorf	9.503	6,75	6,88
Herford	9.394	7,01	6,72
Minden-Lübbecke	11.976	6,98	6,62
Paderborn	9.025	5,96	6,57
Siegen-Wittgenstein	9.964	6,47	6,50
Bielefeld, Stadt	11.313	6,25	6,22
Gütersloh	10.975	6,10	6,18
Höxter	5.339	6,37	6,15
Lippe	11.415	6,40	6,04

## Westfalen-Lippe (Jan. 2011 – Dez. 2012)



### Polypharmazie - Mitteilung KVWL 09/2016

Kreis	2013 in %	2014 in %	2015 in %
Bottrop	9,0	9,2	10,6
Gelsenkirchen	9,2	9,3	11,0
Münster	5,0	5,2	5,9
Borken	6,7	7,0	8,1
Coesfeld	7,0	7,2	8,1
Recklinghausen	8,7	8,6	10,3
Bochum	8,7	8,9	10,1
Herne	9,7	10,0	11,3

# CYP-System Antidepressiva

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	Pgp
Moclo	○ ↑			○ ↑	○ ↑		
Citalo				○	○	○	
Esc				○	○	○	
Fluo	○	○		○	○ ↑	○ ↑	
Fluvo	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	
Par		○			○ ↑	○	
Ser	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	○ ↑	
Mirt	○		○		○	○	
Reb						○	
Bup		○			↑		
Venla			○	○	○	○	○
Dulo	○				○ ↑		
Ago	○		○	○			
Tia							
Vort			○		○	○	
Joh	○ ↓					○ ↓	○ ↓

○  
=  
Substrat

↑  
=  
Hemmer

↓  
=  
Induktior



=  
klinisch  
relevant

# The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)

Galvin R et al, Eur J Clin Pharmacol (2014) 70: 599-606

- **N = 3454, Populationsstudie > 65 J. nach START / STOPP Kriterien**
- **STOPP Kriterien (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions) diverse**
  - **ASS Therapie ohne Gefäßkrankheit beenden**
  - **NSAR Verordnung bei art. Hypertonus > 160/100 mmHg unterlassen**
- **START Kriterien (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) diverse**
  - **OAK bei VHF beginnen**
  - **Antihypertensive Therapie bei RR > 160 mmHg beginnen**
- **Prävalenz „potentially inappropriate prescriptions“ (PIP)**
  - **in 14,6% = Überversorgung**
- **Prävalenz „potentially prescribing omissions“ (PPO)**
  - **in 30,0% = Unterversorgung**
- **Fazit – Standardfragen bei Polypharmazie**
  - **Was absetzen?**
  - **Was fehlt?**

**Alter als Risiko für  
vorenthaltene Therapie**

# Customizing Drug Therapy for the Elderly..... Introducing the Garfinkel method Good Palliative Geriatric Practice

Garfinkel D, Mangin D, 2010, Arch Intern Med. 170(18): 1648-54  
Garfinkel D, Kongr. Allg. Med. Salzburg 2011 – DOI: 10.3205/11fom209

## ➤ Methode

- 60 min. Hausbesuch
- Gespräch mit Patient, Familie, Betreuer
- Nutzen-Risiko-Analyse zu jedem Medikament
- Entscheidungsbasis sind EBM und klinische Beurteilung

## ➤ Vorschlag an Pat. + HA wird erarbeitet, Auslaßversuch über 3 Monate

## ➤ N = 119 in Pflegeheimen, Kontrollgruppe N = 71

- 332 Pharmaka werden abgesetzt, entspricht 2,8 Medikamente je Pat.
- Keine UAW im Follow-up
- Fehlende Konzeptumsetzung bei 18% der Pat. und 10% der Pharmaka
- Mortalität nach 1 Jahr: Verumgruppe 21% / Kontrollgruppe 45%
- Akutaufnahme Krankenhaus n. 1 Jahr: Verumgruppe 12% / Kontrollgruppe 30%

## Customizing Drug Therapy for the Elderly..... Introducing the Garfinkel method Good Palliative Geriatric Practice

Garfinkel D, Mangin D, 2010, Arch Intern Med. 170(18): 1648-54  
Garfinkel D, Kongr. Allg. Med. Salzburg 2011 – DOI: 10.3205/11fom209

- **N = 70, Pat., eigenständig wohnend, mittleres Alter 83 J., keine Kontrollgruppe**
  - Davon 83% gebrechlich oder unabhängig, 61% > 3 Erkrankungen, im Mittel 7,7 Medik.
  - Empfehlung im Mittel 4,4 Medik. zu beenden
  - HA hat 3,7 Medik. abgesetzt
  - 5 von 256 abgesetzten Medikamenten mußten neu angesetzt werden (2%)
  
- **In 80% Besserung funktionell oder mental / kognitiv**
  - in 37% signifikant besser
  - in 29% „outstanding“ gebessert
  - 10 Todesfälle im Follow-up über 13 Monate, mittleres Alter 88 J.
  
- **Kommentar DEGAM 2013: keine generelle Empfehlung für die Praxis, da Kollektiv geriatr. Pat. an der Grenze zur Palliativmedizin betraf**