



Polypharmazie beim geriatrischen Patienten

Dortmund 2018

Dr. med. Thomas Günnewig

Vortrag im Internet: www.ekonline.de

**Mögliche Interessenkonflikte
Vortragshonorare 2016/2017/2018:
Daiichi Sankyo, Desitin, Mundipharma,
Neuraxpharm,**



➤ Definition

➤ **70 bis < 80 J., wenn gleichzeitig eine Geriatrie typische Multimorbidität vorliegt**

➤ **80 J. und älter, da eine erhöhte Vulnerabilität unterstellt wird**

– Vulnerabilität

- **Komplikationen**
- **Folgeerkrankungen**
- **Gefahr der Chronifizierung**
- **Risiko des Autonomieverlusts**

➤ Geriatrie typische Syndrome

- **Immobilität**
- **Instabilität (Stürze)**
- **Inkontinenz**
- **Iatrogene Schädigung (v. a. Polypharmazie)**
- **Frailty = Gebrechlichkeit**

Polypharmazie im Alter

Barmer GEK Arzneimittelreport 2018

- Polypharmazie = 5 oder mehr Medikamente
- OTC Präparate nicht berücksichtigt

**Polypharmazie durch
Multimorbidität und
Therapie nach
Leitlinien?**

Anzahl gleichzeitig verordneter Wirkstoffe*	BARMER-Versicherte hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2016	
	Anzahl	Prozent
0	19.579.495	23,6
1	15.418.893	18,6
2	13.333.299	16,1
3	10.158.937	12,3
4	6.965.172	8,4
5+	17.411.570	21,0

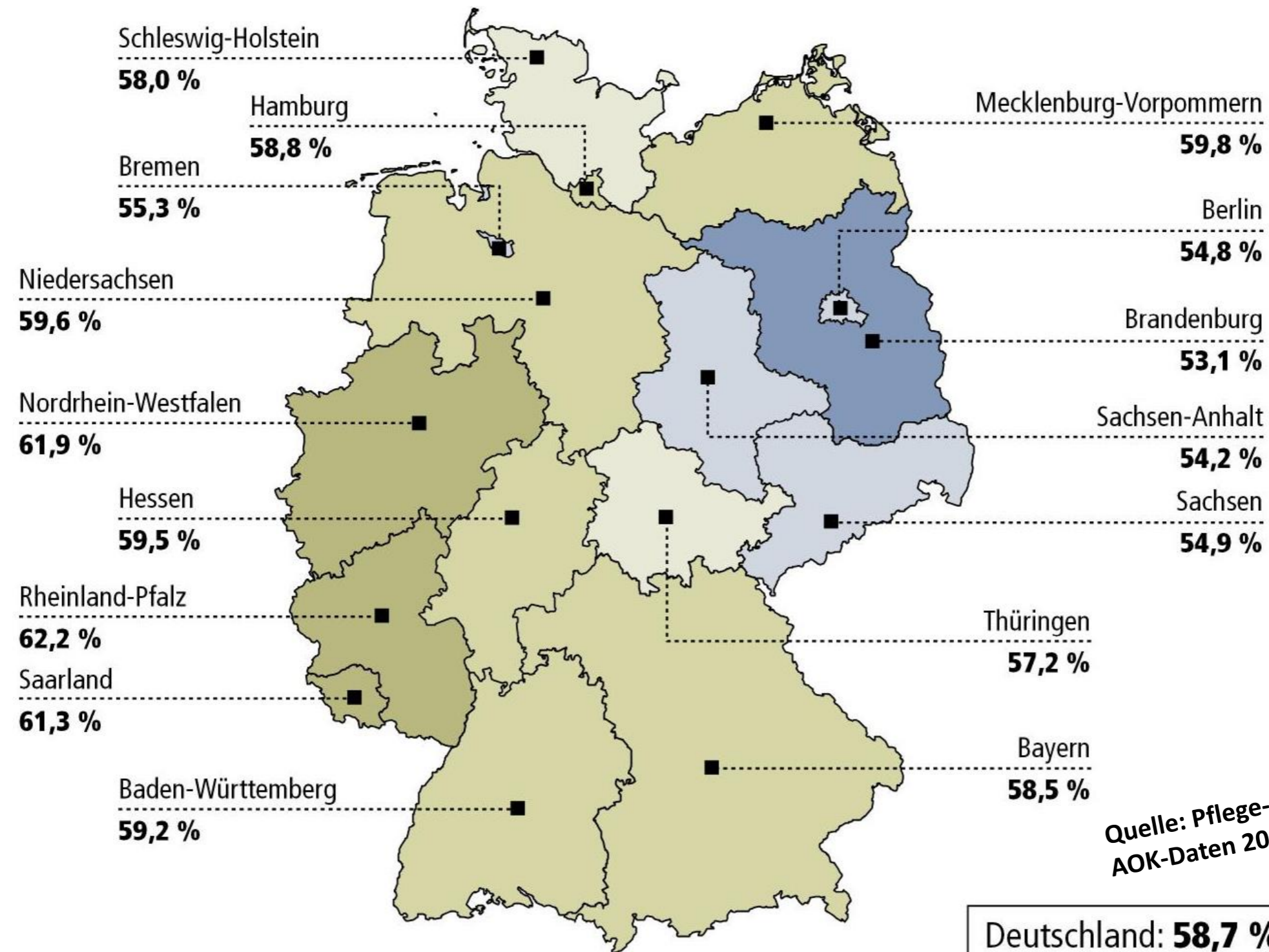
* Für mind. 1
Tag in 2016

25% der Pflegeheimbewohner erhalten mind. 9 Dauermedikamente, N = 852

Hoffmann F et al., Dtsch Arztebl Int 2016; 113:92-8



Anteil Pflegebedürftige mit Polymedikation 2015



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

Anteil in %

bis 54
 bis 56
 bis 58
 bis 60
 über 60

Mit Dank an Fr. Prof Thürmann



- **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**
- **Verlust an physischen und kognitiven Funktionen**
- **Erhöhtes Sturzrisiko**
- **Erhöhtes Risiko für Krankenhausaufnahmen**
- **Erhöhtes Sterberisiko**

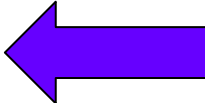
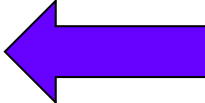
Fries et al., Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2014 Dec;62(12):2261-72

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme



Schurig et al., Dtsch Arztebl Int 2018; 115(15): 251-8

Kernaussagen

- In einer 30-tägigen Erhebung von mehr als 10 000 Vorstellungen in Krankenhausnotaufnahmen in 4 großen deutschen Notaufnahmen lag bei 6,5 % eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) vor. 
 - Bei Patienten mit dokumentierter Arzneimitteltherapie lag der Anteil an UAW-Verdachtsfällen als Grund für die Vorstellung in der Notaufnahme fast doppelt so hoch (12 %).
 - Der Anteil der stationären Aufnahmen war unter den dokumentierten UAW-Verdachtsfällen deutlich höher als unter den Gesamtfällen der Notfallzentralen (89 % versus 44 %).
 - Etwa 70 % der Behandlungsfälle mit UAW-Verdacht betrafen ältere Patienten (≥ 65 Jahre), die 3 oder mehr Medikamente gleichzeitig einnahmen. 
 - Die Schärfung des Bewusstseins für arzneimittelbedingte Beschwerden bei Ärzten und Patienten ist ein wichtiger Beitrag zur künftigen Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit.
-

Präparatewahl im Alter bei Multimorbidität und Polypharmazie

- **Unterstützung in der Substanzwahl durch Anwendung der**
 - **PRISCUS Liste - Substanzauswahl**
 - **Potentiell inadäquate Medikamente (PIM) mit Alternativvorschlägen**
Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA, Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543-551
 - **START Kriterien, ab dem 65 Lj. - Indikation**
(Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)
 - **21 Leitsätze zum Beginn einer Therapie**
O'Mahoney et al., Age Ageing, 2015 Mar; 44(2): 213–218
 - **STOPP-Kriterien, ab dem 65 Lj. - Indikation**
(Screening Tool of Older Persons potentially inappropriate Prescriptions)
 - **65 Leitsätze zur Beendigung einer potentiell inadäquaten Therapie**
O'Mahoney et al., Age Ageing, 2015 Mar; 44(2): 213–218.
 - **FORTA Klassifikation (Fit for the aged) - Substanzauswahl**
 - **Einteilung Pharmaka in 4 Gruppen nach Verträglichkeit und Wirksamkeit**
Kuhn-Thiel A., Weiß C., Wehling M., Consensus Validation, Drugs Aging. 2014; 31(2): 131–140

Beispiel aus der Priscusliste

Wirkstoff	Mögliche Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten	Medikamente bei folgenden Begleiterkrankungen möglichst nicht verabreichen	Therapiealternativen	Maßnahmen, falls der Arzneistoff trotzdem zum Einsatz kommt
Antihypertensiva (Alpha-Blocker)				
Doxazosin	<ul style="list-style-type: none"> •erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Herz-Kreislauf-erkrankungen •Mundtrockenheit •Probleme beim Wasserlassen 	<ul style="list-style-type: none"> •Störungen ZNS (Depression, Benommenheit) •Herzerkrankungen (z. B. Bradykardie, Herzinsuffizienz) •Blutdruckabfall •Störung des Wasser-Elektrolythaushalts (Exsikkose) •Gefäßerkrankungen •Verstopfung •Mundtrockenheit 	<ul style="list-style-type: none"> •ACE-Hemmer •AT1-Blocker •Thiazid-Diuretika •β-Blocker •Kaziumkanalblocker (langsam wirkend) 	<ul style="list-style-type: none"> •Kontrolle der Herz-Kreislauf-funktion; ggf. Anpassung der Dosierung •Kontrolle der Nierenfunktion •klinische Kontrolle der Verträglichkeit

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.

Renin-Angiotensin system inhibitors ACE inhibitors	A	A = sehr vorteilhaft, Effektivität und Sicherheit im Alter nachgewiesen
Angiotensin receptor antagonists	A	
Long-acting calcium antagonists, dihydropyridine type, for example amlodipine	A	B = vorteilhaft, Effektivität und Sicherheit im Alter begrenzt nachgewiesen C = kritisch, fragl. Effektivität und Sicherheit D = zu vermeiden
Betablockers	B	Note: Metoprolol is metabolized by CYP2D6: 5-10% of Caucasians are poor metabolizers
Diuretics	B	Note: favorable in connection with cardiac insufficiency
Alpha blockers	C	
Spirolactone	C	Note: frequent, clinically relevant hyponatremia
Moxonidine	C	
Clonidine	D	Note: May be applied when hypertensive crisis is accompanied by tachycardia
Minoxidil	D	

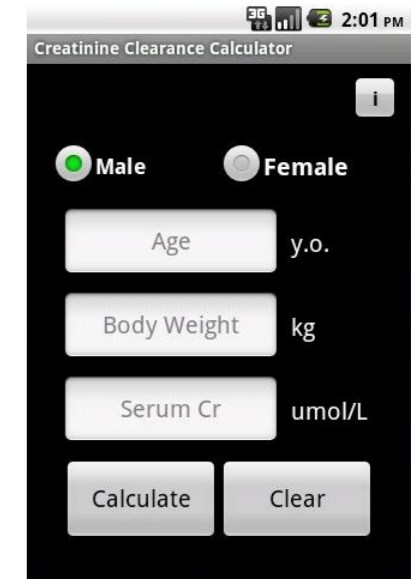
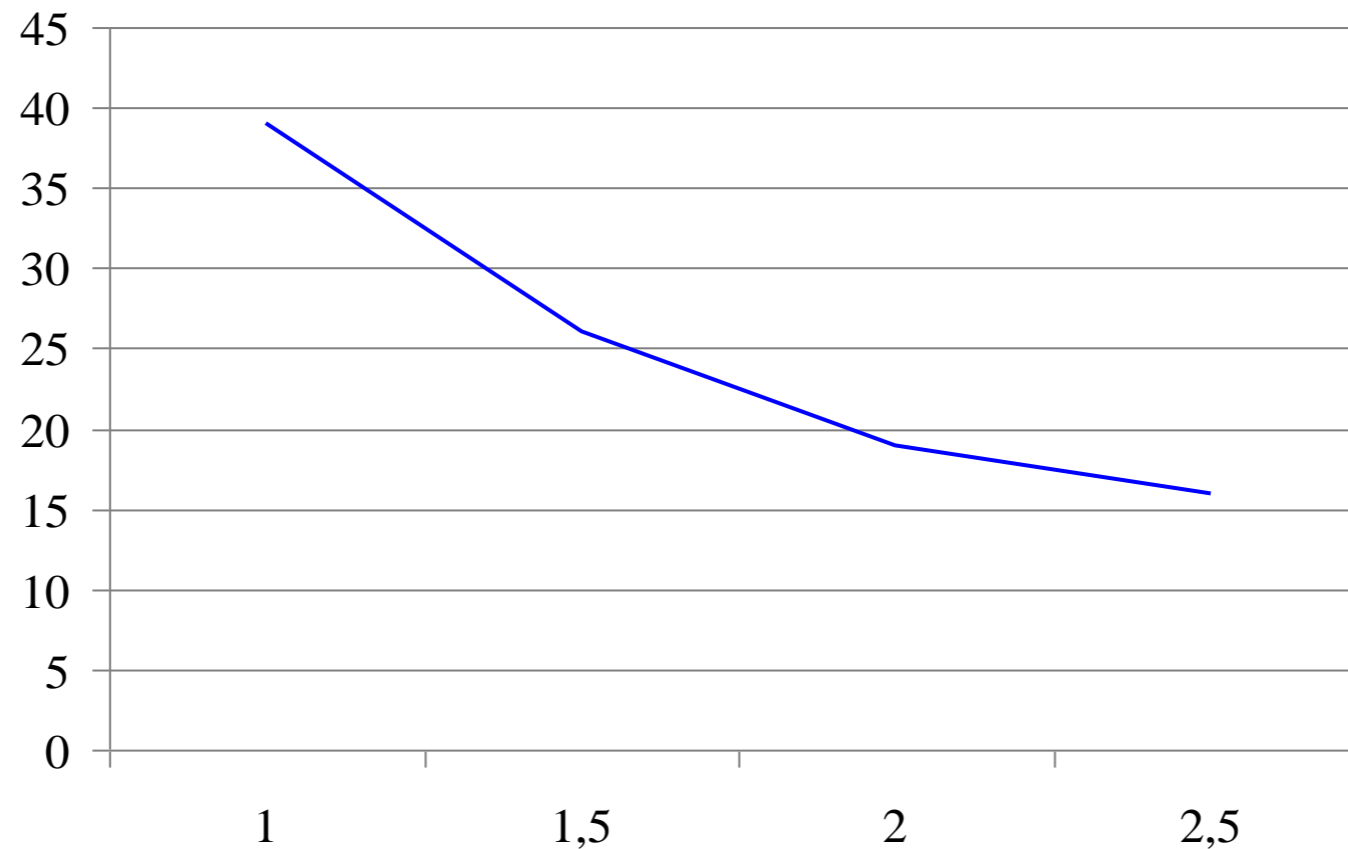
Wichtigste Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Alter

- **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

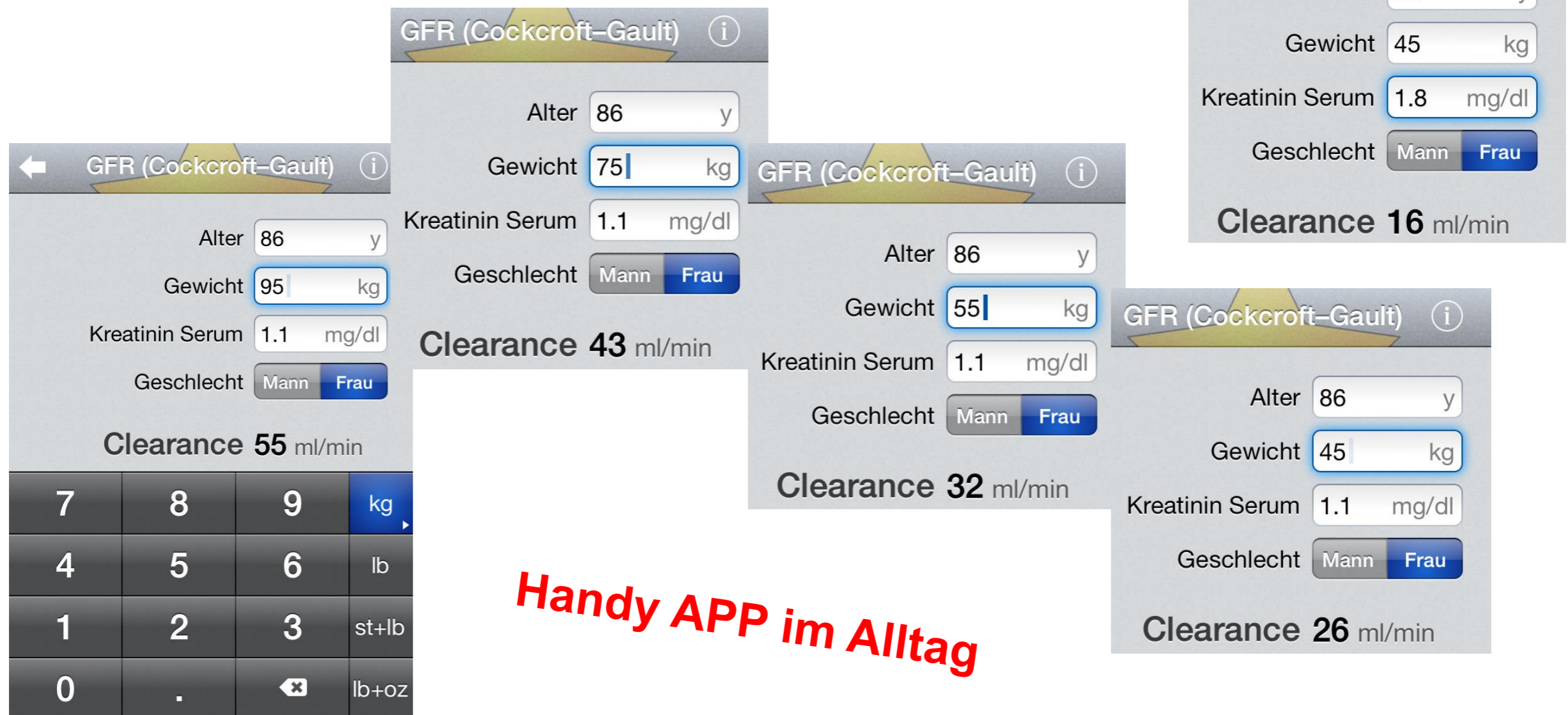
Relevante Pharmaka: nOAK, NSAR, Morphin, Diuretika, Antibiotika, Digoxin, Pregabalin, orale Antidiabetika etc.

Relevante Ereignisse: Sommer, Fieber, Blaseninfekt, Schluckstörung etc.

www.dosing.de (Prof. Haefeli, Klin. Pharmakologie, Uni Heidelberg)

Niere und GFR im Alter / Frailty

Das Standard-Labor mit geschätzter GFR berücksichtigt **nicht** das Körpergewicht der Patienten und verdeckt bei Untergewicht eine bedeutsame Clearance-Einschränkung



The screenshots show the following data points for each calculation:

- Screenshot 1 (Left):** Weight: 95 kg, Clearance: 55 ml/min
- Screenshot 2 (Middle-Left):** Weight: 75 kg, Clearance: 43 ml/min
- Screenshot 3 (Middle-Right):** Weight: 55 kg, Clearance: 32 ml/min
- Screenshot 4 (Bottom-Right):** Weight: 45 kg, Clearance: 26 ml/min
- Screenshot 5 (Top-Right):** Weight: 45 kg, Creatinine Serum: 1.8 mg/dl, Clearance: 16 ml/min

Each screenshot also shows: Alter: 86 y, Kreatinin Serum: 1.1 mg/dl (except for the top-right one which is 1.8), Geschlecht: Mann.

Handy APP im Alltag

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)* ²	2 (3,7 %)
5.	Levetiracetam (N03AX14)* ²	2 (3,7%)
Gesamt		54 (100 %)

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)* ³	5 (4,3 %)
Gesamt	19,8%	115 (100 %)



Restless legs Syndrom

- **Patient weibl., 85 J.**
- **Massive Bewegungsunruhe mit ständigen Gliederbewegungen**
- **Vorbekannte Diagnosen**
 - Refluxösophagitis mit Ulcera
 - Zust. n. Hemikolektomie bei Divertikelperforation
 - Restless Legs Syndrom
 - Art. Hypertonie
 - Urininkontinenz
- **Medikation mit 13 Substanzen**
 - 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

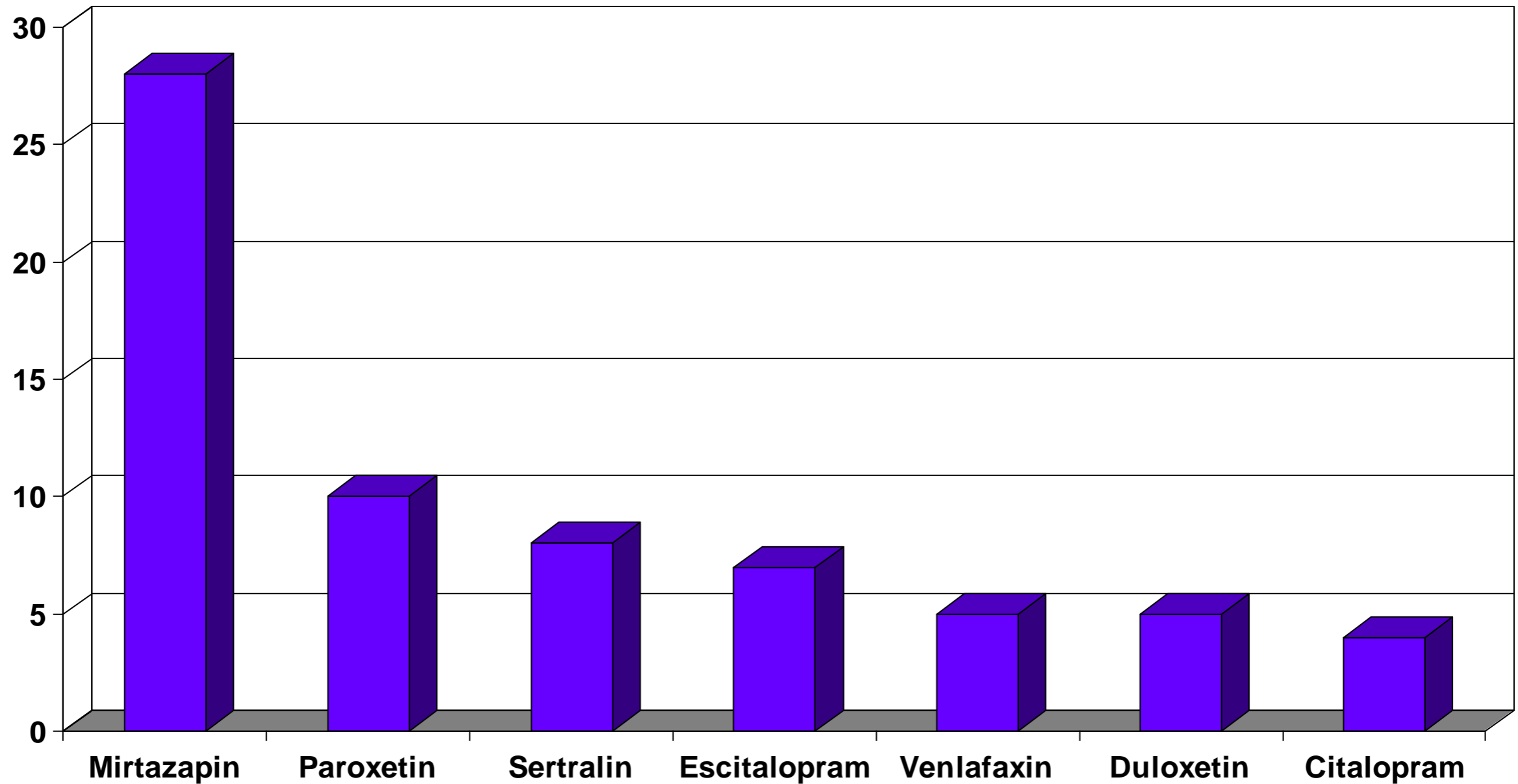
↳ UAW als Exacerbation gedeutet + *Amitriptylinoxid*

↳ 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 – Verschreibungskaskaden (modifiziert)

Mann et al., Arzneimitteltherapie 2018; 36: 294-301



Initiale Therapie	Primäre UAW	Folge-medikation	Neues Symptom	Folge / Medikation	Folge
NSAR	RR Anstieg	Antihyper-tensiva	Hypotonie nach NSAR absetzen	Sturz	Fraktur
Thiazid-diuretika	Hyper-urikämie	Urikostatika	Juckreiz	Antihistaminikum Kortison	Müdigkeit, Sturz BZ-Anstieg
Metoclo-pramid	Parkinsonoid	Parkinson-mittel	Delir	Neuroleptikum	Zunahme Parkinson
Calcium-Antago-nisten	Ödeme	Schleifen-diuretika	Hypokaliämie, Obstipation, Harnsäureanstieg Dranginkontinenz	Laxantien Urikostatika Spasmolytika	Hypokalämie Obstipation Delir
Digitalis	Übelkeit	MCP	Unruhe oder Parkinsonoid	Mirtazapin oder L-Dopa	RLS Unruhe, Verwirrtheit
Blasenspas-molytika Amitriptylin	Kognitive Störung	AChE-Hemmer	Agitation	Neuroleptikum	Parkinsonoid
Antibiotikum	Übelkeit	MCP	Parkinsonoid	L-Dopa	Verwirrtheit



➤ Fall risk increasing drugs = FRIDs

- 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

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

➤ Schlafmittel bei über 70jährigen mit **28fach** erhöhtem Sturzrisiko

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**

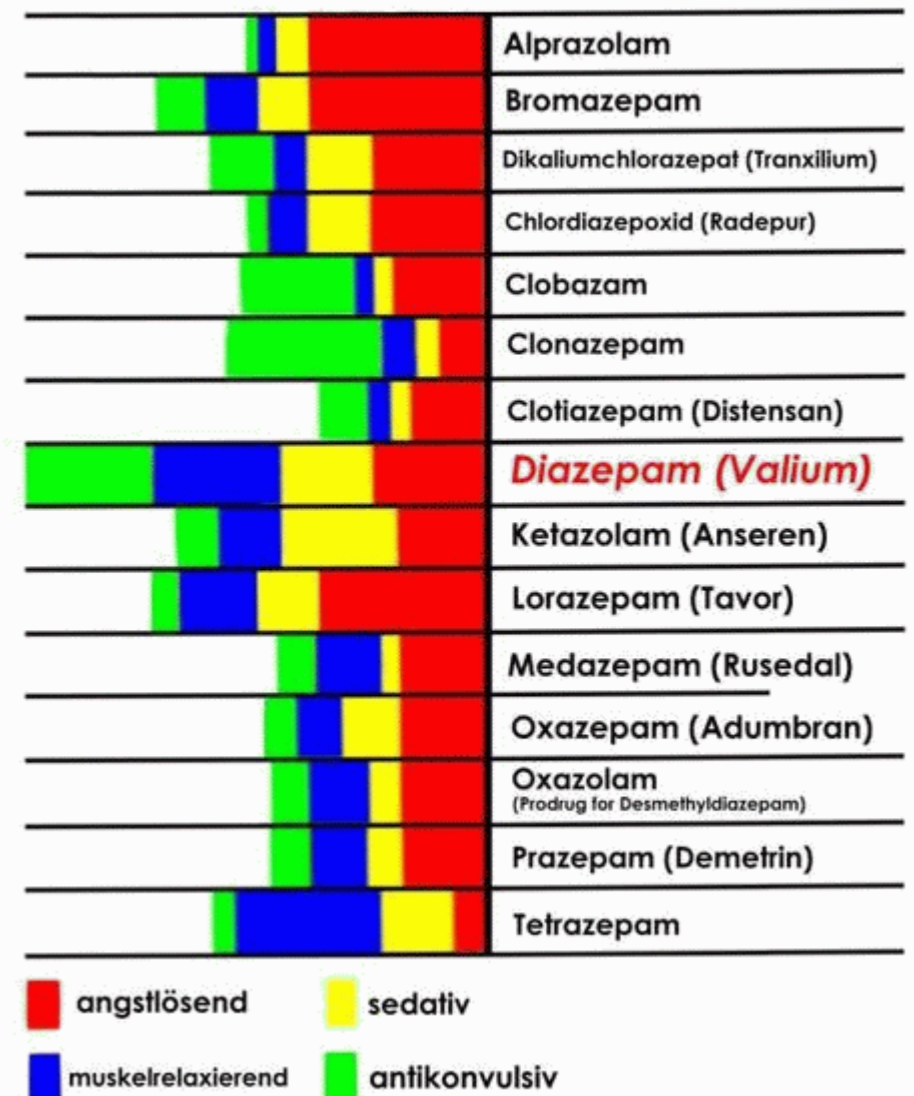
- **Fazit**
 - **Neugebrauch von Benzodiazepinen im Alter war mit einem 1,6 fachen Demenzrisiko verbunden**

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



Therapieoption bei Schlafstörungen



➤ **Phytopharmaka, Schlaftee**

➤ **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 et al.: S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Insomnie bei Erwachsenen. In: *Somnologie* 2017 (21), S. 2–44

nach Frohnhofen H., aus:
2. Auflage Praktische Neurogeriatrie,
Kohlhammer Verlag, erscheint 2019

Nichtmedikamentös

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



- **„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

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		

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



Anticholinerge Gesamtlast durch Pharmaka

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	Clarinet™
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™
Benzotropine	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™
Trospium	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. ³
- 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. ⁴
- Additionally, each one point increase in the ACB total score has been correlated with a 26% increase in the risk of death. ⁴

Aging Brain Care

www.agingbraincare.org

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**



DOAKs in der Geriatrie (persönliche Bewertung)



	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Einnahme	2 x tgl.,hydrophil, Dyspepsie Blisterhandhabung	1 x tgl. Gabe	2 x tgl. Gabe	1 x tgl. Gabe
Dosis im Alter	Dosisreduktion > 75 oder 80 J.	idem	+ 2 = reduzieren (80 J. / 1,5 Krea / 60 kg)	idem
Niere	KreaCl <50 Vorsicht KreaCl < 30 KI	KreaCl 49-15 Dosisreduktion	KreaCl 29-15 Dosisreduktion	KreaCl 49-15 Dosisreduktion
GI-Blutung	erhöht	erhöht	nicht erhöht	Erhöht bei 60 mg (30 mg nicht erhöht)
CYP-System	Keine Interaktion	Interaktion ja	Interaktion ja	Wenig/günstig
P-Glykoprotein	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
Antidot	ja	nein	nein	nein
Leitsubstanz KVWL Zusatznutzen GBA	nein	nein	ja	ja
		<input type="checkbox"/> Geriatrie negativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Geriatrie positiv



- **Erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion unter Gabe von**
 - **SSRis (Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin etc.)**
 - **SNRI (Venlafaxin)**
 - **Duloxetin**
 - **Clomipramin**

- **Alternativ Moclobemid, Maprotilin, Tianeptin**

- **Ca. 1,6 fach erhöhtes Blutungsrisiko ohne / mit OAK Therapie**

Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis.
Hackam DG, Mrkobrada M., Neurology.2012 Oct 30;79(18):1862-5

- **Cave - Patienten mit OAK oder TFH-Gabe und Zust. nach ICB bei Post Stroke Depression**





➤ Ursachen

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

Medikationsirrtümer bei Polypharmazie



- **N = 169 aus 22 Hausarztpraxen, Alter 76.4 ± 8.5 J.**
 - **Tägliche Medikation 9.1 ± 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



Der bundeseinheitliche Medikationsplan

- **Probleme im Alltag**

- Vergessen
- Altes Exemplar vorgelegt
- Neuen Plan erhalten, Medikation nach altem Plan eingenommen
- QR Code nicht lesbar, da verknickt
- OTC fehlt

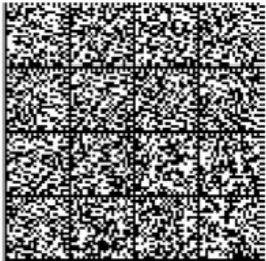
Medikationsplan		für: Jürgen Wernersen		geb. am: 24.03.1940						
Seite 1 von 1		ausgedruckt von:		ausgedruckt am: 15.07.2016						
		Praxis Dr. Michael Müller Schloßstr. 22, 10555 Berlin Tel.: 030-1234567 E-Mail: dr.mueller@kbv-net.de								
Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mittags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Metoprololsuccinat	Metoprololsuccinat 1A Pharma 95 mg retard	95 mg	RetTabl	1	0	0	0	Stück		Herz/Blutdruck
Ramipril	Ramipril-ratiopharm 5mg	5 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Blutdruck
Insulin aspart	NovoRapid Penfill	100 E/ml	Amp	20	0	20	0	IE	Wechseln der Injektionsstellen, unmittelbar vor einer Mahlzeit spritzen	Diabetes
Simvastatin	Simva-Aristo 40mg	40 mg	Tabl	0	0	1	0	Stück		Blutfette
zu besonderen Zeiten anzuwendende Medikamente										
Fentanyl	Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster	0,075 mg/h	Pflast	alle drei Tage 1				Stück	auf wechselnde Stellen aufkleben	Schmerzen
Selbstmedikation										
Johanniskraut	Laif 900 Balance	900 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Stimmung

Abbildung 1: Muster eines Medikationsplans

(Quelle: http://www.kbv.de/media/sp/Medikationsplan_Beiispiel.pdf)

Applikation im Alter - Kompetenz des Patienten



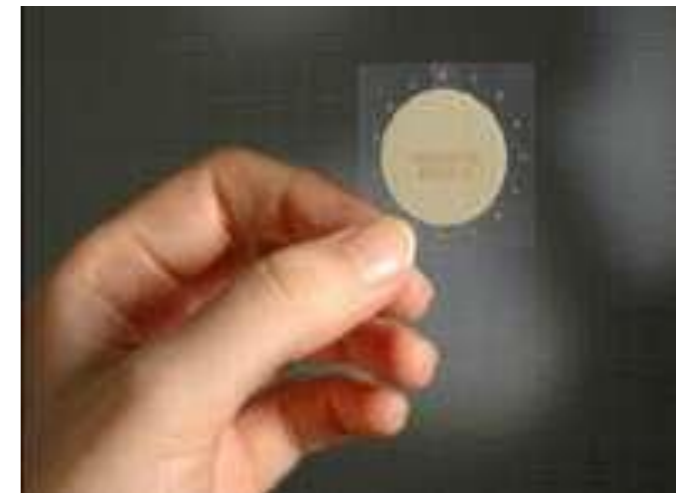
- **Motorisch**
 - Blister öffnen, Pinzettengriff
- **Visuell**
 - Tabletten sehen, Tropfen zählen
- **Schlucken**
 - Kapseln, Aspiration?
- **Pflaster**
 - Entfernen? (Visus, Kognition)
 - cave: Opiate und Fieber / Wärmflasche
- **Kognitiv**
 - Kontrollierte Einnahme?
 - Kontrolliertes Stellen?
- **Inhalatoren**
 - Mundschluß, Koordination

Kompetenz des Angehörigen?





- **Rivastigminpflaster Infobrief Novartis 04/2010**
- **Informationsbrief für medizinisches Fachpersonal über die unsachgemäße Anwendung und Medikationsfehler in Verbindung mit Rivastigmin transdermalen Pflastern**
- **Die häufigsten Ursachen**
 - Pflaster nicht entfernt und
 - mehrere Pflaster gleichzeitig angewendet
- **Typischen Überdosierungssymptome**
 - Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypertonie und Halluzinationen
- **Patienten und Pflegepersonal müssen über die sachgemäße Anwendung des transdermalen Pflasters instruiert werden**
 - Kontrollierte Medikamentengabe



Antidementiva und Interaktionen

- **IRis = Interaktionsrisiko 1 – 5**
 - 1 = schwach / klein. bedeutungslos, 5 = klin. gefährlich, Kombination meiden)

- **Donepezil Iris 3**
 - CYP2D6 Hemmer wie Metoprolol, Fluoxetin, Paroxetin steigern Donepezil Plasmaspiegel → vermehrte UAW Rate

- **Galantamin Iris 3**
 - CYP2D6 Hemmer wie Metoprolol, Fluoxetin, Paroxetin und CYP3A4 Hemmer wie Clarithromacin, Grapefruitsaft steigern die Plasmaspiegel von Galantamin → vermehrte UAW Rate

- **Memantine Iris 3**
 - CYP2B6 Metabolizer wie Bupropion, Diazepam, Sertralin mit Plasmaspiegelanstieg durch Memantine → vermehrte UAW Rate

- **Rivastigmin Iris 1**
 - Nahezu keine Beteiligung des CYP-Systems

➤ Systematisches Absetzen von Medikamenten

- 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 Ursprungs Krankheit
- Absetzwirkungen (Addison-Krise bei Cortison)

➤ Drug holiday mit mehreren Substanzen nur stationär

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%

Ranking of drug class with high priority for deprescribing guideline development

Delphi Verfahren



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>



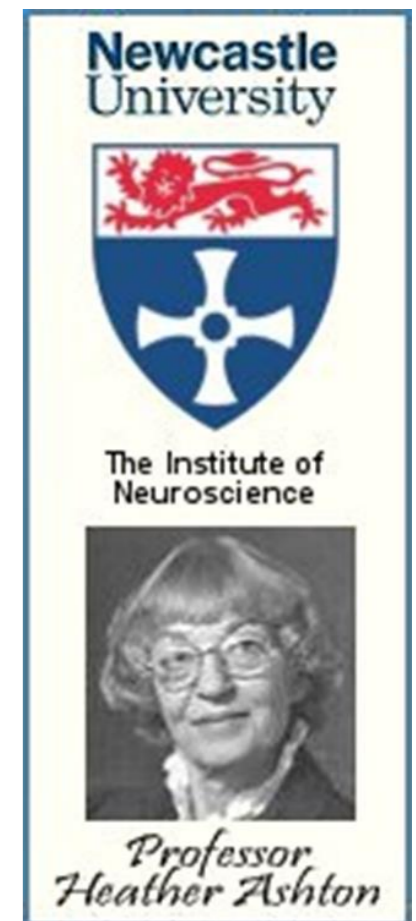
➤ **BENZODIAZEPINE: WIRKUNGSWEISE UND THERAPEUTISCHER ENTZUG**

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**



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**

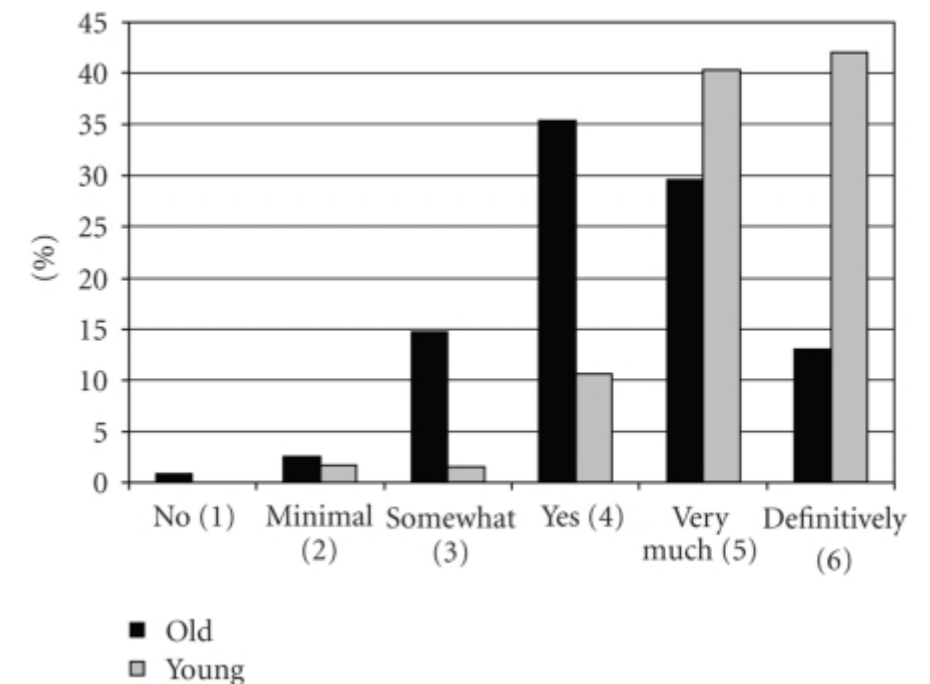
“A Randomised Controlled Experimental Study on the Influence of Patient Age on Medical Decisions in Respect to the Diagnosis and Treatment of Depression in the Elderly”

➤ 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

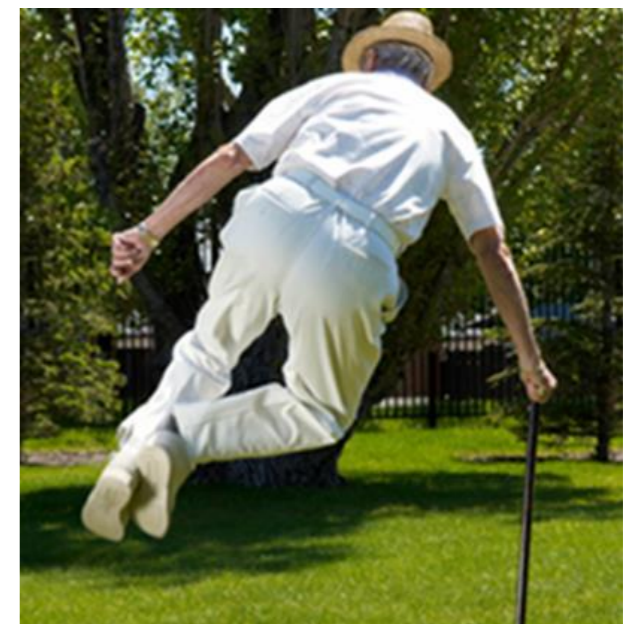
➤ Fazit – Altersstereotypien beeinflussen diagnostische und therapeutische Entscheidungen



Bewertung der Therapieindikation

1. Medikationsfehler und UAW treten häufiger auf
2. Systematisch kritische Substanzen meiden (PIM)
3. Cave Nierenfunktion im Alter – GFR bei 1 Untergewicht mittels Handy-APP
4. Verschreibungskaskaden meiden
5. CYP „neutrale“ Substanzen bevorzugen
6. Kompetenz von Patienten und Angehörigen berücksichtigen
7. Medikation überprüfen
8. Unterversorgung in der Medikation trotz Polypharmazie
9. Absetzstrategien nutzen

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

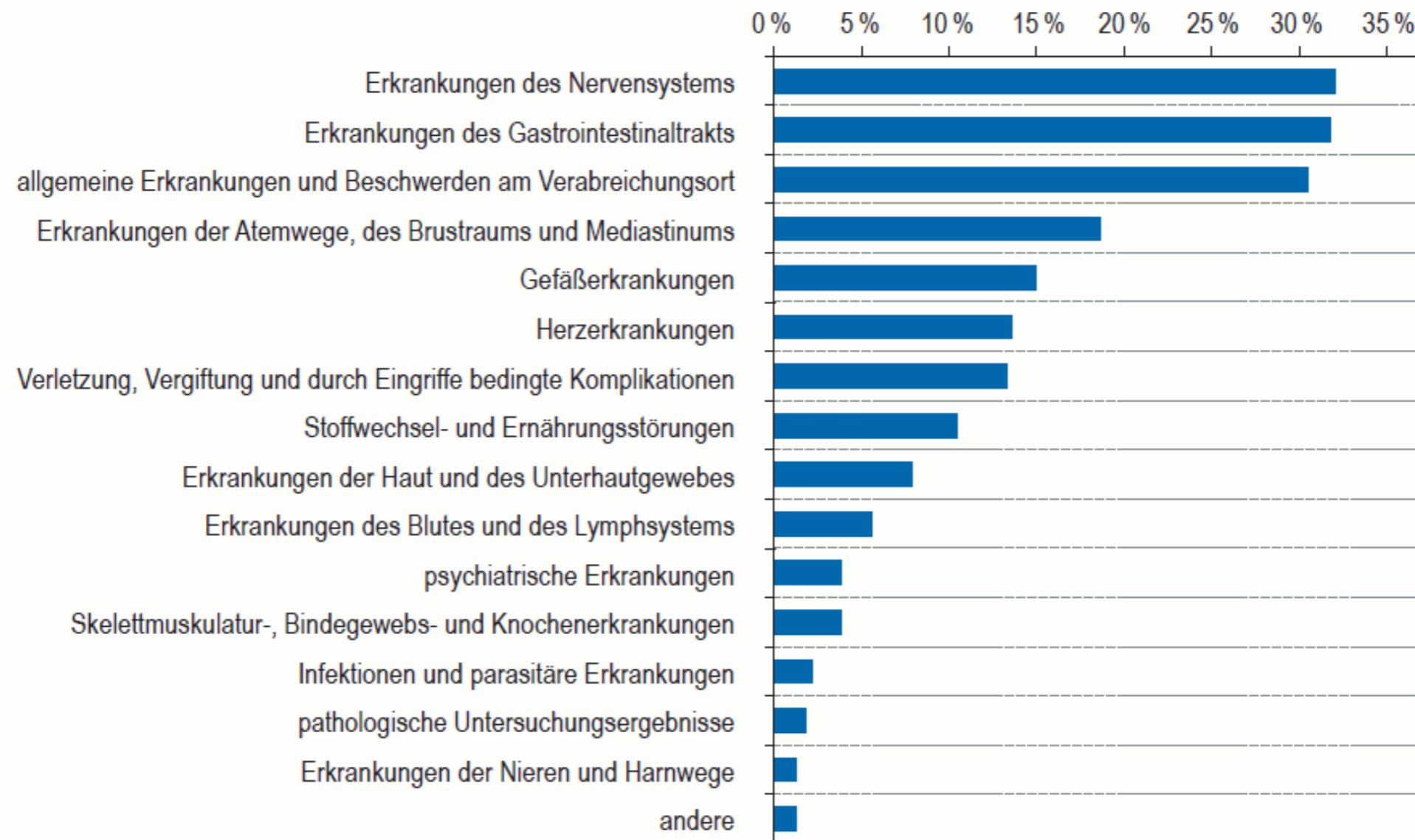


Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme

Schurig et al., Dtsch Arztebl Int 2018; 115(15): 251-8



GRAFIK 6



Charakteristik der UAW-Verdachtsfälle: relative Häufigkeit der Fälle mit mindestens einem Symptom der entsprechenden Systemorganklasse