



Arzneimitteltherapie im Alter

Psychopharmaka

QZ Wetter 2018

Dr. med. Thomas Günnewig

Vortrag im Internet: www.ekonline.de

Mögliche Interessenkonflikte

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



Polypharmazie im Alter

Barmer GEK Arzneimittelreport 2012



- Polypharmazie = 5 oder mehr Medikamente
- 2,1 Mill. Versicherte über 65 J., mittleres Alter 75,2 J., 2/3 weiblich
- Medikation im 2. Quartal 2012
- 33,2% der über 65 Jährigen betroffen
- OTC Präparate nicht berücksichtigt

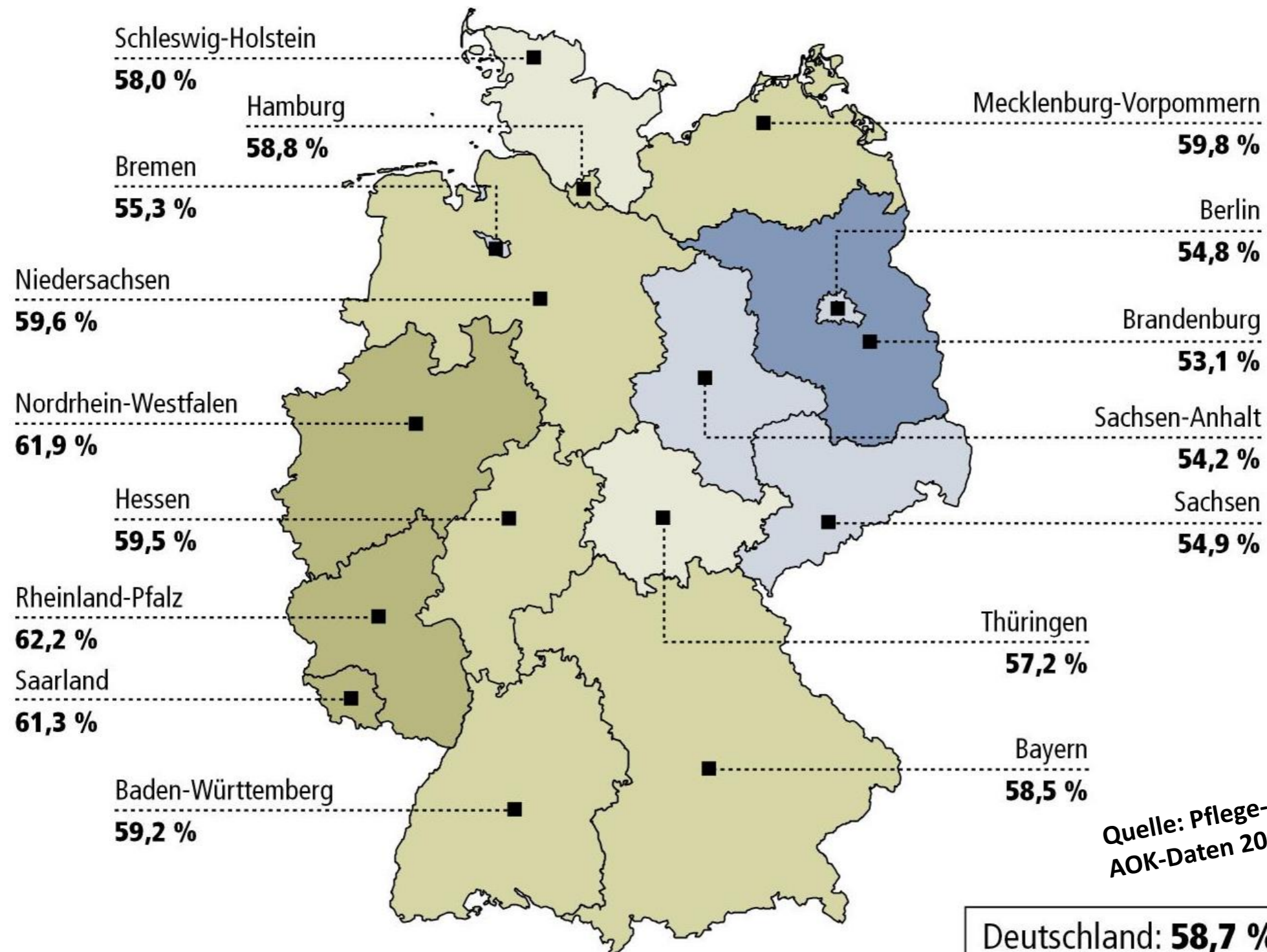
**Polypharmazie durch
Multimorbidität und
Therapie nach
Leitlinien?**

Anzahl Wirkstoffe	0	1-2	3-4	5-7	8-10	11+
Versicherte %	16,5	25,9	24,5	21,6	8,2	3,4

- 42% der über 65 Jährigen mit 5 und mehr Wirkstoffen im Quartal
Thürmann PA et al., Versorgungsreport 2012, Schattauer Verlag: 111-130
- 58% der über 75 Jährigen mit > 6 Arzneimitteln bei Neuaufnahme Innere Medizin
Schuler J et al., Wien Klin Wochenschr, 2008; 120: 733-741
- 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

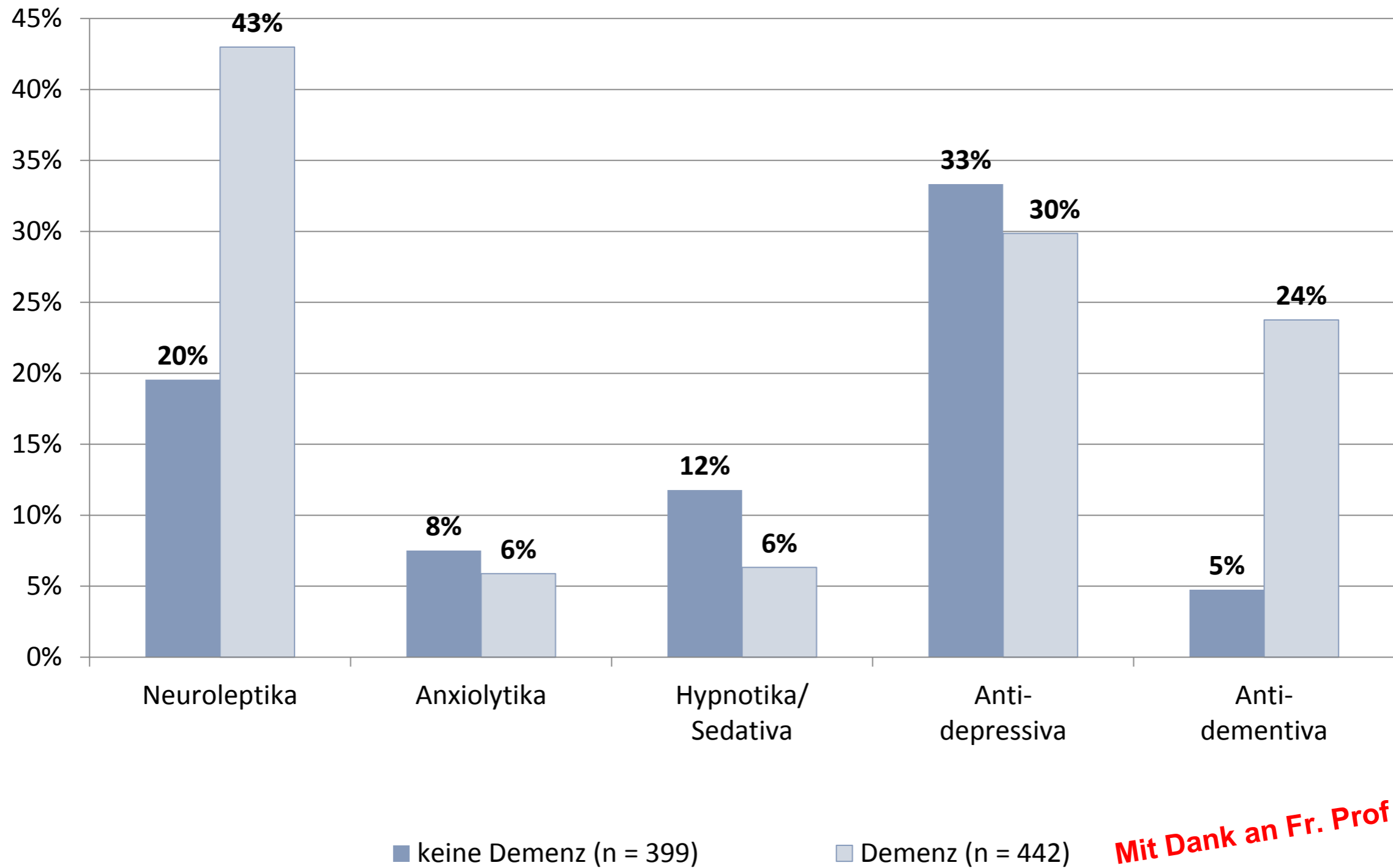


Quelle: Pflege-Report 2017;
AOK-Daten 2015, GKV-standardisiert



Mit Dank an Fr. Prof Thürmann

Anteil Pflegebedürftige in Pflegeheimen mit Verordnungen in der Dauermedikation



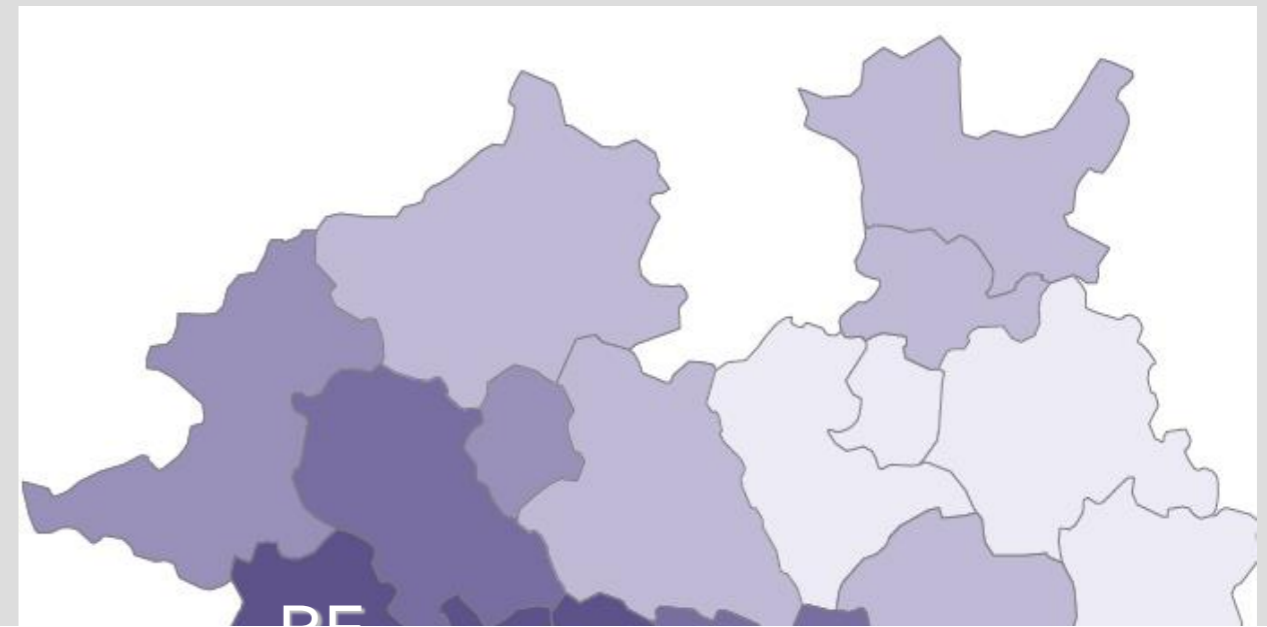
Mit Dank an Fr. Prof Thürmann

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

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

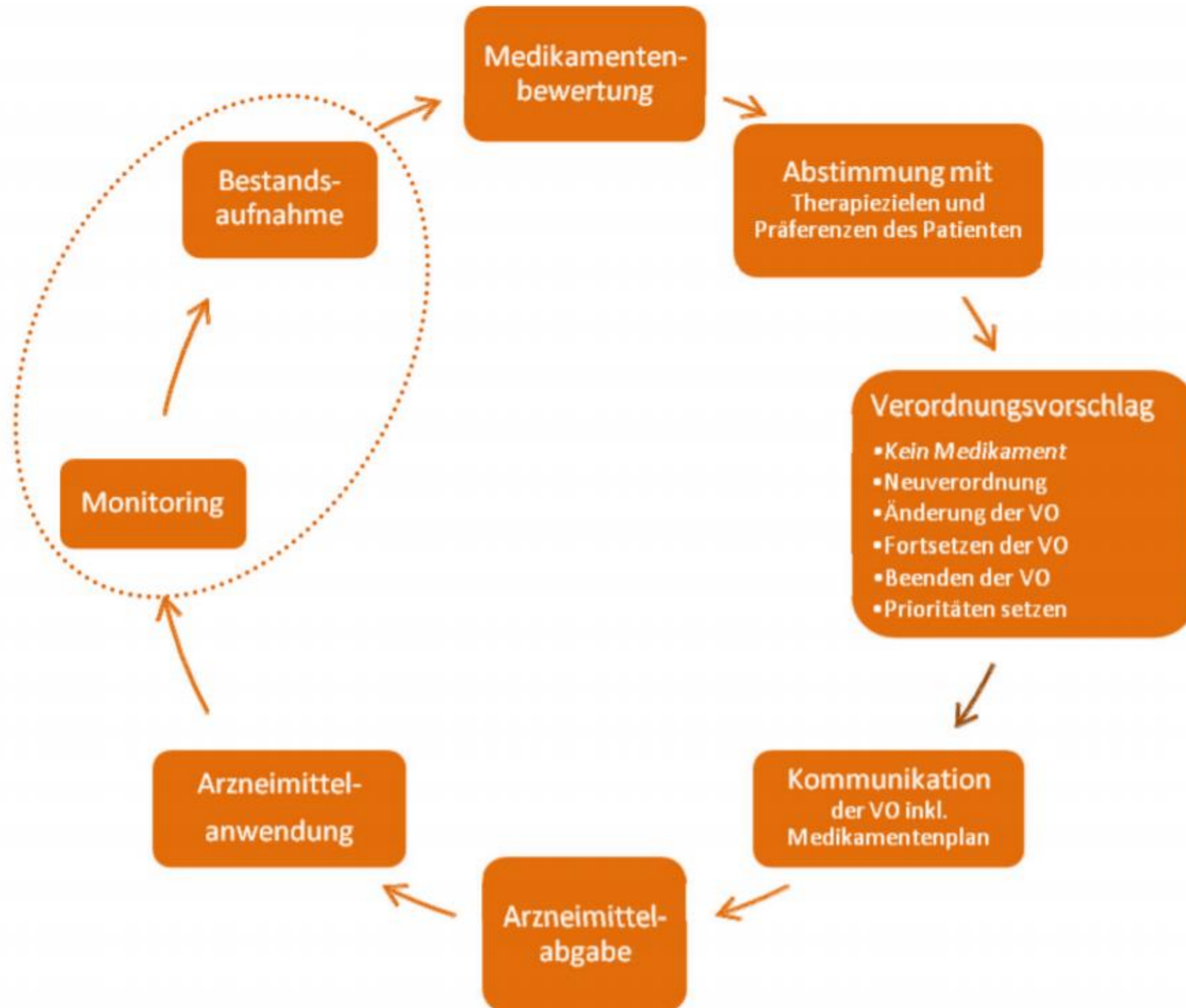
	Anzahl Patienten	Prävalenz, roh	Prävalenz, standardisiert
Gelsenkirchen, Stadt	14.271	9,08	9,37
Bochum, Stadt	18.422	8,84	8,69
Herne, Stadt	8.231	8,67	8,52
Hamm, Stadt	7.402	7,71	8,00
Recklinghausen	28.926	7,95	7,85
Unna	18.310	7,93	7,79
Olpe	5.414	7,18	7,59
Bottrop, Stadt	5.656	7,56	7,44
Soest	12.309	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



Präparatewahl im Alter bei Multimorbidität und Polypharmazie

- **Unterstützung in der Substanzwahl durch Anwendung der**
 - **PRISCUS Liste**
 - **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.**
(Screening Tool to **A**lert doctors to **R**ight **T**reatment)
 - **21 Leitsätze zum Beginn einer Therapie**
 - **STOPP-Kriterien, ab dem 65 Lj.**
(Screening Tool of **O**lder **P**ersons potentially inappropriate **P**rescriptions)
 - **65 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

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

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
Cardiovascular system		
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
Central nervous system		
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.

1. **FORTA is evidence-based + real-life-oriented (factors such as compliance issues, age-dependent tolerance and frequency of relative contraindications are considered).**
2. **Classifications are indication (or diagnosis)-dependent: a medication can receive different FORTA classifications based on differing indications.**
3. **Contraindications always take precedence over the FORTA-classification (for example, even Class A medications may not be given if allergies are present).**
4. **FORTA is designed to be a quick and user-friendly clinical tool to aid in the pharmacotherapy of older patients. The system is not intended to take the place of individual therapeutic considerations or decisions. As with any simplified model, it does allow for exceptions.**

F O R T A – Classification System A-D

Class A	Class B	Class C	Class D
= Indispensable drug, clear-cut benefit in terms of efficacy/safety ratio proven in elderly patients for a given indication	= Drugs with proven or obvious efficacy in the elderly, but limited extent of effect and/or safety concerns	= Drugs with questionable efficacy/safety profiles in the elderly which should be avoided or omitted in the presence of too many drugs, absence of benefits or emerging side effects; explore alternatives	= Avoid if at all possible in the elderly, omit first and use alternative substances

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	
Angiotensin receptor antagonists	A	
Long-acting calcium antagonists, dihydropyridine type, for example amlodipine	A	
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	

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

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**

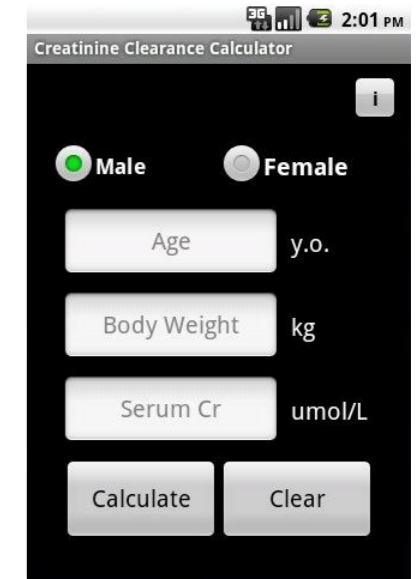
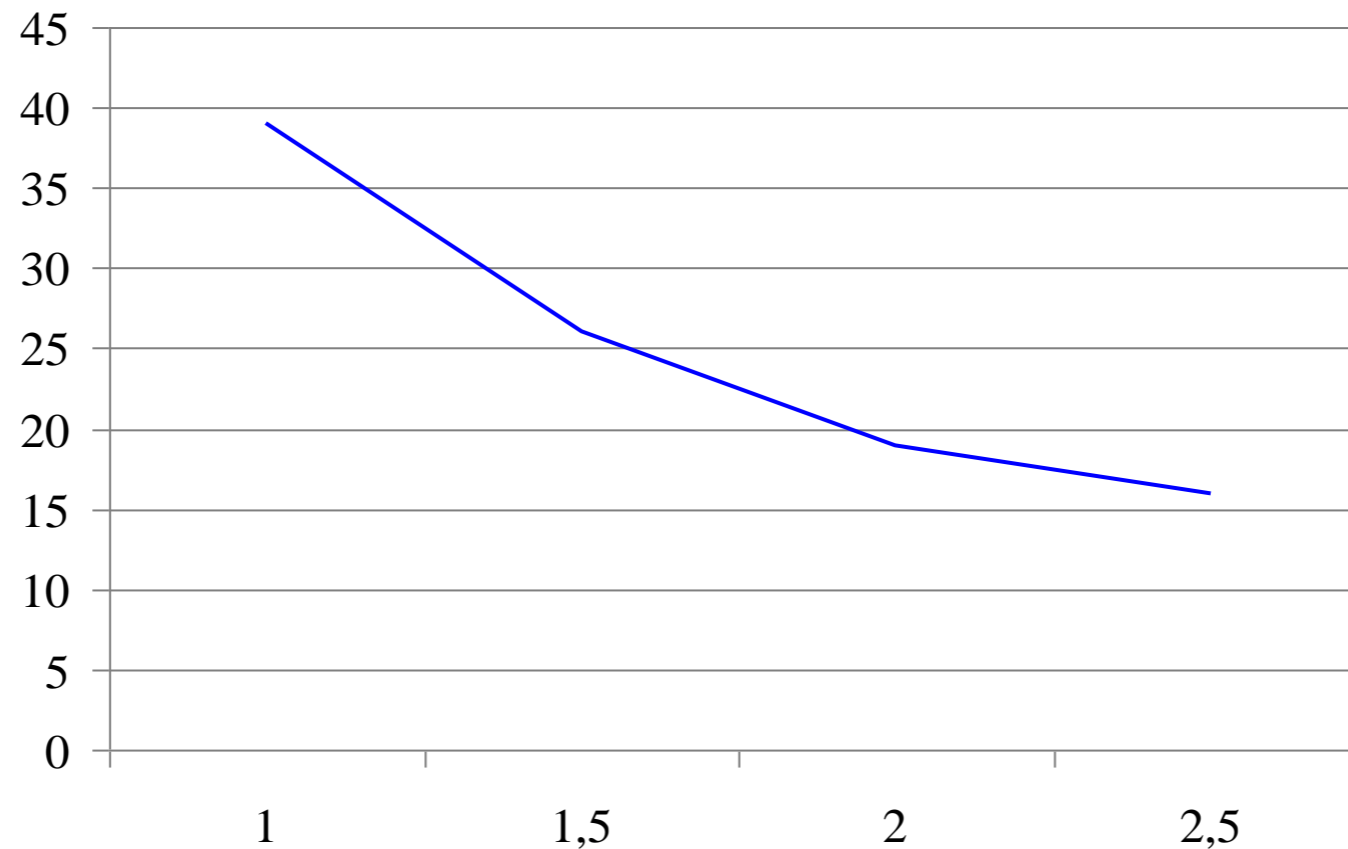
Bei vorliegender Nierenfunktion nicht adäquat dosierte Medikamente		
Rang	Wirkstoff (ATC-Code)	Anzahl (%)
1.	Ramipril (C09AA05)	22 (40,7 %)
2.	Gabapentin (N03AX12)	7 (13,0 %)
3.	Allopurinol (M04AA01)	6 (11,1 %)
4.	Acetyldigoxin (C01AA02)* ²	2 (3,7 %)
5.	Levetiracetam (N03AX14)* ²	2 (3,7%)
Gesamt		54 (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		115 (100 %)

Präparatewahl bei Niereninsuffizienz

90 jährige Patientin, 66 kg KG

Kreatinin
Clearance
ml/min



APP: MedCalc

Kreatinin mg/dl

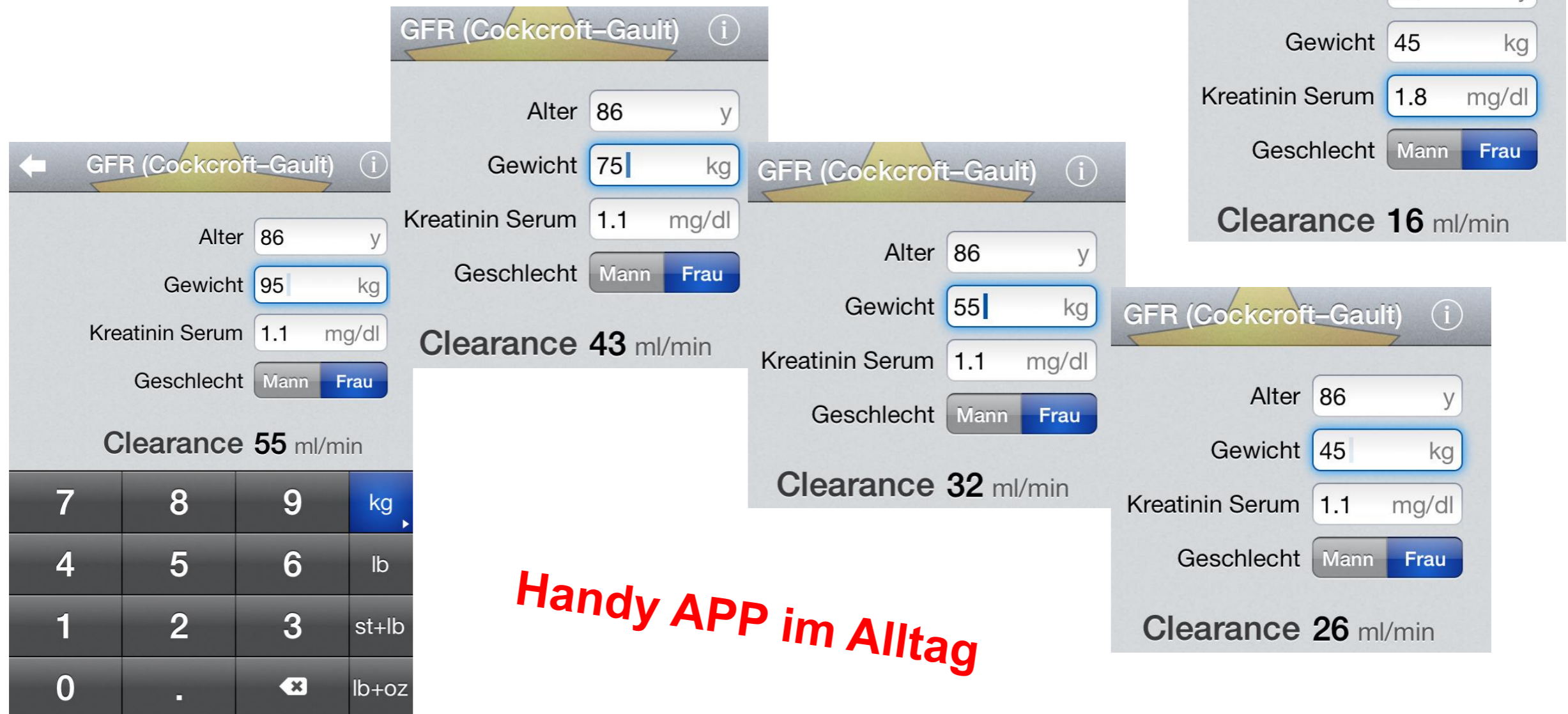
Relevante Pharmaka: nOAK, NSAR, Morphin, Diuretika, Antibiotika, Digoxin, Pregabalin, orale Antidiabetika etc.

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 illustrate the impact of weight on GFR calculation. The following table summarizes the data from the app screenshots:

Alter (y)	Gewicht (kg)	Kreatinin Serum (mg/dl)	Geschlecht	Clearance (ml/min)
86	95	1.1	Mann	55
86	75	1.1	Mann	43
86	55	1.1	Mann	32
86	45	1.1	Mann	16
86	45	1.1	Mann	26

Handy APP im Alltag



Applikation im Alter - Kompetenz des Patienten

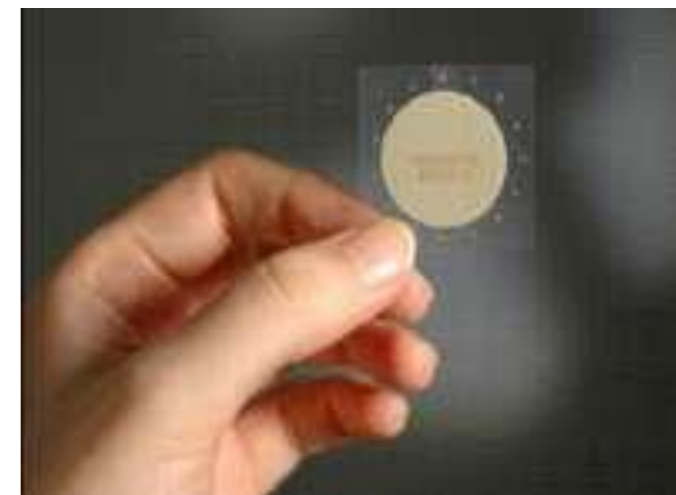
- **Motorisch**
 - Blister öffnen, Pinzettengriff
- **Visuell**
 - Tabletten sehen, Tropfen zählen
- **Schlucken**
 - Kapseln, Aspiration?
- **Pflaster**
 - Entfernen?
 - cave: Opiate und Fieber / Wärmflasche
- **Kognitiv**
 - Kontrollierte Einnahme?
 - Kontrolliertes Stellen?
- **Inhalatoren**
 - Mundschluß,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

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





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 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

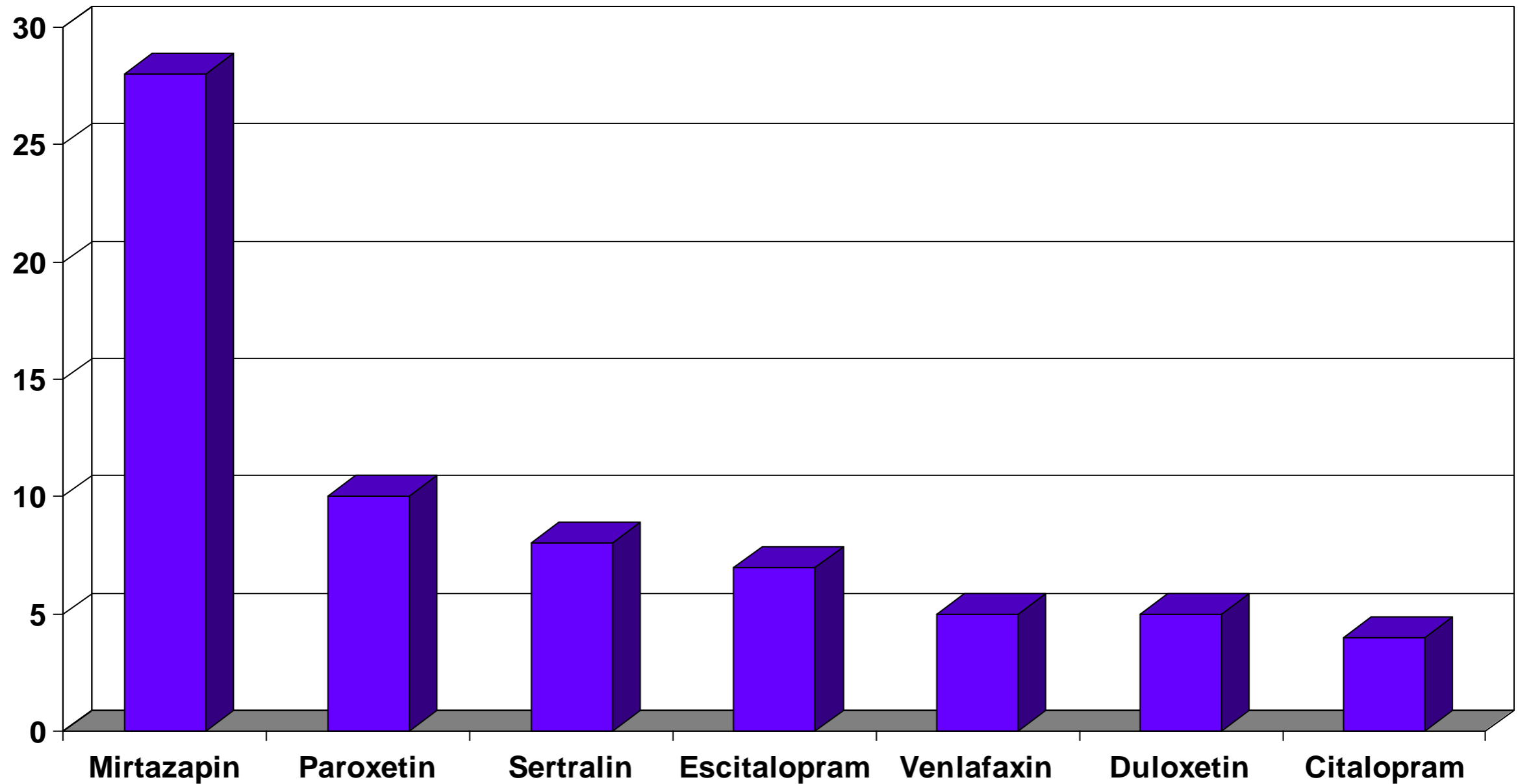
↳ UAW als Exacerbation gedeutet + *Amitriptylinoxid*

↳ 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



Initiale Therapie	Primäre UAW	Folge-medikation	Neues Symptom	Folge	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 Harnsäure Drang-inkontinenz	Laxantien Urikostatika Spasmolytika	Hypokalämie Obstipation, Delir Delir



➤ 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

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**

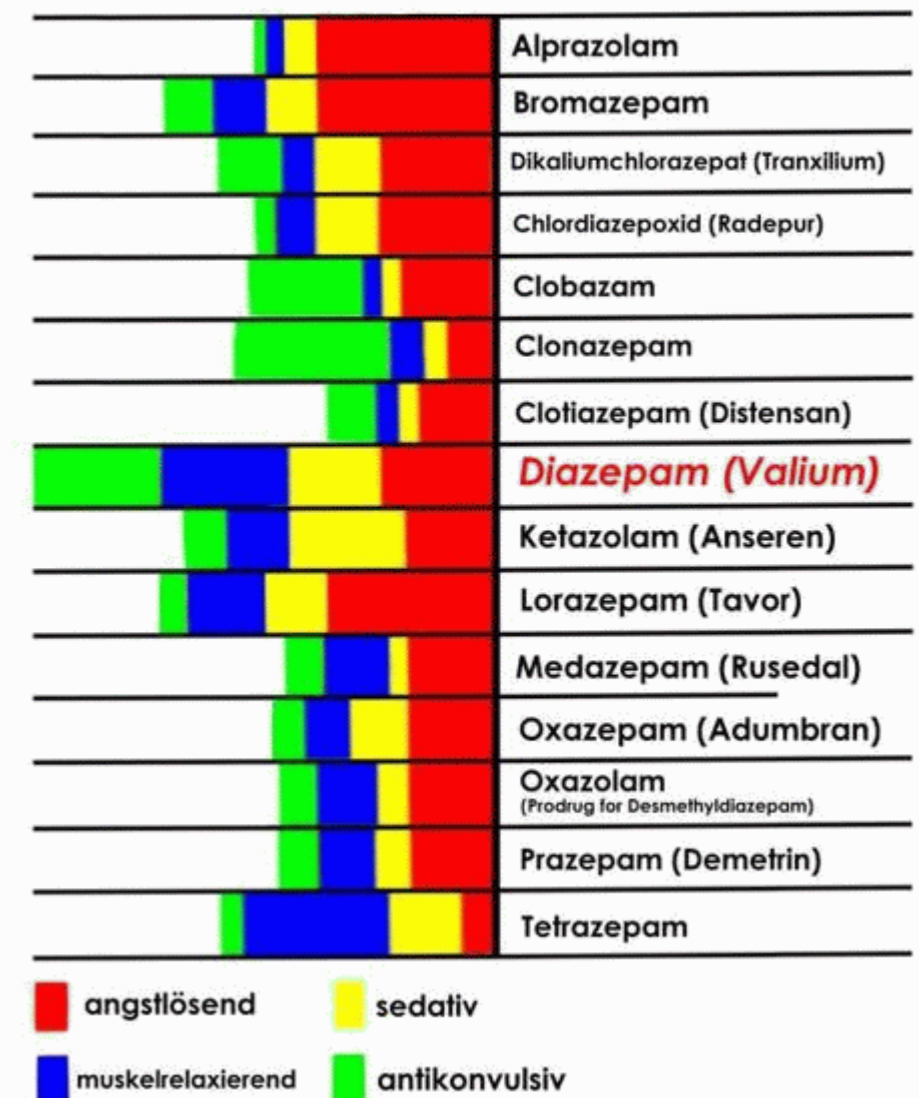
- **Fazit**
 - **Neugebrauch von Benzodiazepinen im Alter war mit einem 1,6 fachen Demenzrisiko verbunden**

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





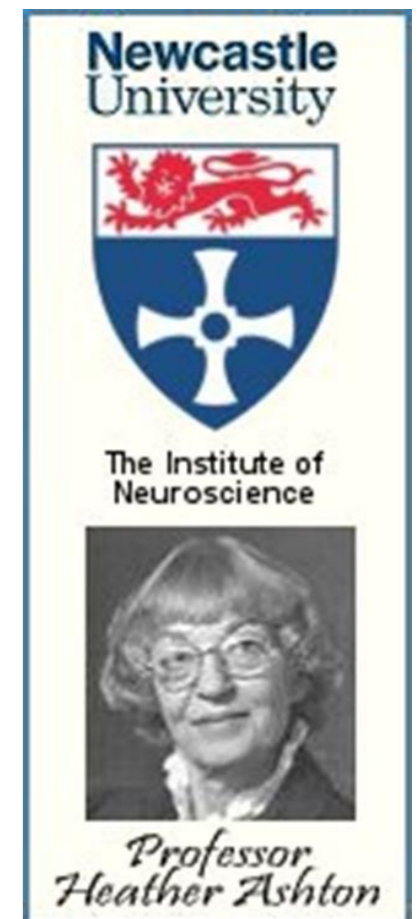
➤ **BENZODIAZEPINE: WIRKUNGSWEISE UND THERAPEUTISCHER ENTZUG**

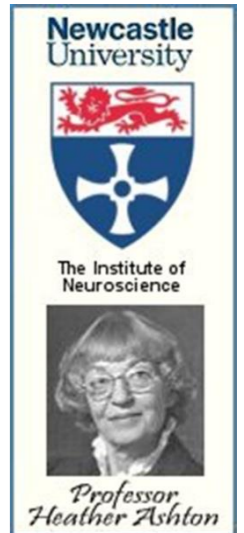
Das Ashton Handbuch

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

➤ **Kapitel**

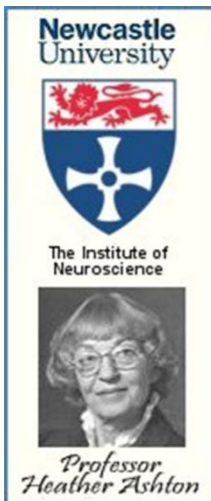
- **Die Wirkungsweise von Benzodiazepinen**
- **Durchführung der Entwöhnungstherapie nach lang dauerndem Gebrauch**
- **Langsame Entwöhnungsschemata**
- **Benzodiazepin-Entzugssymptome, akute & protrahierte**





➤ **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**



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		



➤ 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 gehen's, wenn müde
- Zyklus ggf. wiederholen

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

- **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, 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	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™
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™
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. 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

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		

➤ **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**

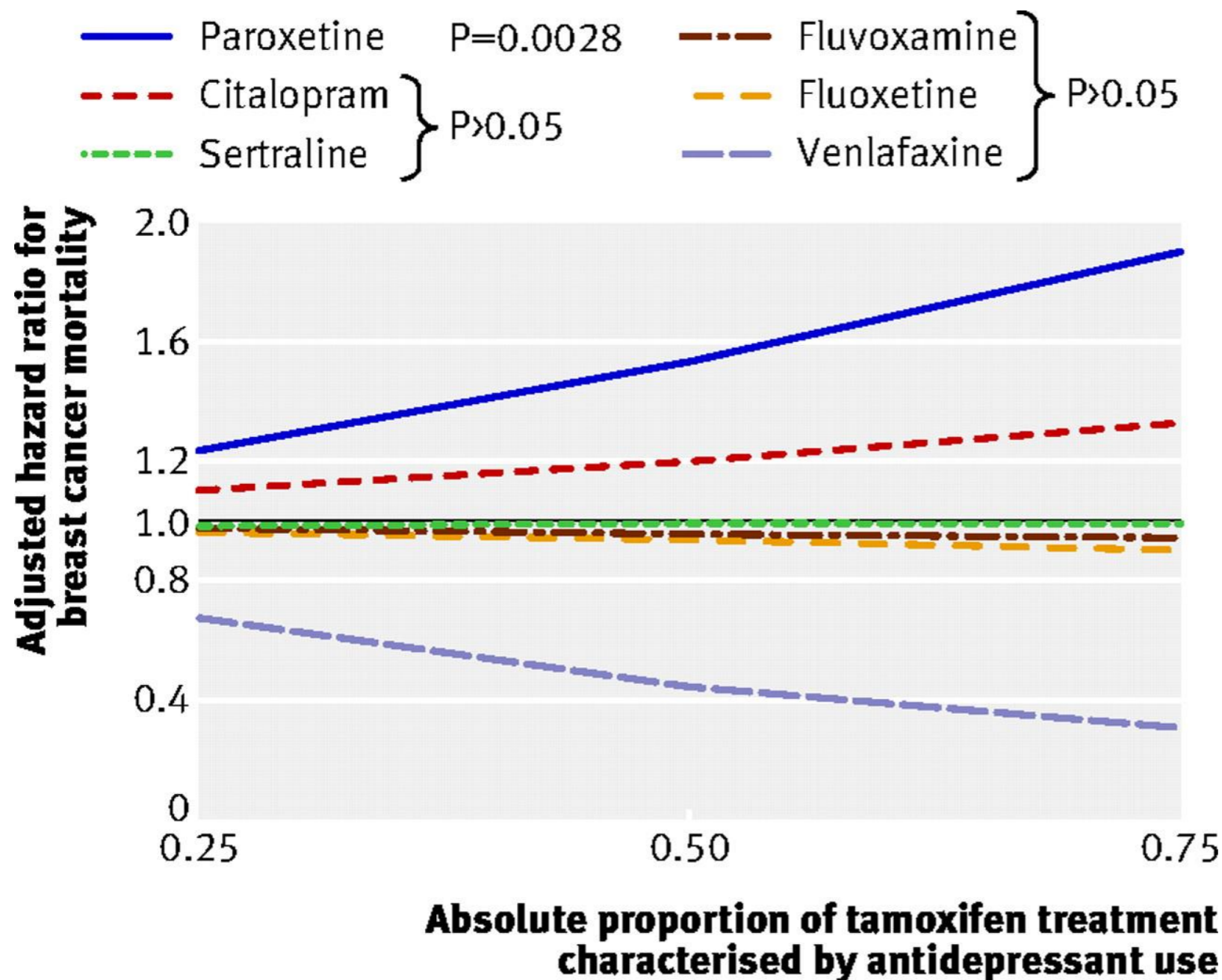
➤ **Weiter so?**

**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

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

CYP-System Antidepressiva

○
=
Substrat

↑
=
Hemmer

↓
=
Induktior



=
klinisch
relevant

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

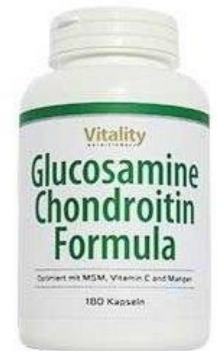


=
klinisch
relevant

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**





- **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**



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

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 ± 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



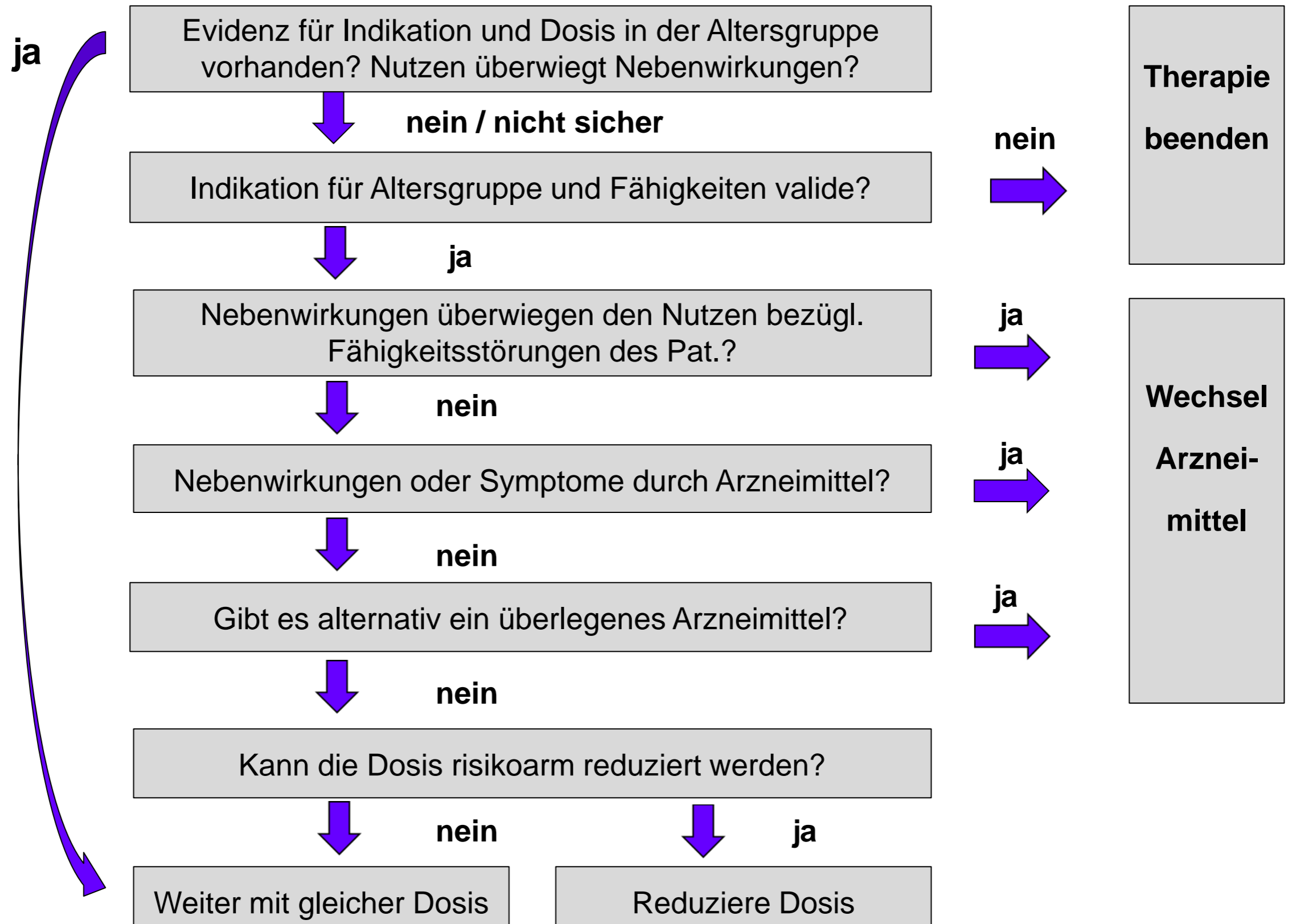
➤ Ursachen

- **Mehrere Erkrankungen, Therapie nach Leitlinien**
- **Verschiedene ärztliche Verordner / Fachgruppen**
- **OTC aus Eigeninitiative**
- **Fehlende Übersicht Gesamtmedikation**
- **Nebenwirkungen werden durch Neuverordnung behandelt**
- **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**
- **Bei komplexen Medikationsplänen**
- **Bei Pat. mit unspezifischen Symptomen**
- **Bei Problemen mit dem Therapieregime**

DEGAM – Leitlinie 2013 – Überprüfung Medikation



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**

- **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



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>

Nutzen und Risiken einer Neuroleptikatherapie bei Patienten mit Demenz



Mit Dank an Fr. Prof Thürmann

Wenn 1.000 Patienten mit Verhaltensstörungen bei Demenz über **drei Monate** mit Neuroleptika der 2. Generation behandelt werden, dann...

- ... erfahren 91-200 eine signifikante Besserung,
- ... treten 10 zusätzliche Todesfälle ein,
- ... treten 18 zusätzliche Schlaganfälle auf,
- ... werden 58 bis 94 Patienten unter Gangstörungen leiden.

Bei einer Therapiedauer von **2 Jahren** sind ...

- ... 167 zusätzliche Todesfälle zu erwarten.

Quelle: Banerjee 2009; The use of antipsychotic medication for people with dementia



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.

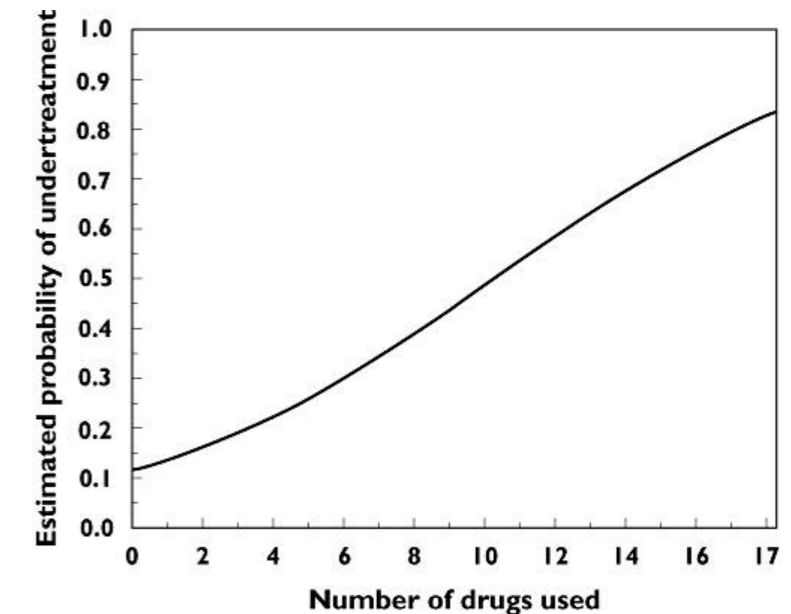
Mit Blick auf unerwünschte Nebenwirkungen wie Stürze, Schlaganfälle oder Thrombosen warnt Professor Thürmann: "Neuroleptika werden als Medikamente zur Behandlung von krankhaften Wahnvorstellungen, sogenannten Psychosen, entwickelt. Nur ganz wenige Wirkstoffe sind zur Behandlung von Wahnvorstellungen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

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

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

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

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**

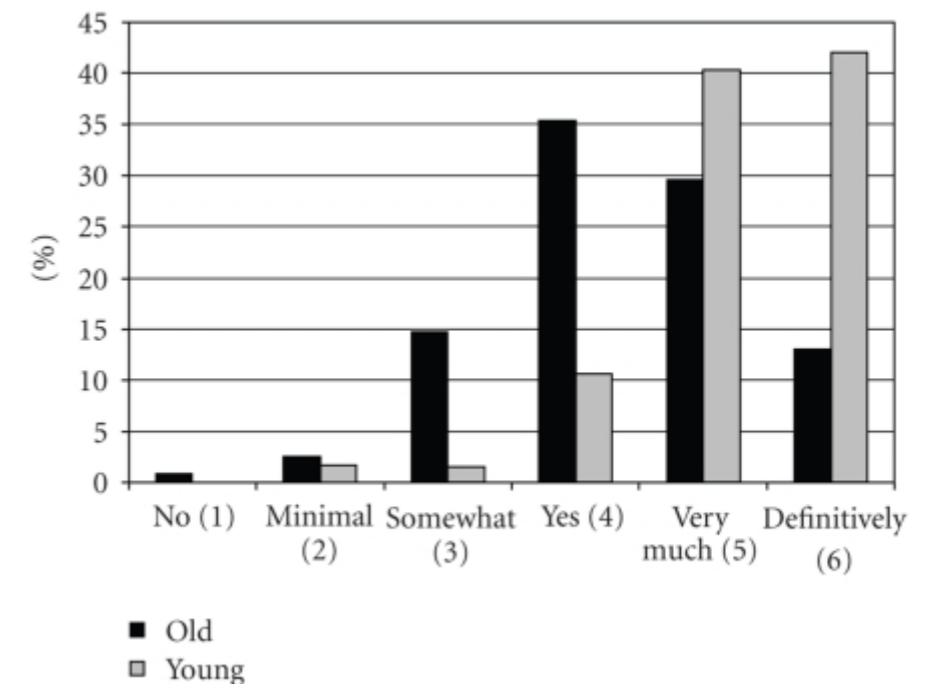
“A Randomised Controlled Experimental Study on the Influence of Patient Age on Medical Decisions in Respect to the Diagnosis and Treatment of Depression in the Elderly”

➤ 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

