





Probleme der Polypharmazie im Alter

St. Elisabeth-Krankenhaus

Eine Einrichtung der Stiftung der Cellitinnen zur hl. Maria

Klinik für Innere Medizin und Geriatrie

Chefarzt Dr. med. Dag Schütz



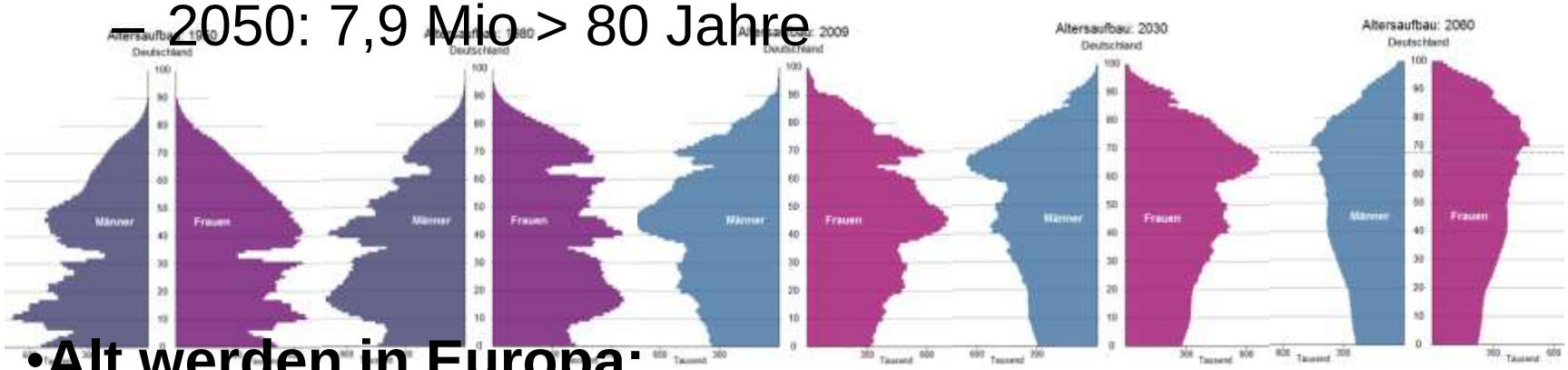
Lehrstuhl für Geriatrie

Private Universität Witten/Herdecke

Alt werden in Deutschland

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- **Demographischer Wandel:**
  - 2004: 2,9 Mio > 80 Jahre
  - 2050: 7,9 Mio > 80 Jahre



- **Alt werden in Europa:**

	1995	2000	2025
> 60	76 Mio	86 Mio	118 Mio
> 80	13,4 Mio	21,6 Mio	46,8 Mio

Statistisches Bundesamt 2009

Lebenserwartung in Deutschland

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

(2006)	Bei Geburt	Mit 65 J
weiblich	82,44	20,48
männlich	77,16	17,17

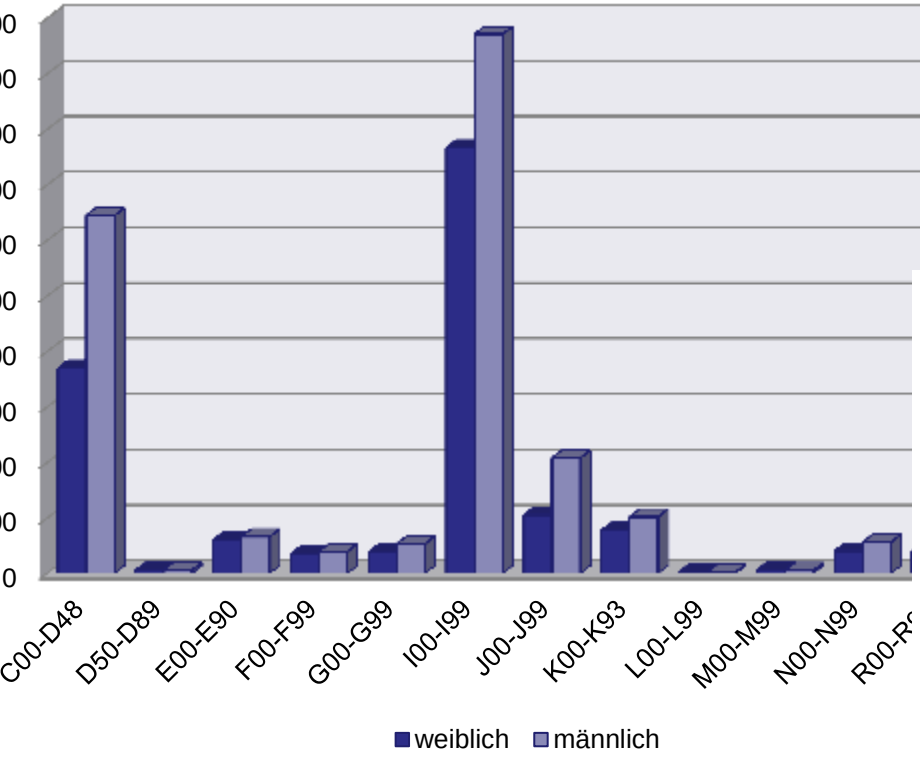
Alter	Gesund	Ø	Krank
65	20	18,5	9,7
70	15,8	14,8	8,6
75	12,1	11,5	7,3
80	8,8	8,4	5,9
85	6,1	5,9	4,5

Statistisches Bundesamt

Einschätzung der Lebenserwartung

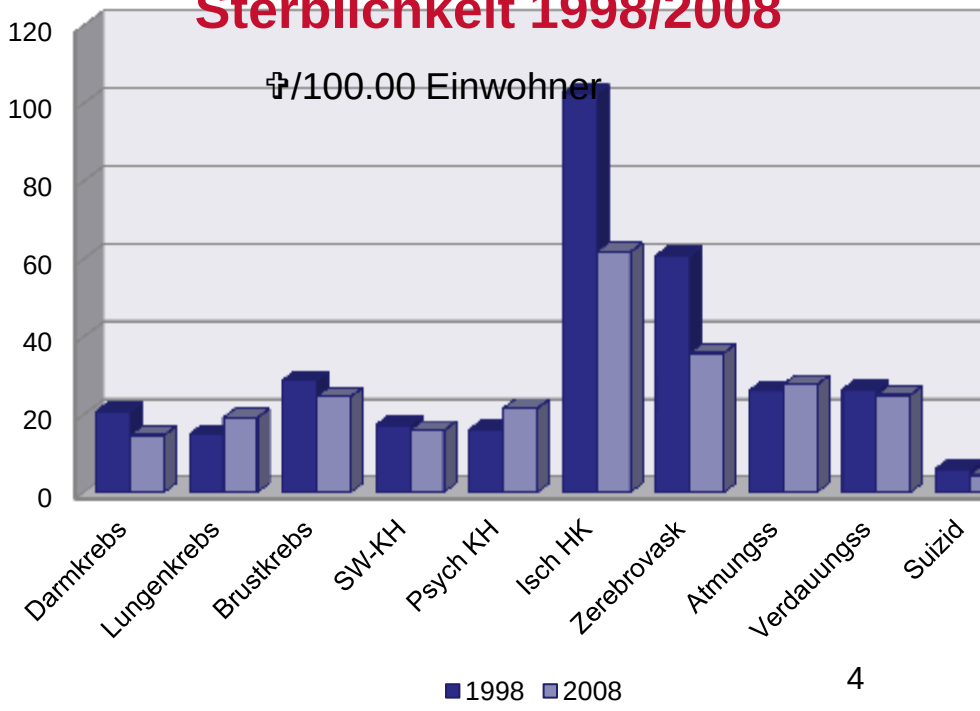
Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Todesursachen Deutschland 2008



Quelle: Stat. Bundesamt, Todesursachenstatistik (2006/2008

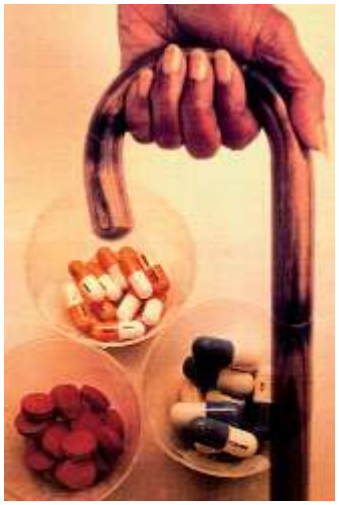
Sterblichkeit 1998/2008



Ungünstige Effekte der Polypharmazie

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Ungünstige Compliance
- **Unübersichtliche Interaktionen**
- **Kumulation des UAW-Risikos**
- **Erhöhte Hospitalisationsrate**
- Fehlerhafte Medikation
- Erhöhte Kosten



Goes



Gesünder und belastbarer, kalendarisches Alter

Therapie wie jüngere, Zielwerte!

Slow Goes



Relevante funktion. Einschränkungen

!Cave!

Therapieziel: Verbesserung Funktionalität

No Goes



Gebrechliche Patienten

!Best supportive Care

Multimorbidität I

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Merkmal	Aspekt
Immobilität	Durch Akutereignis, nach medizinischen Maßnahmen, degenerative Erkrankungen
Herabgesetzte körperliche Belastbarkeit, Frailty	Dekompensation / Exacerbation (kard., pulm., renal) , Karzinome, Infekte
Instabilität, Sturzneigung	Neurodegenerative Erkrankungen, Stürze, Gangunsicherheit, Synkope, Schwindel
Komplikationen	Komplikationen nach med. Maßnahmen, multiresistente Erreger
Kogn. Defizit	Demenz, Delir, MCI
Kommunikations-störung	Aphasie, Dysarthrie
Depression, Angst	Depressive Episode, Anpassungsstörung, Angststörung

Multimorbidität II

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Merkmal	Aspekt
Wunden	WH-Störung, Dekubitus, Ulcus cruris, diabetischer Fruß, pAVK
GI-Trakt	GI-Blutung, Übelkeit, Erbrechen, Stuhlveränderungen (Obstipation), Stuhlinkontinenz
Malnutrition	Dysphagie, Kachexie, Protein-Energie-Malnutrition
Miktionsstörungen	Harnverhalt, Harninkontinenz
Schmerzen	Akute und chronische Schmerzen
Medikation	UAW, Vergiftung (akzidentell, bewußt), Abusus
Sehen/Hören	Schwerhörigkeit, Sehbehinderung
Flüssigkeitshaushalt	Exsikkose, Elektrolytstörungen

Typische Altersdiagnosen

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Apoplex 10%
- HRST 33-40%
- Hypertonie 40-42%
- Herzinsuff. 60-80%
- KHK 38-44%
- WS-Deg 53-62%
- Arthrose 40-50%
- Osteoporose 15-23%
- Arthritis <10%
- Amputation <5%

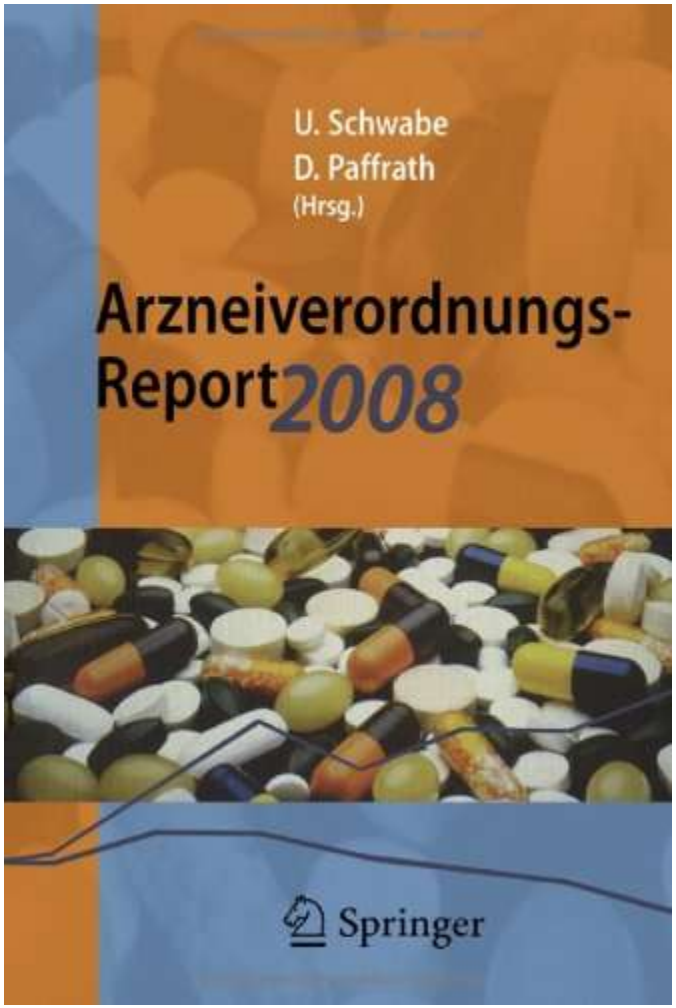
Berücksichtigtes Alter: 70-105 Jahre

Kostenverlagerung

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

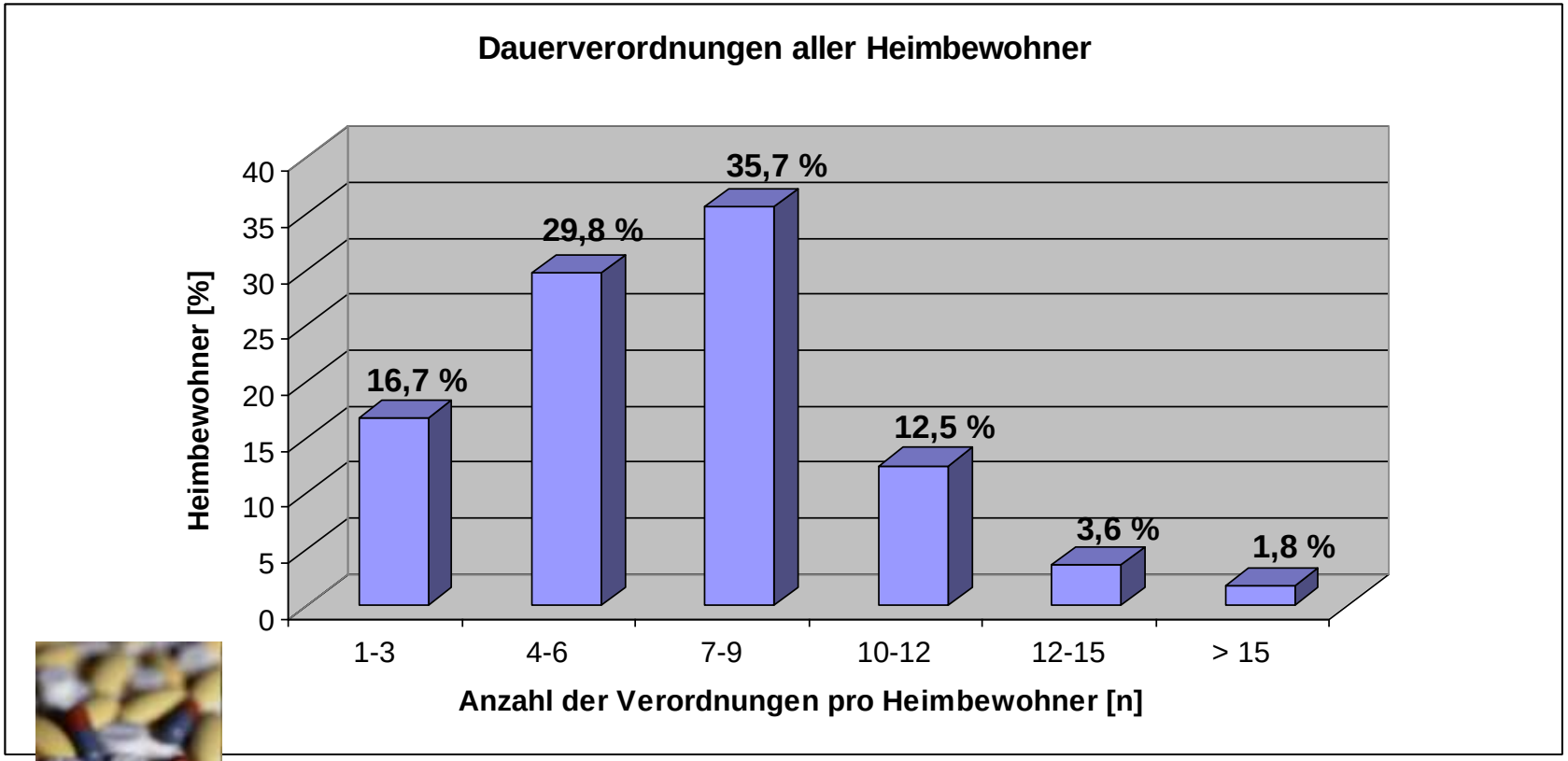
Arzneiverordnungsreport 2008

- GKV-Vers.>60 J: 3,1DDD
  = 66% aller verordneten Fertigarzneimittel in D
  = 26,8% der Bevölkerung



Problem Polypharmazie

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen





56 % der Heimbewohner bekommen mehr als 6 Dauerverordnungen pro Tag

Hanke et al.: Int J Clin Pharmacol Ther 2006

Physiologische Altersveränderungen

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Pharmakokinetik
  - Abnahme der Körperflüssigkeit
  - Abnahme der Skelettmuskulatur
  - Zunahme des Körperfettgewebes (relativ)
  - Abnahme der GFR
  - Abnahme der Leberclearance
- Pharmakodynamik
  - Erhöhte Sensitivität gegenüber zentralnervös wirksamen Substanzen
  - Erniedrigte Sensitivität gegenüber β-adrenergen Substanzen

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Distribution

Metabolismus

Exkretion

Distribution

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Physiologische Veränderungen	Pharmakokin. Effekt	Beispielmed.
Körpermasse ↓		β-Blocker α-Antagonisten ACE-Hemmer Disopyramide Marcumar Propranolol
Fettmasse↑	V lipohole Med. ↑	
Körperwasser ↓	V hydrophile Med. ↓	
Albumin ↓		
Gewebeperfusion ↓	Veränderter Anteil frei verfügbare Med.	

Metabolismus

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Physiologische Veränderungen	Pharmakokin. Effekt	Beispielmed.
Lebermasse🡻	Akkumulation metabolisierter Medikamente	β-Blocker Propranolol Marcumar Verapamil Nitrate
Leberblutfluss 🡻		
Metab. Leberkapazität🡻		

Exkretion

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Physiologische Veränderungen	Pharmakokin. Effekt	Beispielmed.
Glomeruläre Filtration ↓	Akkumulation von Medikamenten mit bevorzugter renaler Clearance	Digoxin ACE-Hemmer Antiarrhythmika Atenolol
Renale tubuläre Funktion ↓		
Renaler Blutfluss ↓		

„Response“ der Endorgane

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Physiologische Veränderungen	Pharmadynamische Wirkung
Verminderte kardiale Reserve	Möglichkeit der Herzinsuffizienz durch Ca-Antagonisten
Abnehmende Compliance	Kardiales Low Output unter β-Blocker
Sensitivität der Barorezeptoren ↓	Neigung zur Orthostase unter Vasodilation: - Nitrate - α-Blocker
Vermindertes kardiales und vaskuläres Ansprechen	- Verminderte Sensitivität gegenüber β-Blockern und β-Agonisten
Sinus- / AV-Koten-Dysfunktion	- Verstärkte Wirkung von β-Blockern und Ca-Antagonisten (Verapamiltyp)

Elimination

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Im wesentlichen durch Nierenfunktion bestimmt

- Einbußen:
  - Altersabhängige Veränderungen und Krankheiten
    - Abnahme der GFR
    - Abnahme Kreatinin-Clearance
  - Bereits bei normalem Serum-Kreatinin deutliche Einschränkung der Clearance
  - Lösung: Cockroft oder MDRD

Fliser et al. DMW 1835-38 (2008)

Co-Morbidität bei Niereninsuffizienz

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Atherosklerose
- Arterielle Hypertonie
- Linksventrikuläre Dysfunktion
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Rauchen

Veränderungen der Nierenstruktur entstehen durch Begleiterkrankungen und weniger durch den Alterungsprozess

Fliser et al. DMW 1835-38 (2008)

Pharmakodynamik

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Die Zielorgane sind in ihrer Empfindlichkeit verändert.

Das Risiko für UAWs ist erhöht.

- Gefahr einer Ulcusblutung unter NSAR wegen dünnerer Magenschleimhaut
- Blutungsgefahr unter Marcumar wegen Elastizitätsverlust der Gefäße
- Gefahr eines Delirs auch ohne vorbestehende Demenz

Risiken in der Pharmakotherapie

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Mangelnde Repräsentanz in Studien
- Unklare Behandlungsstrategie bei Multimorbidität und Polypharmazie (Leitlinien?)
- Veränderte physiolog. Ressourcen im Alter
- UAW
- Geriatrische Syndrome, reduzierte Funktionalität
- Eingeschränkte Lebenserwartung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

UAW mit dem Charakter einer Akuterkrankung

Sind bei älteren Patienten…

… in 10-25% Grund für eine stationäre Aufnahme

… bei 2% Anlass für Besuch beim Hausarzt

…bei 1-6% die Todesursache

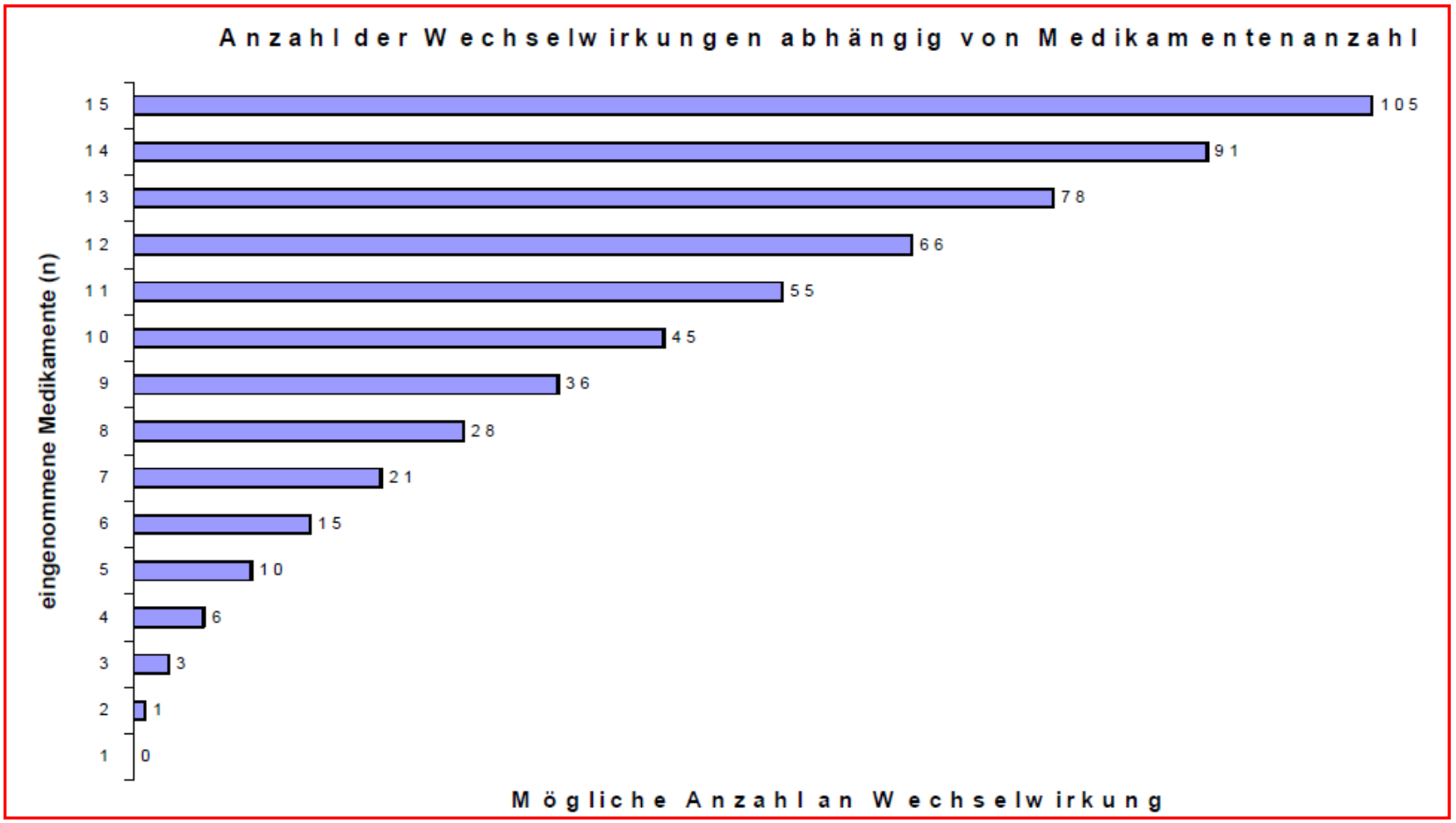
A pill for every ill!

An ill from every pill!

Tamblyn R.: Therapie 51 (3), 269-282 (1996)

Problem Multimedikation

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen



Interaktion und UAW

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- 70-103 Jahre: 56%UAW
- 30% durch Interaktionen bedingt

Berechnung potentieller Interaktionen

$i = (n^2-n)/2$

i = Zahl der Interaktionen

n = Anzahl Medikamente

„Klassiker“ aus dem Alltag

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- **NSAR + Diuretika**
  - Akutes Nierenversagen
- **Neuroleptika + Antidepressiva**
  - Delir
- **Midazolam + Opioid**
  - Atem- und Herzstillstand
- **Digitalis + Diuretika**
  - Bradykardie, Digitalisempfindlichkeit↑
- **ACE-Hemmer + orale Antidiabetika**
  - Hypoglykämie

KH-Behandlung wegen UAW

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- **Glibenclamid**
  - 6-fach erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie bei Beh. mit Cotrimoxazol
- **Digitalis**
  - 12-fach erhöhtes Risiko einer Digitalis-Intox bei gleichzeitiger Beh. Mit Clarithromycin
- **ACE-Hemmer**
  - 20-fach erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Beh. mit K-sparendem Diuretikum

Notwendige Überlegungen

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Medikation notwendig?
- Evidenz über Therapie-Nutzen vorhanden?
- Lebenserwartung?
- Interaktionen vorhanden?
- Niedrigste effektive Dosis?
- Weitere Medikamente (OTC)?
- Medikation zur Nebenwirkungsbehandlung?
- Multimedikation als Folge der Compliance?
- Applikationsschema umsetzbar?

Typische Medikamente bei UAW im Alter

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Digitalis
- Diuretika
- Ca-Antagonisten
- Theophyllin
- Orale Antidiabetika
- NSAR

- Zentral wirksame Analgetika
- Trizyklische Antidepressiva
- Phenytoin
- Antipsychotika

Seymour RM, et al.: Drugs&Aging 12: 485-194 (1998)

Grandt et al.: Z Gerontol Geriat 38: 196-202 (2005)

UAW: Digitalis

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Bradykardie, Schenkelblock
  - Hypokaliämie
  - Kombination mit Antiarrhythmika
- Depression
- Delir (anticholinerge NW)
- Muskelschäche
- Gastrointestinale Beschwerden

„rein pflanzlich“:

Johanniskraut

+ Digitalis

= Digitalisakkumulation

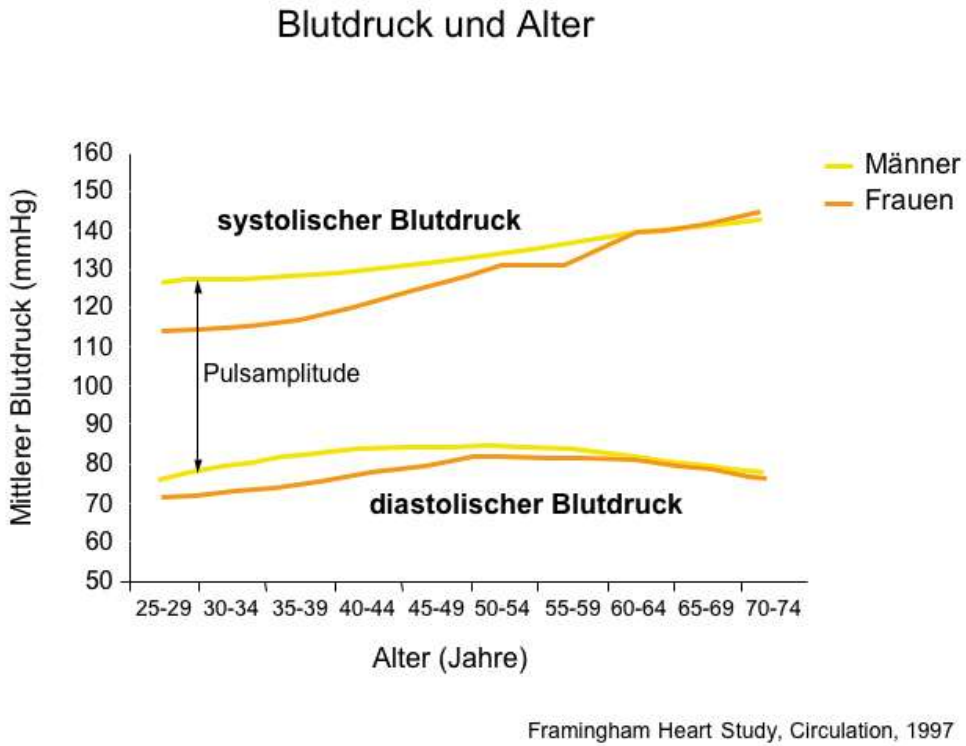
Ziel: Spiegel unterer Normbereich!

Wehling, Burkhardt: Arzneitherapie für Ältere, Springer 2011

UAW: Antihypertensiva

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Orthostase (Nacht)
  - Müdigkeit
  - Benommenheit
  - Schwindel
  - Synkope
  - **Sturz**
- Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Delir



Framingham Heart Study, Circulation, 1997

S t a r t l o w, g o s l o w!

UAW: Diuretika

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Elektrolytstörungen (Kalium, Natrium)
  - HRST
- Flüssigkeitsverlust
  - Hypovolämie, Synkope
  - Hämatokrit↑, Thrombosegefahr
  - Delir
- Störung der Glucosetolleranz
- Hypercholesterinämie

Diuretika wenn möglich nur bei Herzinsuffizienz

Psychopharmaka-NW im Alter

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Nebenwirkung	Folge
Sedierung	Sturz
Parkinsonoid	Sturz
Anticholinerg	Delir, Synkope,Tachykardie, Demenzverschlechterung
Orthostase	Sturz
Kardial	Synkope, QT-Verlängerung, Torsaden, Tachykardie, Bradykardie
Metabolisch	Diabetesentgleisung, kardiovask. Und cerebrale Ereignisse



UAW: Antidepressiva

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Trizyklika
  - RR🡻
  - Tachykardie
  - Herzinsuffizienz
  - Delir
  - Xerostomie
  - Harnretention
  - Obstipation
- Mirtazapin
  - Somnolenz
  - Gewichtzunahme
  - Schwindel
- MAO-Hemmer
  - RR-krisen
  - Tremor
  - Ataxie
- SSRI/SNRI
  - Übelkeit
  - Diarrhoe
  - Insomnie
  - Kopfschmerz
  - Unruhe
  - Hyponatriämie

UAW: Neuroleptika

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- EPMS
- Krampfschwelle🡻
- Delir
- Sedation
- QT-Verlängerung
- Orthostase
- Tachykardie
- Harnretention
- Obstipation
- Agranulozytose
- Leberveränderungen

Risiko Delir

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Definition:
  - Akutereignis
  - Immer reversibel
  - Immer Trigger
- Formen:
  - Hypermotorisch
  - Hypomotorisch
- **Betrifft > jeden 10.**

  Wird oft nicht erkannt!

- Risikogruppe:
  - **Alte Menschen**
  - **Demente**
  - **Gebrechliche**
  - **Polypharmazie**
- Folgen:
  - Kosten ↑
  - Verweildauer ↑
  - Aufwand ↑
  - **Mortalität ↑↑↑**

Han et al.: Acad Emerg Med, 16, 2009, 193

Hustey et al.: Ann Emerg Med 41, 2003, 678

Delir im Krankenhaus

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Nicht diagnostiziert: 33-66%
- Prävalenz bei Aufnahme: 10-31%
- Auftreten pro ger. Patient: 11-42%
- **Mortalität: 14,5-37%**

Siddiqui et al. Age Ageing, 2006

Delir: Trigger

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Infekt, Fieber, Sepsis
- Medikamente (Anticholinergika, Psychopharmaka, Digitalis, NSAE, Opioide, Antibiotika, Antihypertensiva, Chemoth., …)
- Post-Op (Anästhetika, Schmerz, Angst, Trauma, Flüssigkeitsverlust)
- Entzug (Alkohol, Opiate, Benzos,…)
- Exsikkose
- Elektrolytentgleisungen
- Psyche (Angst, Verlust)

Delir: Therapie

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Frühestmögliche Infekt-Therapie
- Potentielle Risikomedikamente absetzen
- Bei Entzug: Ev. Substitution
- Flüssigkeit
- Analgesie

- **Umfeld-Anpassung**

Risiko Sturz

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

Intrinsische Faktoren	Extrinsische Faktoren	Situative Faktoren
Weibliches Geschlecht	Umgebung	Hast / Eile
Alter > 80 Jahre	Wohnumfeld	Treppensteigen
Kraftminderung		Ungeeignete Schuhe
Balancestörung		Selbstüberschätzung
Kraftminderung		
Vorheriger Sturz		

Pharmawirkung:

- Aufmerksamkeit und Denkvermögen ↓
- Hirndurchblutung ↓
- Schädigung des vestibulären Systems ↓
- Sehstörungen

Sturzfaktor Medikation

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Benzodiazepine
- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Antihypertensiva
- Antiarrhythmika
- Nitrate, Vasodilatatoren
- Antihistaminika
- Orale Antidiabetika
- …

Differenzierte Medikamenten-beurteilung

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- PIM = Potentiell inadäquate Medikamente
  - Beers (1997)
  - Mc Leod (1997)
  - Fick (2003)
  - Laroche (2007)
  - PRISCUS (2010)

PRISCUS

Potenziell inadäquate Arzneistoffe auf der vorläufigen PIM-Liste

(n = 131 Arzneimittel aus 24 Arzneistoffklassen [nach ATC-Klassifizierung – Gelbe Liste; www.gelbe-liste.de/pharmindex, letzter Zugriff 24.02.10])

A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen
Butylscopolamin, Metoclopramid

A04 – Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit
Dimenhydrinat

A06 – Laxanzien
Dickflüssiges Paraffin, Bisacodyl, Natriumpicosulfat

A10 – Antidiabetika
Glibenclamid, Glimepirid

B01 – Antithrombotische Mittel
Warfarin, Phenprocoumon, Clopidogrel, Ticlopidin, Acetylsalicylsäure*1

B03 – Antianämika
Eisen(II)-Salze

C01 – Antiarrhythmika
Chinidin, Propafenon, Flecainid, Amiodaron, Acetyldigoxin, Digitoxin, Digoxin, Metildigoxin

C02 – Antihypertensiva
Reserpin, Methyldopa, Clonidin, Moxonidin, Prazosin, Doxazosin, Urapidil, Terazosin

C03 – Diuretika
Hydrochlorothiazid (allein oder in Kombination mit Triamteren oder Amilorid)*2, Furosemid, Torasemid, Spironolacton

C04 – Periphere Vasodilatatoren
Pentoxifyllin, Nicergolin, Naftidrofuryl

C07 – Beta-Adrenozeptor-Antagonisten
Sotalol

C08 – Calcium-Kanal-Blocker
Nifedipin, Verapamil, Diltiazem

G04 – Urologika
Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin

H02 – Corticosteroide, systemisch
Prednisolon

J01 – Antibiotika
Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin

M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika
Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac, Acemetacin, Piroxicam, Meloxicam, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Celecoxib, Etoricoxib

M03 – Muskelrelaxanzien
Baclofen, Tetrazepam

N02 – Analgetika
Oxycodon, Pethidin, Fentanyl, Buprenorphin, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Flupirtin, Ergotamin und -Derivate

N03 – Antiepileptika
Phenobarbital, Phenytoin, Clonazepam, Carbamazepin

N04 – Parkinsonmittel
Dihydroergocryptin

N05 – Psycholeptika
Levomepromazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol, Melperon, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Diazepam, Chlordiazepoxid, Medazepam, Oxazepam, Dikaliumclorazepat, Lorazepam, Bromazepam, Clobazam, Prazepam, Alprazolam, Chloralhydrat, Flurazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Lormetazepam, Temazepam, Brotizolam, Zopiclon, Zolpidem, Diphenhydramin, Doxylamin, Promethazin

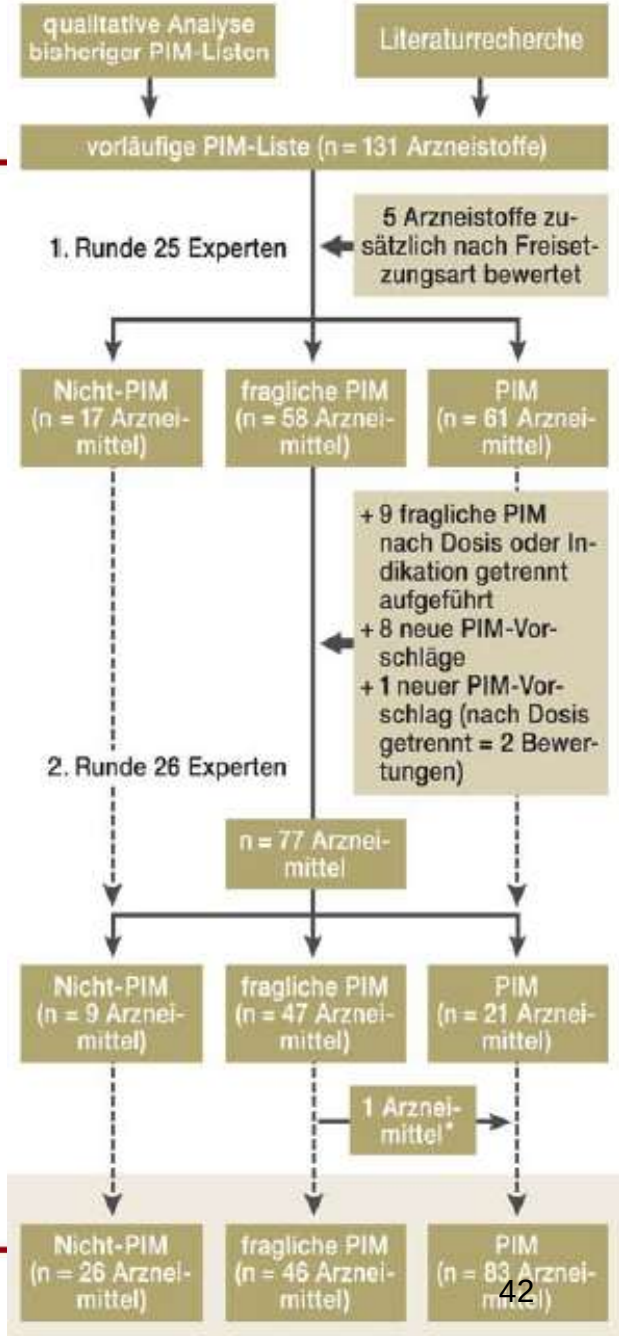
N06 – Psychoanaleptika
Imipramin, Clomipramin, Opipramol, Trimipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Maprotilin, Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Tranylcypromin, Moclobemid, Piracetam, Ginkgo Biloba, Dihydroergotoxin

R03 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
Theophyllin

R06 – Antihistaminika, systemisch
Clemastin, Dimetinden, Chlorphenamin, Triprolidin, Hydroxyzin

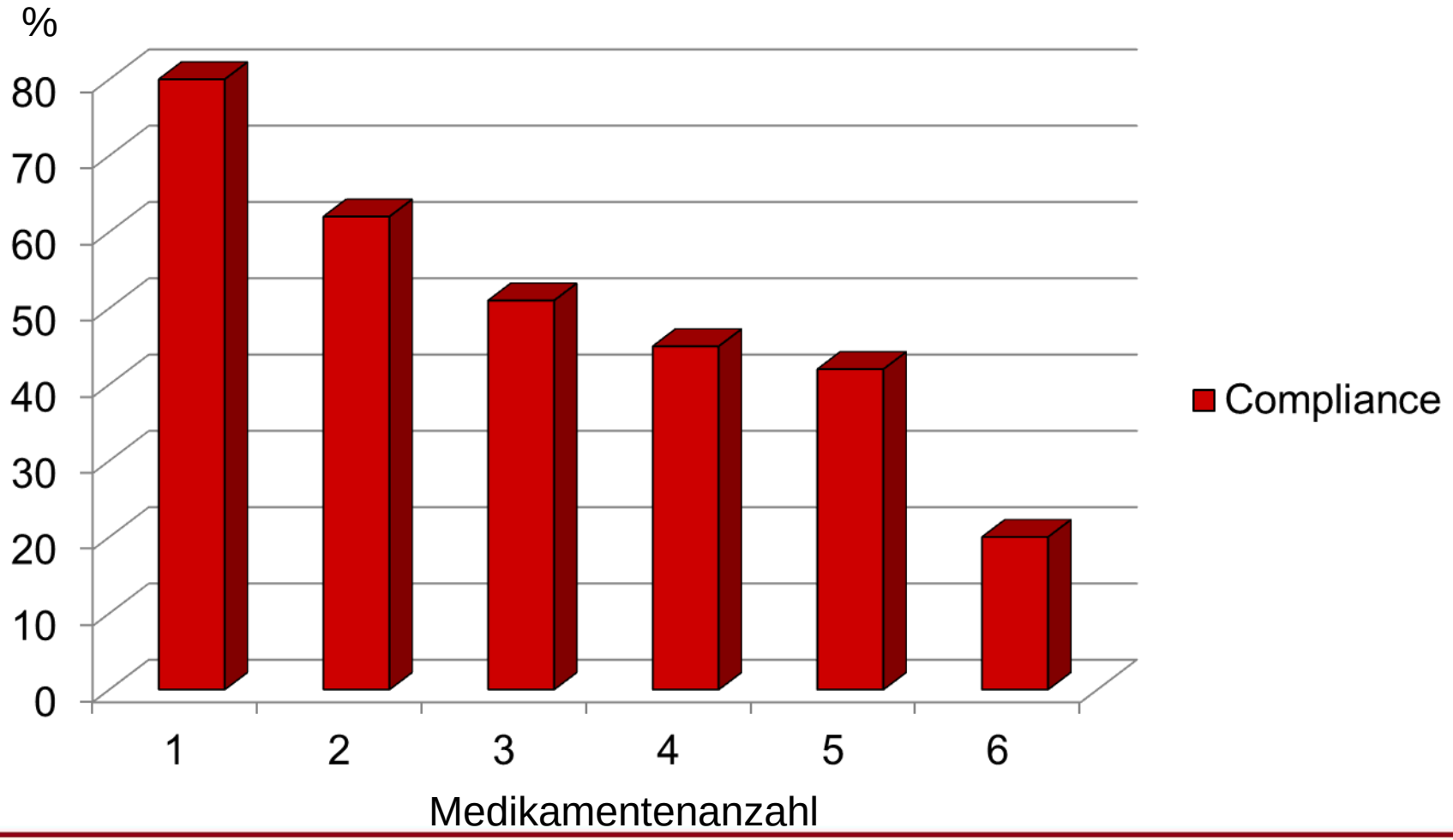
*1 Acetylsalicylsäure wird aufgrund der unterschiedlichen Beurteilung durch die Expertengruppe je nach Indikation zweifach gezählt.

*2 Hydrochlorothiazid wird als Arzneistoff einfach gezählt.



Medikamenten-Compliance

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen



Darnell et al.: JAGS 24, 1-4 (1986)

Gründe für Non-Compliance

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Bewußte Non-C.
  - Unzureichendes Krankheitswissen
  - Medikaementenanzahl
  - Angst vor NW
- Unbewußte Non-C
  - Vergessen
  - Fehlerhafte Einnahme
  - Komplexe Dosierung
  - Erschwerter Zugang zum Medikament
  - Funktionelle Beeintächtigung

Compliance-Verbesserung

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Identifikation der individuellen Probleme
- Individualisierte Medizin
- Ritualisierung, technische Hilfen
- Kontinuität (aut idem?)
- Therapieerfolg überprüfen

Indikationsstellung Pharmakotherapie im Alter

Cellitinnen
Der Mensch in guten Händen

- Komorbiditäten
- Geriatrische Syndrome
- Planung der Therapiedauer
- Patientenwunsch
- Lebensqualität
- Lebenserwartung

Nicht den Jahren Leben,

Sondern dem Leben Jahre geben!


Wehling
Burkhardt
Arzneitherapie für Ältere
2. Auflage
Springer