

Polypharmazie

(Polypharmakotherapie, Multimedikation)

Dr. Volkan Aykaç

Oberarzt im Ev. Geriatriezentrum Berlin
Lehrkoordinator der Geriatrie an der Charité

Inhalt

- Allgemeines
- Medikationsfehler
- Probleme bei der Pharmakotherapie bei alten Menschen
- Verbesserung der Pharmakotherapie

ALLGEMEINES

A Lecture

INTRODUCTORY TO A COURSE
ON THE

PRINCIPLES AND PRACTICE OF MEDICINE.

By GEORGE JOHNSON, M.D., F.R.C.P.,
PROFESSOR OF MEDICINE IN KING'S COLLEGE.

(Concluded from page 487.)

those who profess to guide professional opinion have but a dim appreciation of that wonderful power, with which the physician, no less than the surgeon, must constantly co-operate: the power which cures a fever or an inflamed lung, as surely as it heals a wound or mends a broken bone. Of this power, often too little appreciated even by ourselves, the public know absolutely nothing. And this is partly our own fault. Our patients have been educated in the belief that medicines are all-powerful, and that the favourable result of a disease is simply and solely attributable to the treatment employed. The practice of charging for medicines in place of, or in addition to attendance and advice, has helped to perpetuate this notion

The Lancet (Zitate aus dem 19. Jahrhundert)

1866

„It is unquestionable that polypharmacy has been a great evil.“

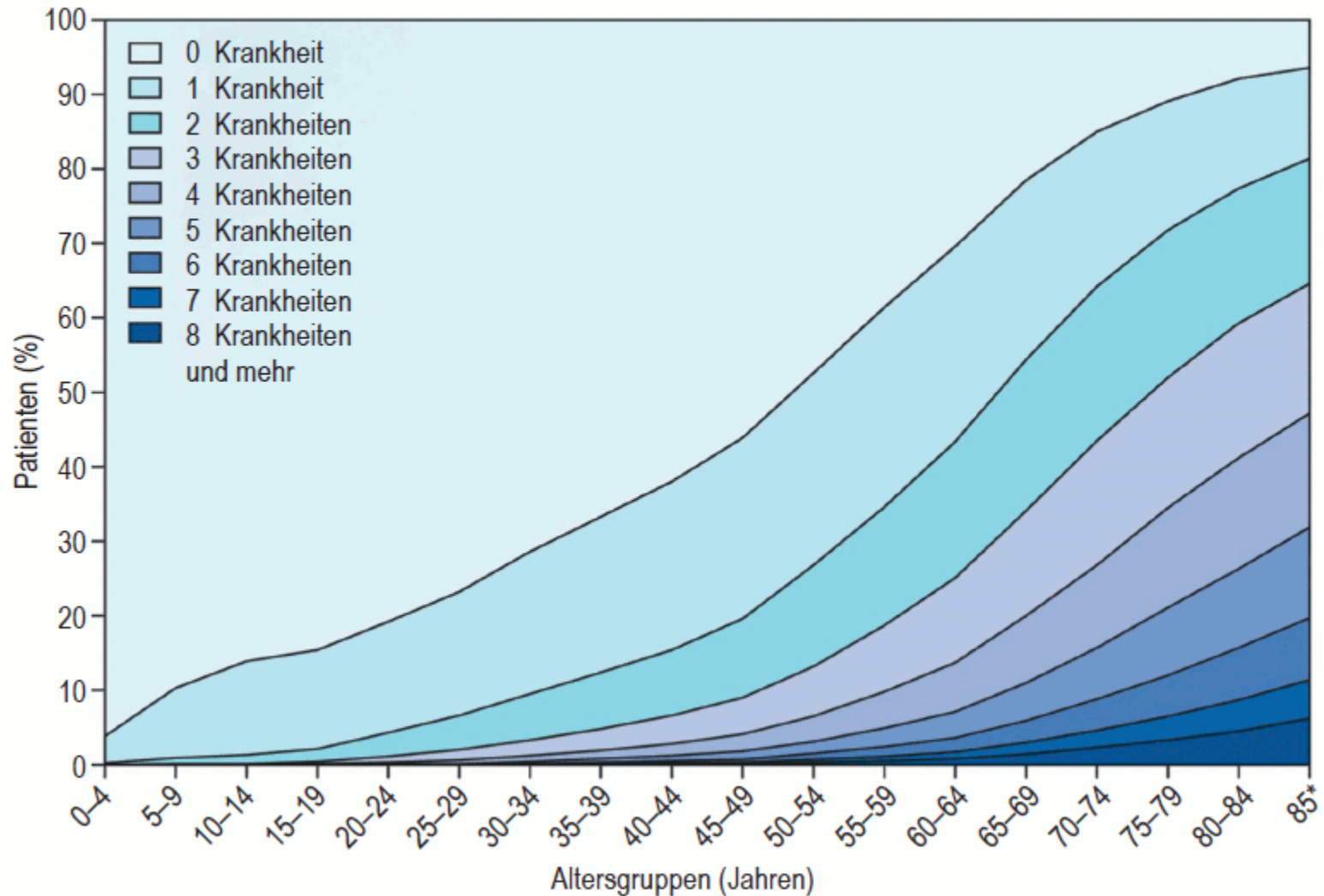
1898

„Polypharmacy in its extreme form has had its day and monopharmacy is now gaining in favour.“

ONE result of modern improvements in the medical diagnosis and of our increased knowledge of the causes of disease has been, that in the treatment of disease drugs are more sparingly, with a more definite object, and with a more aim than heretofore. We have learnt that there are no diseases, and many minor ailments, which may as easily be successfully treated without drugs as with them. We could but persuade our patients to avoid the exciting cause of disease, and thus, while trusting more to the unaided power of nature, to put less confidence in the customary draught of physic. With reference to this subject and the practical difficulties attending it, I venture to borrow the following remarks from the pen of Dr. Latham. He says: "The lowest object of medicine is to minister to mere ailments; and this is effectually done by telling people what in their ordinary mode of living is injurious, and warning them against it. But so much as injurious things are commonly very pleasant to people are reluctant to leave them off at our mere bidding. Hence in this, which is their humblest province, small success upon the whole, has been gained by the best physicians. The advice they have to give is much too simple for the weight which they accept upon the credit and character of well-instructed and honest men. It needs to be enforced, not by the art which they do practise, but by the mystery which they do not

GRAFIK 2

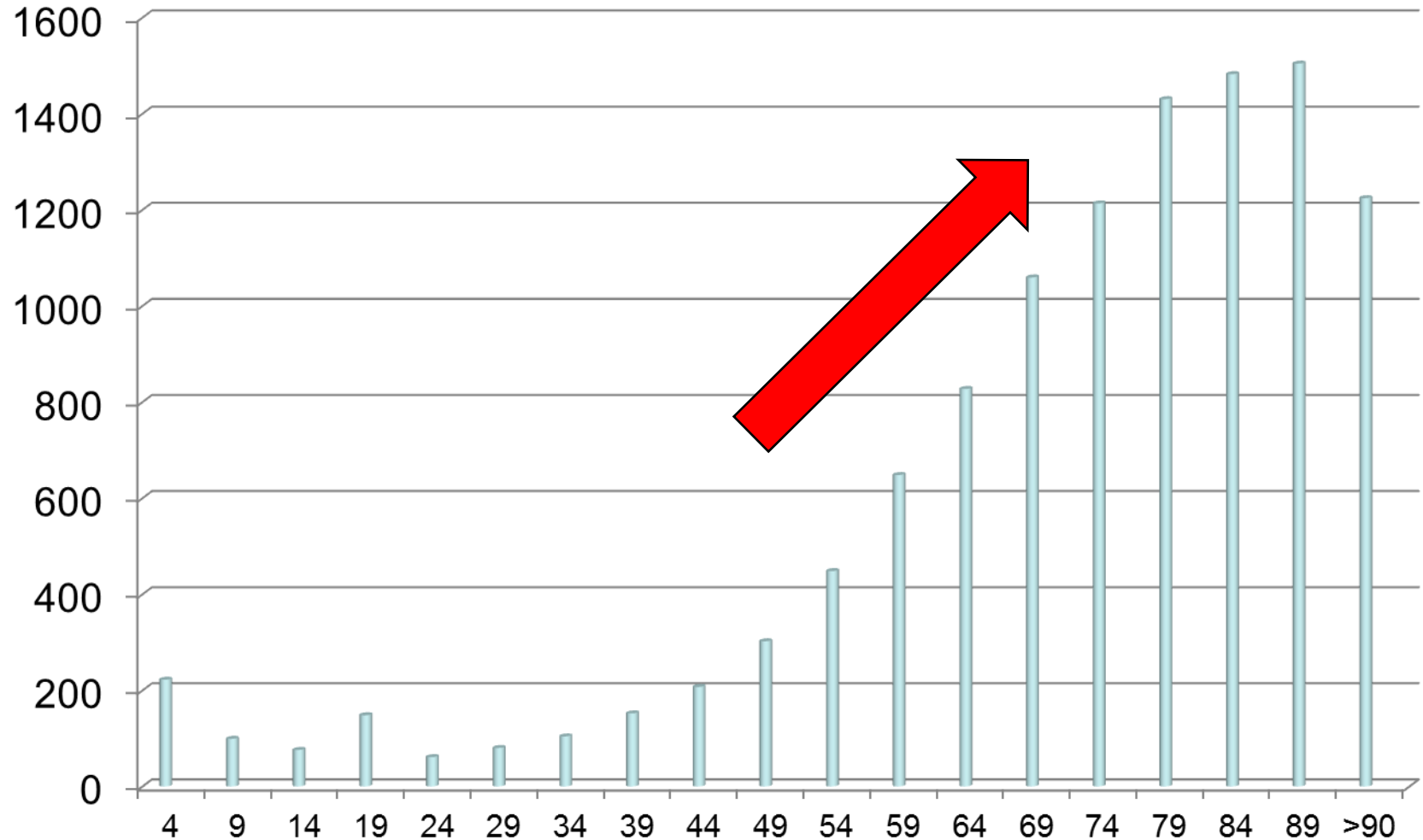
Die Zahl chronischer Krankheiten nach Altersgruppen (4)



Arzneiverbrauch je Versicherter in der GKV 2009

DDD

(defined daily dose)



Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

Arzneiverordnungsreport 2010 (Schwabe / Pafrrath, Springer)

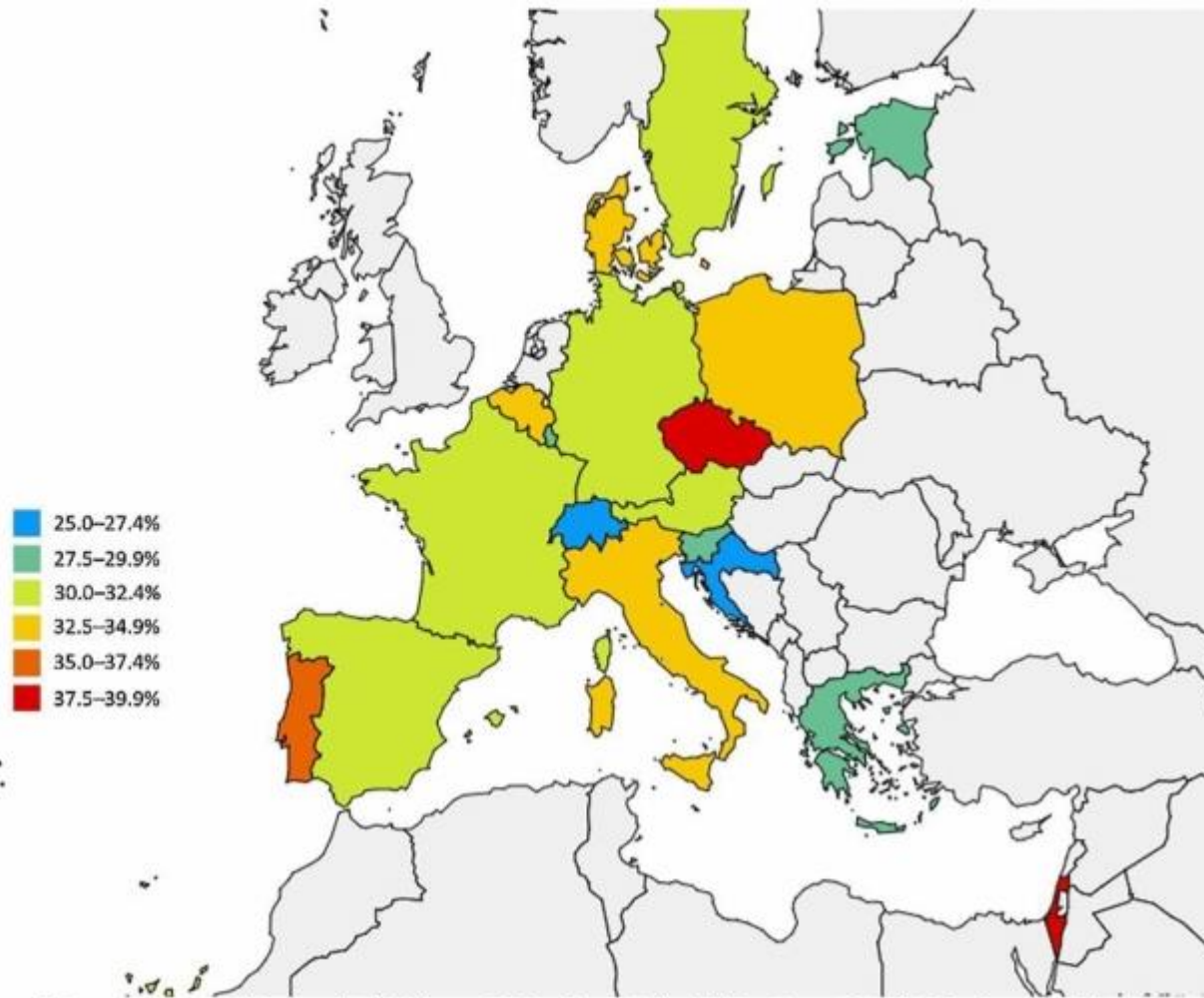
Lebensalter (Jahre)

Tabelle 3.1.1 Basischarakteristika und Anzahl eingenommener Wirkstoffe bei BARMER GEK Versicherten ≥ 65 Jahre im 2. Quartal 2012

	Gesamt (n=2.121.049)	Männer (n=755.092)	Frauen (n=1.365.957)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	75,2 (7,2)	74,5 (6,6)	75,6 (7,7)
Alter in Jahren, gruppiert			
65-69	24,2%	25,7%	23,4%
70-74	29,8%	30,8%	29,3%
75-79	20,6%	21,6%	20,0%
80-84	12,5%	12,7%	12,3%
85-89	8,5%	6,6%	9,5%
90-94	3,6%	2,2%	4,5%
95+	0,8%	0,4%	1,9%
Anzahl Wirkstoffe, Mittelwert (SD)	3,6 (3,1)	3,6 (3,2)	3,6 (3,1)
Anzahl Wirkstoffe, gruppiert			
0	16,5%	18,0%	15,6%
1-2	25,9%	24,7%	26,6%
3-4	24,5%	23,8%	24,9%
5-7	21,6%	21,5%	21,6%
8-10	8,2%	8,4%	8,1%
11+	3,4%	3,5%	3,3%

33%

Polypharmazie (≥ 5 Medikationen/ Tag) im “wave 6” Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe (SHARE) bei Erwachsenen (≥ 65 a) in 17 Ländern



Aus: Pazan F, Wehling M (2021) Eur Geriatr Med. 2021; 12(3): 443–452.

Published online 2021 Mar 10. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3

(Reprinted from Midão et al. (2018), with permission from Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>)

Allgemeines

- Jüngere Menschen haben weniger unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) als ältere Menschen (Martin et al, Br J Clin Pharmacol 1998; Schneeweiss et al, Eur J Clin Pharmacol 2002; Begaud et al, Br J Clin Pharmacol 2002)
- Pflegeheimbewohner haben ein besonders hohes Risiko für UAE (Gurwitz et al, Am J Med 2005)

Epidemiologie

- >20 % der Gesamtbevölkerung > 65 Jahre mit zunehmenden Anteil

(Robert Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011)

- ~ 50% der > 65 Jahre mit ≥ 5 Medikamente ($w = m$), 20 % Einnahme von PIM ($w > m$)

(Güster C, Klose J, Schmacke N (eds.): Versorgungs-Report 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. Stuttgart: Schattauer 2012; 111–30.

» Dunkelziffer höher

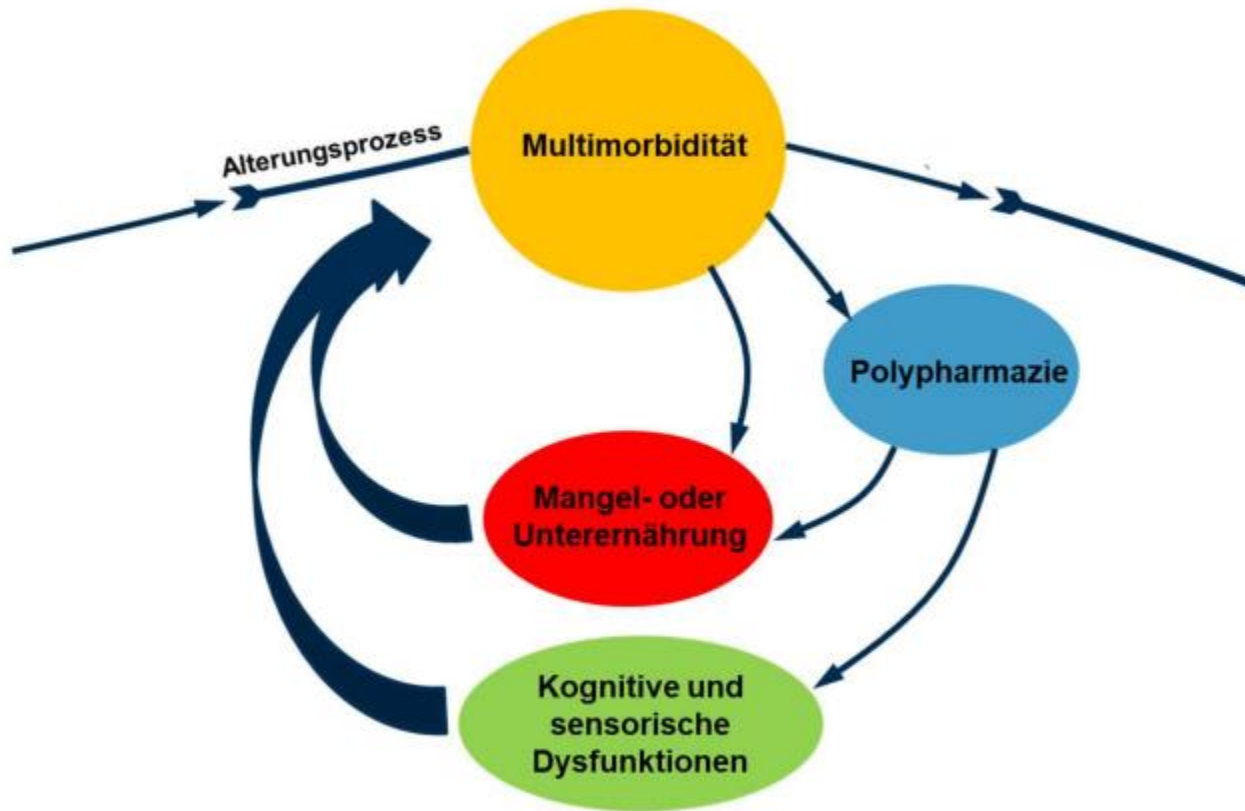
» Häufigste PIM: kardiovaskuläre sowie Beruhigungs- und Schlafmittel

Klinische Assoziationen der Polypharmazie

- Polypharmazie und Frailty
- Polypharmazie und Tod
- Polypharmazie und Hospitalisationen
- Polypharmazie und Stürze
- Polypharmazie und kognitive Beeinträchtigung
- Polypharmazie und beeinträchtigte körperliche Funktionalität

Modifiziert : Pazan F, Wehling M (2021) Eur Geriatr Med. 2021; 12(3): 443–452

Circulus vitiosus (Teufelskreis)



Zadak Z, et al. Polypharmacy and malnutrition. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2013;16(1):50-5.

Arten und Mechanismen von Interaktionen im Rahmen des Einflusses von Medikamenten auf die Ernährung bzw. Nährstoffversorgung (Fischer K et al. 2018)

<i>Art der Interaktion</i>	<i>Mechanismus</i>
Physikochemische Interaktionen	Direkte Chelation und Proteinbindung von Medikamenten mit Nährstoffen sowie medikamentenbedingte Modifizierungen der Stabilität von Nährstoffen
Physiologische Interaktionen	Durch Medikamente bedingte Veränderungen in - Appetit, Verdauung, Magenentleerung - Absorption, Verstoffwechselung und Ausscheidung von Nährstoffen, die nicht auf direkte physikochemische Interaktionen zurückzuführen sind
Pathophysiologische Interaktionen	Durch Medikamente beeinträchtigte Nährstoffabsorption oder Inhibierung eines nährstoffabhängigen physiologischen Prozesses durch toxische Wirkung von Medikamenten
Idiosynkratische Interaktionen	Eher selten und sehr individuell. Resultieren von spezifischen individuellen Eigenschaften einer Person, die nicht in Zusammenhang mit der grundsätzlichen Wirkung eines Medikaments stehen

Thomas JA, et al. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs & aging*.

1998;13(3):199-209

Felipez L, et al. Drug-induced nutrient deficiencies. *Pediatric clinics of North America*. 2009;56(5):1211-24

Beispiele zum Einfluss von Medikamenten auf die Nährstoffverfügbarkeit und Nährstoffverwertung

Arzneimittelgruppe	Beispiele
Lipidsenker	Cholestyramin kann die Absorption der fettlöslichen Vitamine D, E und K im Darm und infolgedessen u.a. den Vitamin-D-Spiegel im Blut reduzieren
Antidiabetika	Sulfonylharnstoffe können die Alkoholtoleranz herabsetzen Metformin kann die Folsäure- und Vitamin-B12-Absorption beeinträchtigen
Protonenpumpen-Inhibitoren („Säureblocker“)	Können die Absorption von Vitamin B12 im Magen verhindern

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Krankenhausnotaufnahme

- 6,5 % ein relevanter Grund für Vorstellungen in der Notaufnahme mit hohem Anteil an stationärer Aufnahme

Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, Seufferlein T, Gräff I, Schwab M, Stingl JC: Adverse drug reactions (ADR) and emergencies—the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 251–8. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0251

Definition

- Gleichzeitige und kontinuierliche Einnahme mehrerer Wirkstoffe
- Keine einheitliche Definition, Interaktion auch abhängig von verordnetem Medikament
- WHO-Definition: >5 Medikamente, beinhalten auch
 - Potentiell inadäquate Medikamente (PIM)
 - » Bei älteren Menschen erhöhtes Risiko an Nebenwirkungen
 - Over-The-Counter-Medikamente (OTC)
 - » Frei verkäuflich und nicht verschreibungspflichtig
 - Traditionelle oder Komplementärmedizin

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>

Definitionen der Polypharmazie – Kategorien, Beispiele

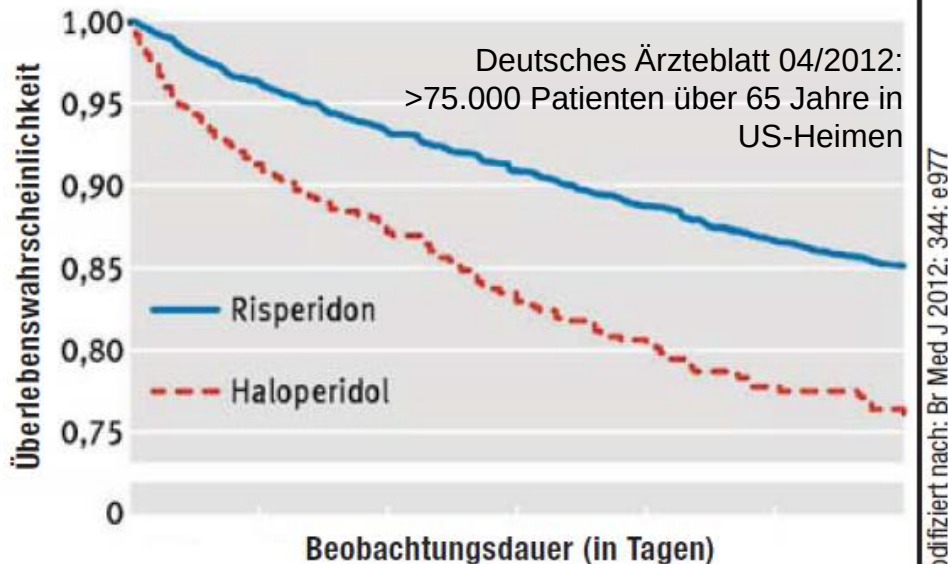
Numerisch	Numerisch + Therapiedauer	Numerisch + health care setting	Deskriptiv
≥ 5	≥ 2, > 240 d	≥ 5, at hospital discharge	“Necessary polypharmacy”
≥ 6	> 5, ≥ 90 d	5 – 9, during hospital stay	“Qualitative polypharmacy”
≥ 10	5 – 9, ≥ 90 d	≥ 10, during hospital stay (also called “excessive”)	“Psychotropic polypharmacy”
≥ 7	≥ 5 im selben Quartal	–	“Appropriate polypharmacy”
5 - 9	≥ 5 im selben Monat	–	“not clinically indicated”

Vorsicht Neuroleptika

- Neuroleptika erhöhen die Sterblichkeit dementer Patienten mit Verhaltensstörungen oder psychotischen Symptomen (FDA ALERT [6/16/2008])

GRAFIK

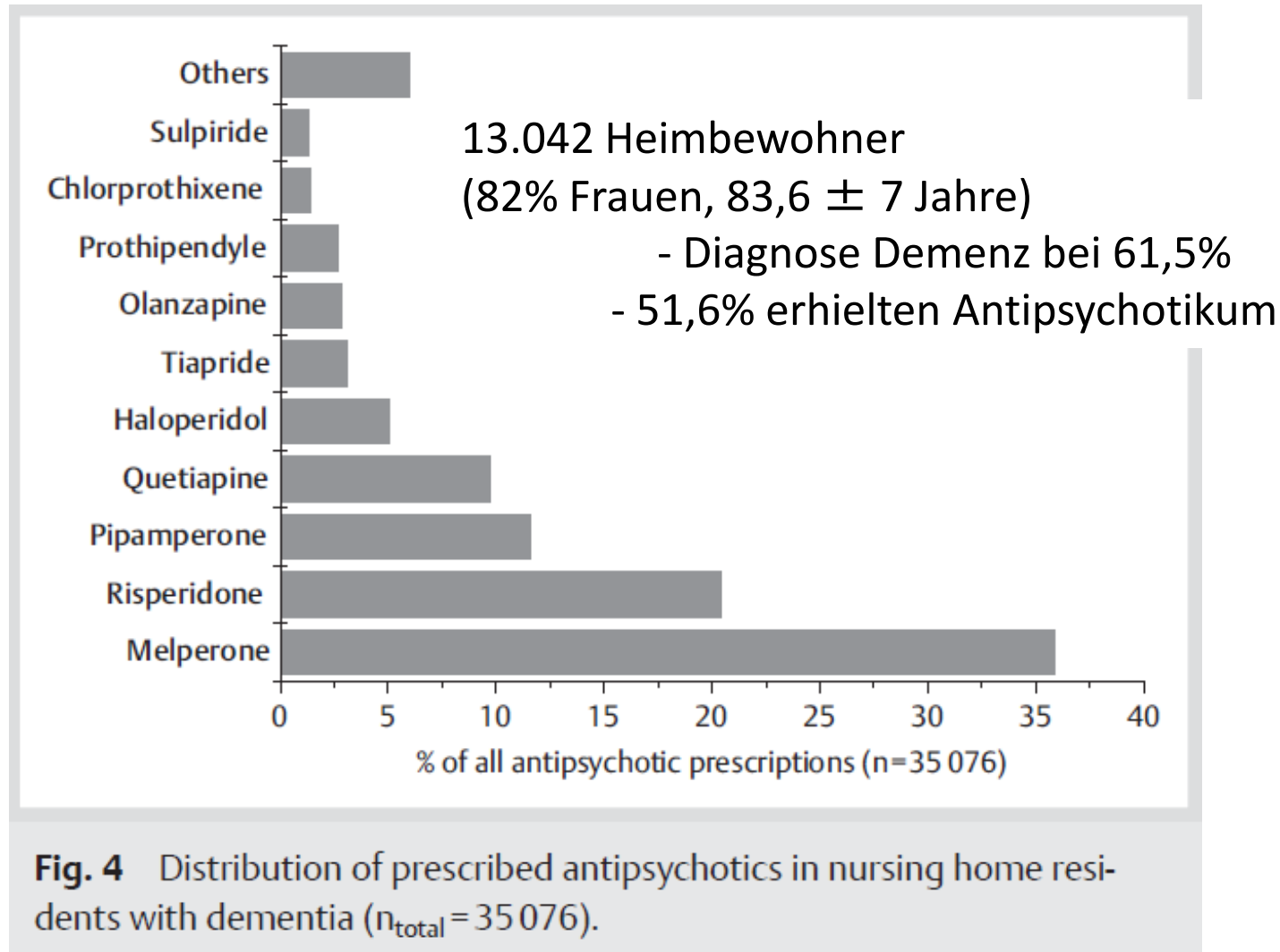
Kaplan-Meier-Kurven für einen nichtkrebsbedingten Tod



1. PatientInnen und rechtliche VertreterInnen müssen über das Risiko aufgeklärt werden.
2. Die Behandlung soll mit der **geringst möglichen Dosis** und über einen möglichst **kurzen Zeitraum** erfolgen.
3. Der Behandlungsverlauf muss **engmaschig kontrolliert** werden.

LL DGN, Demenz, 2012

Neuroleptika: Realität in Deutschland



MEDIKATIONSFEHLER

Medikationsfehler - Definition

- jeder unbeabsichtigte nicht bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels
- jeder beabsichtigte bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels zum Zweck des Arzneimittelmisbrauchs oder Suizids.

Medikationsfehler sind grundsätzlich vermeidbar !

Medikationsfehler - Einteilung

Formale Fehler in der Anordnung:

- ☐ Verwechslung
- ☐ unleserliche Schrift
- ☐ Übertragungsfehler
- ☐ Berechnungsfehler

„Pharmazeutische“ Fehler:

- ☐ fehlerhafte Herstellung einer Infusionslösung
 - ☐ fehlerhafte Darreichungsform

Verordnungsfehler:

- ☐ irrationale, unangemessene oder ineffektive Verschreibung
- ☐ keine/zu wenig/zu kurze Verschreibung der korrekten Medikation („Underprescribing“)
 - ☐ falsche Verordnung/zu viel/zu lang („Overprescribing“)
- ☐ Nichtberücksichtigung von Interaktionen, Kontraindikationen, Allergien
 - ☐ Fehlerhafte Dosierung z. B. je nach Nierenfunktion

Ferner & Aronson: Clarification of terminology in medication errors – definitions and classifications.

Drug Saf 2006; 29: 1011-22. | Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them.

QJM 2009 Aug; 102(8):513-21. Sarah Menke © UKM – Apotheke

Medikationsfehler



Metamizol $\neq$ Metronidazol oder ISDN $\neq$ ISMN

41 E Actrapid: 41 Einheiten oder 4 I.E. ?

PROBLEME DER PHARMAKOTHERAPIE BEI ÄLTEREN MENSCHEN

Probleme der Pharmakotherapie älterer Patienten

Für die Population mit dem höchsten Medikamentenverbrauch haben wir die geringste Evidenz hinsichtlich pharmakologischer Wirkungen und Nutzen-Risiko-Relationen.



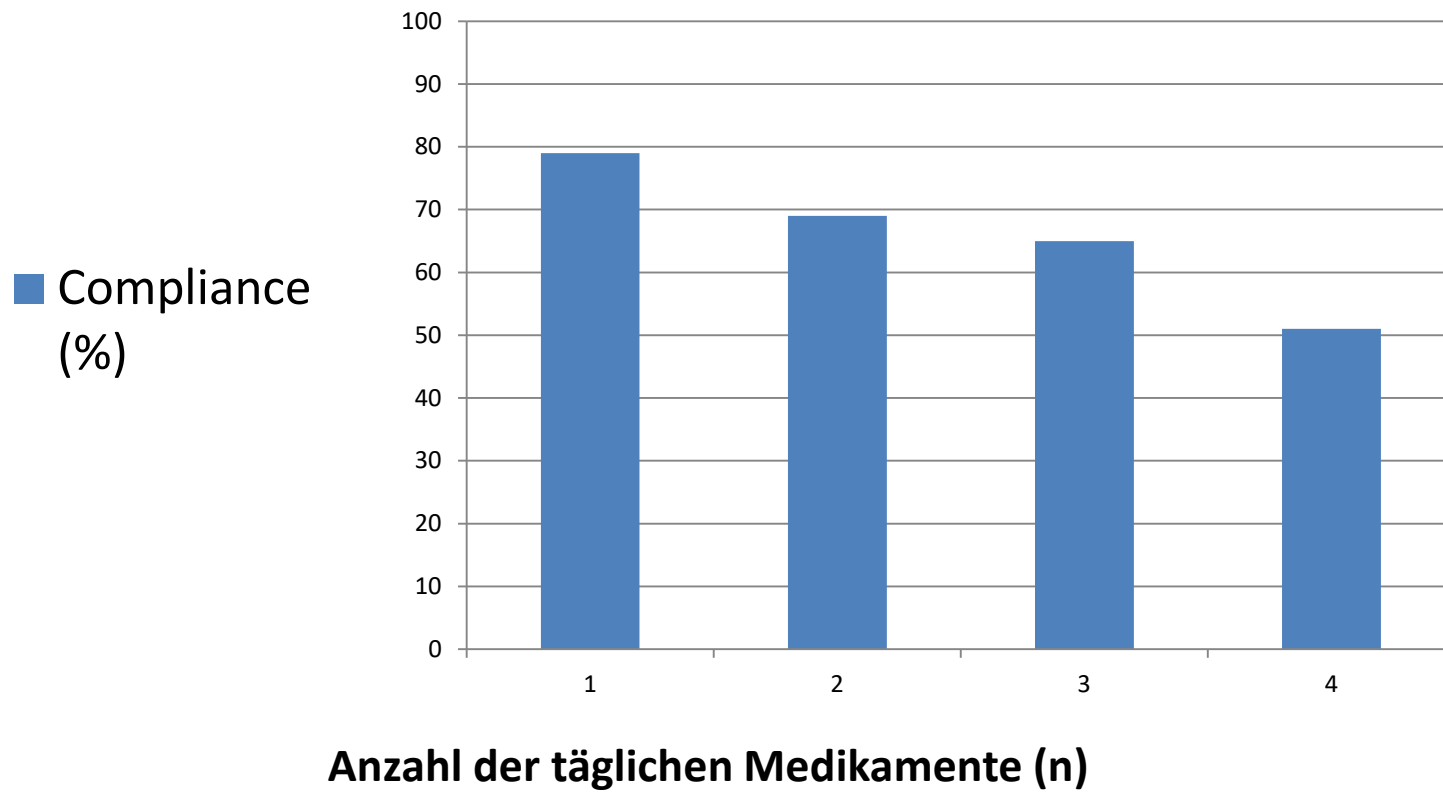
Nur in **3,5%** aller randomisierten kontrollierten Studien und **1,2%** aller Metaanalysen wurden Personen über 65 Jahre eingeschlossen.

Nair, 2002

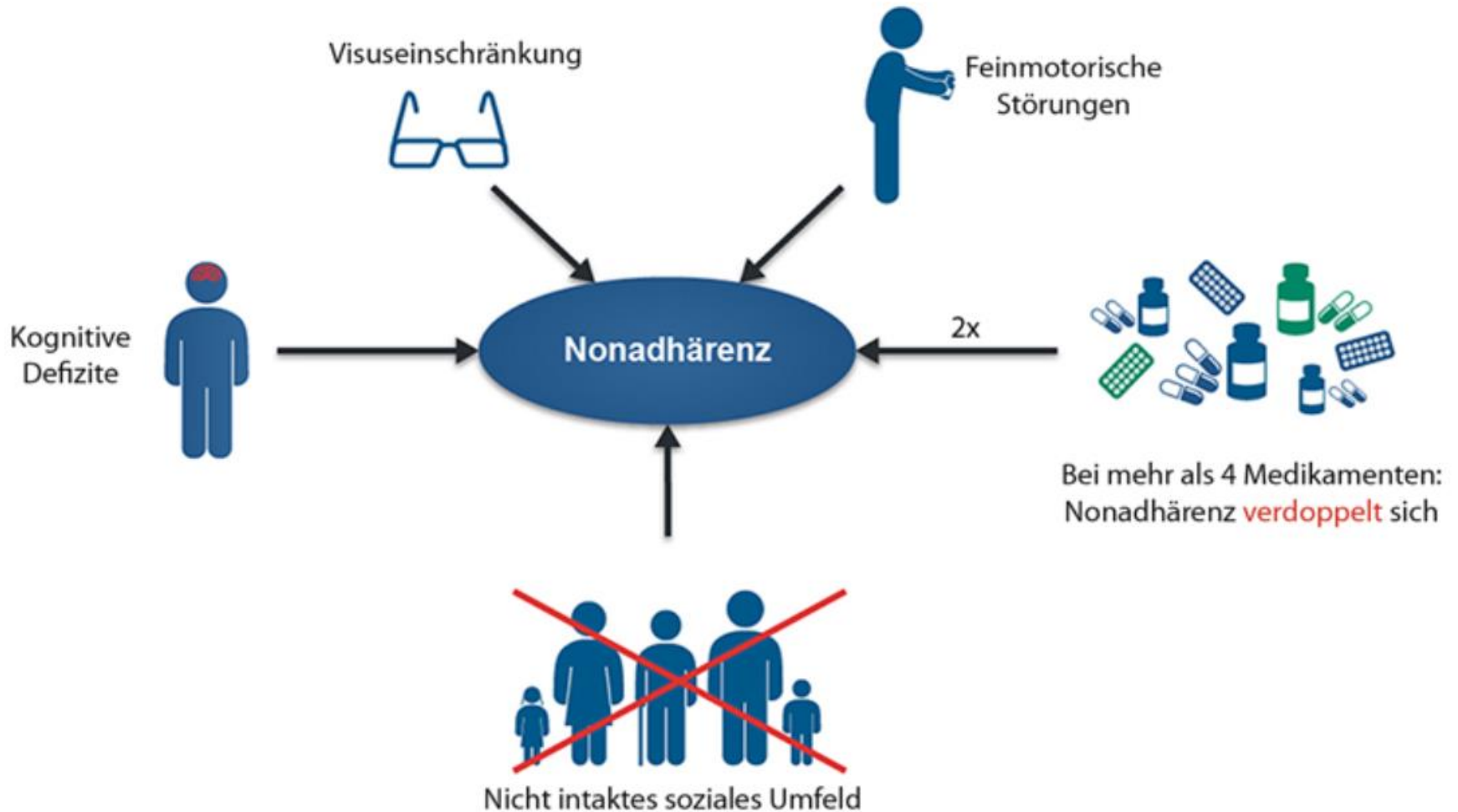
Probleme der Pharmakotherapie älterer Patienten

- Altersphysiologische Veränderungen
- Veränderungen der Pharmakokinetik und –dynamik
- Multimorbidität/ Geriatriische Syndrome
- eingeschränkte Lebenserwartung
- reduzierte Selbstständigkeit
- ambulante Betreuung durch unterschiedliche Personengruppen
- schlechtere Compliance
- spezielle UAW (Sturz, Delir)
- erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung
- erhöhte Kosten

Compliance und Adhärenz



Risikofaktoren für Non-Adhärenz im Alter



WOZU NEHMEN SIE
SIEBEN MEDIKAMENTE?



NAJA, ZWEI MITTEL GEGEN
DIE BESCHWERDEN UND
FÜNF GEGEN DIE
WECHSELWIRKUNGEN
DER BEIDEN...!



© 2013

Verschreibungskaskade

Beispiel 1:

Bluthochdruck -> Amlodipin -> Knöchelödeme -> Diuretikum

Beispiel 2:

Demenz -> Acetylcholinesterase-Inhibitor -> Dranginkontinenz -> Anticholinergikum

(Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al.: A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med 2005; 165: 808–13)

Beispiel 3:

ACE – Hemmer -> Reizhusten -> Antitussiva

Schluckbarkeit von Medikamenten



Berücksichtigung funktioneller Einschränkungen



Fall risk increasing drugs - FRID

- **Anxiolytika/Hypnotika /Sedativa**
- **Antidepressiva**
(Trizyklika, SSRI, SSNRI, MAO-Hemmer)
- **Neuroleptika**
- **Antihypertensiva**
- Antiarrhythmika
- Nitrate und andere Vasodilatoren
- Digoxin
- Anticholinerge Medikamente
- Antihistaminika
- Antivertiginosa
- Orale Antidiabetika

Mod. nach: Burkhardt H, Wehling M. Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. Internist 2010; 51: 737-748

VERBESSERUNG DER PHARMAKOTHERAPIE

Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

Endkontrolle der „5 R's“:

- Richtiger Patient
- Richtiges Arzneimittel
- Richtige Dosierung
- Richtige Applikationsform
- Richtiger Zeitpunkt

Medikationsprozess – Medikation-Angemessenheit-Intervention

(nach Hanlon JT et al.

A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992; 45: 1045-1051)

- Indikation
 - Evidenz
 - Dosierung
 - Anwendungssicherheit
 - Anwendbarkeit
 - Medikamenteninteraktion
 - Krankheitsinteraktion, Nebenwirkung
 - Doppelverordnung
 - Therapiedauer
 - Wirtschaftlichkeit
- Unterversorgung
 - Einnahmeplan
 - Vermeidung von UAW (Nierenfunktion)
 - Adhärenz, Compliance

WHO (2019) Medication Safety in Polypharmacy

- Appropriate vs. Inappropriate Polypharmacy -

Step-by-step approach to conducting a patient-centred medication review

Aims	1. What matters to the patient?
Need	2. Identify essential medications 3. Does the patient take unnecessary medications?
Effectiveness	4. Are therapeutic objectives being achieved?
Safety	5. Does the pat. have/is at risk of adverse drug reactions? Does the patient know what to do if they are ill?
Costs	6. Is therapy cost-effective?
Patient-centeredness	7. Is the patient willing and able to take medication as intended?

Orientierungshilfen für adäquate Pharmakotherapie

Bezeichnung	Literatur
Beers USA, 1991	American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616–31.
STOPP/START England/Irland, 2008	O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213–8
PRISCUS (lat.: alt, altehrwürdig) Deutschland, 2010	Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543–51.
FORTA (Fit fOR The Aged) Deutschland, 2008	Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M, members Faep: Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. Drugs Aging 2014; 31: 131–40.

PRISCUS-Liste zu PIM

Nennt 83 Arzneimittel aus 18 Wirkstoffgruppen, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind und bei älteren Patienten eher zurückhaltend oder gar nicht verordnet werden sollten, vor allem **Psychopharmaka, Schmerz- und Beruhigungsmittel.**

PIM-Prävalenz:

- Frauen: 32,0%
- Männer: 23,3%

FORTA, "Fit fOR The Aged", Medikamentenklassifizierungssystem

HERZINSUFFIZIENZ	FORTA-Kategorie (ursprüngliche FORTA-Kategorie in Klammern, wenn von Delphi-Ergebnissen abweichend)	Anzahl d. Bewerter	Konsensus-Koeffizient, Runde 1 (Cutoff 0,800)	Experten-Bewertungen, numerische Skala: A=1, B=2, C=3, D=4 Mittelwert; Modus	Ausgewählte Kommentare von Experten, basierend auf dem Delphi-Konsensus-Prozess
Stoffklasse/Substanz					
Renin-Angiotensin-System-Blocker					
ACE-Hemmer	A	20	1,000	1,0; 1	
Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten	A	20	0,975	1,1; 1	
Sacubitril/Valsartan	A	18	0,833	1,3; 1	Notabene Cave Hypotonie - ausgesprochene Hypotonieprobleme bei manchen multimorbiden älteren Patienten, Orthostase, Stürze
Betablocker (Metoprolol, Carvedilol, Bisoprolol)	A	20	0,975	1,1; 1	
Diuretika	B	20	0,975	2,0; 2	
Spironolacton	C	20	0,850	2,8; 3	
Digitalispräparate	C	20	0,950	3,1; 3	
Avabradin	C	18	1,000	3,0; 3	

Konsequenz für die Behandler

- Überprüfung der Medikation regelmäßig, auch der freiverkäuflichen Medikamente
- Medikationsplan aushändigen mit Hinweisen zur Einnahme
- Medikamente zeigen lassen
- Aufbewahrungsort zeigen lassen
- Visus testen und Überprüfung der Verständlichkeit

Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

Medikamentenplan

Wirkstoff mit Wirkstärke Handelsname	Grund für Anwendung	Morgen	Mittag	Abend	Nacht	Vor/ zum/ nach dem Essen	Hinweise zur Anwendung
 Phenprocoumon (3 mg) Marcumar® 3 mg Tabletten		1 Stück	0	0	0	Unabhängig	• Blutgerinnung in regelmäßigen Zeitabständen überprüfen lassen • mit Arzt absprechen
Tiotropiumbromid 1H2O (22.5 µg) Spiriva® 18 Mikrogramm Kaps. m. Inhalationspulver	Erweiterung der Bronchien (bei COPD)	1 Stück	0	1 Stück	0	Unabhängig	 • Inhalator einmal im Monat mit warmem Wasser reinigen und an der Luft 24h gut trocknen lassen • Kapseln nicht schlucken und nur mit geeignetem Inhalator anwenden • Inhalator trocken lagern
 Nebivolol-HCl (5.45 mg) Nebivolol STADA® 5 mg Tabletten	Bluthochdruck	1 Stück	0	0	0		
 Simvastatin (10 mg) SimvaHEXAL® 10 mg Filmtabletten	Senkung erhöhter Cholesterinwerte	0	0	1 Stück	0	Unabhängig	
 Metformin-HCl (1000 mg) Metformin HEXAL® 1000 mg Filmtabletten	Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 2)	1 Stück	0	1 Stück	0	Zum oder nach dem Essen	
 Enalaprilmaleat (10 mg), Hydrochlorothiazid (25 mg) EnaHEXAL® comp 10 mg/25 mg, Tabletten	Bluthochdruck	1 Stück	0	0	0	Unabhängig	

Was kann man als Angehörige/Nicht-ärztliche Betreuer tun

- Die Medikamente und deren Indikation kennen
- Möglichst auch notieren, welches Medikament wann hinzugekommen ist
- Die Medikamenteneinnahme mitbeobachtet haben, u. a. auch Insulingaben
- Nebenwirkungen/Unverträglichkeiten mit auf aktuelle Medikationspläne mitaufnehmen

Deprescribing – welche Evidenz gibt es?

- Oft keine einfachen Lösungen zur Milderung der Polypharmazie (Deprescribing) aufgrund der Komplexität der Multimorbidität
- Polypharmazie allein quantitativ zu beschreiben greift zu kurz, problematische Muster müssen erkannt werden.
- nur ein Element einer umfassenden Strategie zur Verbesserung der Adhärenz
- Berücksichtigung von Funktionalität und Lebens- bzw. Krankheitsphase der Patient:innen zur Priorisierung der Therapieziele
- Bei jedem neu auftretenden Symptom sollte eine kritische Medikationsanalyse erfolgen, um keine unerwünschten Wirkungen zu verkennen und Therapiekaskaden zu vermeiden.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

