

Medikamentenmanagement und Delirprävention

- Ein interdisziplinärer Ansatz -

Martina Wetzel

Klinik für Geriatrie und Neurogeriatrie

St. Bernward Krankenhaus Hildesheim



Delir - Entstehung

Stress trifft auf ein hohes Risiko:

- höheres Lebensalter
- Seh- und/oder Hörstörung
- Demenz
- Reduzierter Ernährungszustand
- Schwere körperliche Erkrankung
- Immobilität

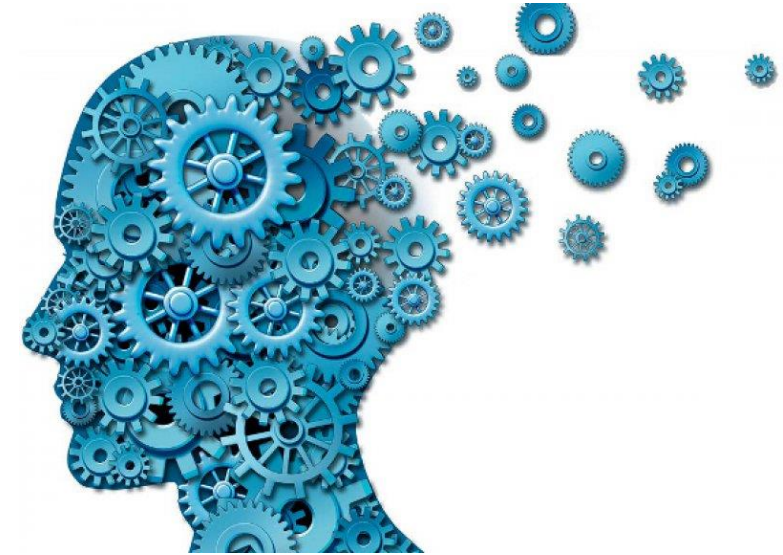
Patientenbezogene (interne) Faktoren



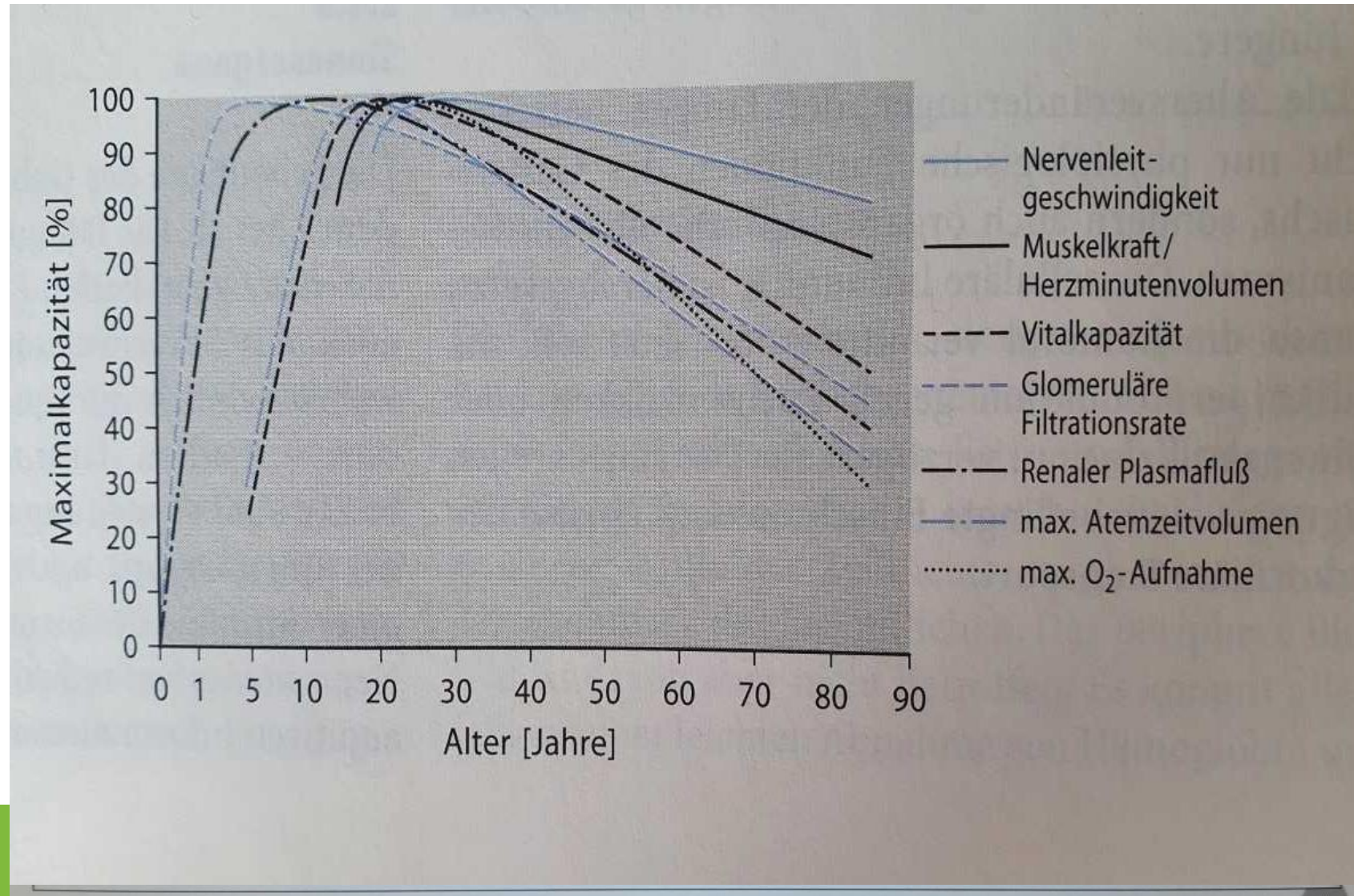
Stress wird erzeugt durch:

- Ortswechsel
- Reizarmut oder -überflutung
- Schlafentzug
- Schmerzen
- Flüssigkeitsmangel
- Mangelernährung
- Operation
- Entzündung
- Fieber
- **Medikamente**
- **Substanzintoxikation oder -entzug** (Alkohol, Schlafmittel, Opiate)
- Stoffwechselstörung (Zucker, Blutsalze, Niere, Leber, Schilddrüse, Nebenschilddrüse)
- Vitamin-Mangel (B12, B1)

„Akut“ entstandene Faktoren



Physiologische Veränderung im Alter



Physiologische Veränderung im Alter

Abnahme der **Muskelmasse**

Ab 30. Lebensjahr ca. 1% /a, mit 80 Jahren 40% weniger

Zunahme des **Fettanteils**

Abnahme des **Körperwassers**

Abnahme der **glomerulären Filtrationsrate**

1ml/min/a ab dem 40. Lebensjahr

Reduktion der **Alveolarsepten** und Abnahme der **Lungenelastizität**

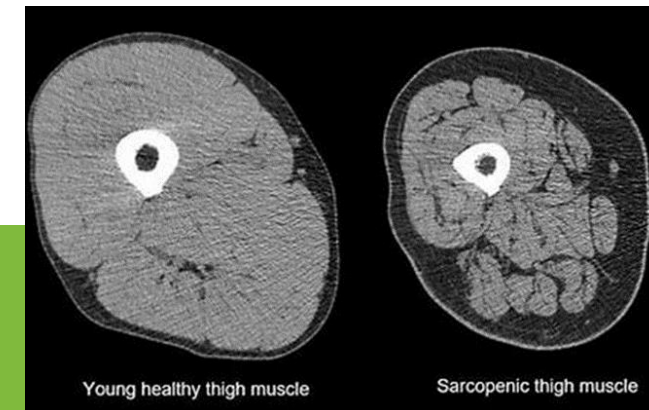
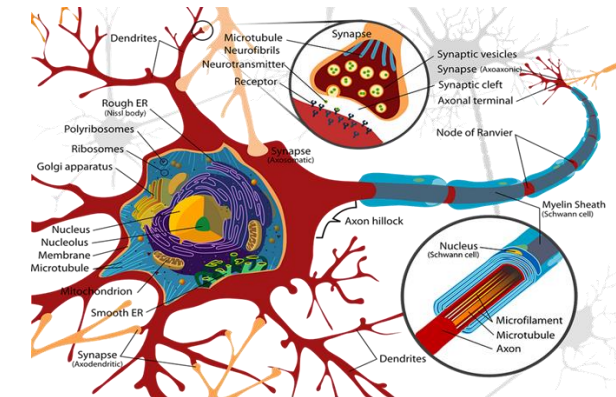
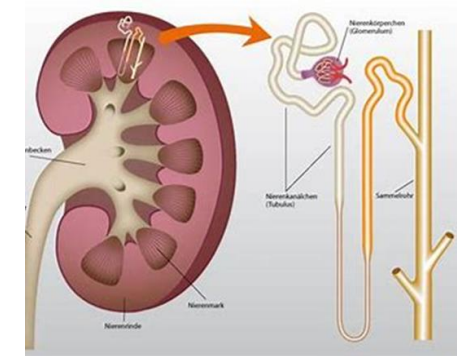
Abnahme der **Peristaltik** im GI-System

Verlust an **Nervenzellen** und Abnahme der **Leitungsgeschwindigkeit**
(Reaktionsvermögen)

Sinnesorgane (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken)

Verminderte **Schweiß- und Fettproduktion** der Haut

Immunoseneszenz



Physiologische Veränderung im Alter

Führt zu veränderter

Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, hepatische und renale Elimination)

Pharmakodynamik (geringere therapeutische Breite)

bei insgesamt

erhöhter Vulnerabilität im Alter

gegen sämtliche Reize



Polymedikation

90% der Älteren nehmen mind. ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel

80% nehmen mindestens 2 AM

36% nehmen regelmäßig 5 verschiedene AM ein

(zzgl. frei verkäufliche Medikamente)

Einnahme mehrerer Medikamente, Zahl je nach Definition verschieden, meist 5 und mehr Medikamente

Pflegeheimbewohner nehmen im Durchschnitt 8-9 AM ein

Im ungünstigsten Fall werden die Medikamente von verschiedenen Ärzten verordnet und die Patienten nehmen zusätzlich noch frei verkäufliche Arzneimittel ein



Am häufigsten verordnet werden

AM gegen **Herz-Kreislaufferkrankungen** (z.B. ACE-Hemmer, Sartane und ASS)

Medikamente gegen **Hormon- und Stoffwechselstörungen** (Antidiabetika – v.a. Metformin, Lipidsenker, Schilddrüsentabletten)

Medikamente gegen **Schmerzen** (NSAR, Paracetamol, Opiate)

Neuropsychiatrische Medikamente (Schlaftabletten, Neuroleptika, Antidepressiva)

- Ist möglich und kann sinnvoll sein, ist allerdings risikobehaftet
- Kann zu Erkrankungen und Krankenhausaufenthalten führen
 - Spitzenreiter bei Hospitalisation aufgrund Medikamentennebenwirkung sind
 - **Orale Antikoagulantien (33%)** und
 - **Thrombozytenaggregationshemmer (13%)**



Polymedikation Wechselwirkung

Potentielles Interaktionsrisiko steigt mit der Zahl der
Medikamente

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

- 1 Medikament: $(1^2 - 1) / 2 = \text{keine}$
- 2 Medikamente: $(2^2 - 2) / 2 = 1$
- 3 Medikamente: $(3^2 - 3) / 2 = 3$
- 6 Medikamente: $(6^2 - 6) / 2 = 15$



Polymedikation Wechselwirkung

u.a. bedingt durch:

Induktion bzw. Hemmung der P450-Enzyme (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, Cyp2D6, CYP3A4) bei **hepatischer Metabolisierung**

Eingeschränkte Nierenfunktion und verringerte Na-Rückresorption

Kumulation lipidlöslicher Stoffe bei gesteigertem Fettanteil

Veränderte Wirkung bei verändertem Ess- und Trinkverhalten, akuter Erkrankung, Einnahmefehler



Bezeichnet das Ausmaß, in dem die verordnete Medikation wie vereinbart eingenommen wird



Umfasst auch das Einhalten einer verordneten diätetischen Behandlung und von Wiedervorstellungsterminen

- Liegt ca. bei 50-75%
- Ist nicht konstant, sondern im Verlauf sehr variabel
- Betrifft Über- und Underdosierung
- **Weglassen einzelner Dosen** – *am häufigsten*
- Abweichen von der Zeit
- Nichteinhalten von Dosierungsintervallen (bes. ab 3xtgl. Einnahme)
- Morgendliche Einnahme gelingt besser als abendliche
- „Drug Holidays“
- Abbruch der Einnahme
- Einnahme regelmäßiger um den Arztbesuch
- Bei Unterbrechung routinierter Alltagsabläufe (WE, Urlaub)



Arzneimitteltherapie

Potentiell inadäquate Medikamente (PIM)

- PRISCUS - Negativliste (2.0)
- Beers-Liste - Negativliste
- Forta – Positivliste



Anticholinerg wirkende Medikation

Sturzbegünstigende Medikation

TABELLE 3

PIM-Prävalenz nach Wirkstoffklasse und Geschlecht

Wirkstoff	Prävalenz pro 1 000 Versicherte		
	alle ^{*1}	Männer ^{*2}	Frauen ^{*2}
Amitriptylin	25,95	13,07	35,30
Acetyldigoxin	24,29	20,72	26,88
Tetrazepam	20,21	16,92	22,60
Oxazepam	19,70	10,81	26,15
Zopiclon	17,18	12,09	20,87
Bromazepam	16,64	9,58	21,76
Doxepin	16,01	8,13	21,73
Diazepam	13,30	9,64	15,96
Lorazepam	13,28	8,57	16,70
Zolpidem	12,94	9,17	15,67
Doxazosin	12,78	21,39	6,54
Nifedipin ^{*3}	11,40	9,22	12,98
Etoricoxib	11,33	8,91	13,08
Sotalol	11,22	11,92	10,70
Trimipramin	10,94	5,68	14,75
Pentoxifyllin	10,73	11,58	10,11
Nitrofurantoin	9,95	5,51	13,17

^{*1} standardisierte Prävalenz nach Alter und Geschlecht

^{*2} standardisierte Prävalenz nach Alter

^{*3} ausschließlich nicht retardierte Arzneiformen

Anticholinerg wirkende Medikation

Durch direkte anticholinerge Wirkung (allein oder kumulativ) wird die mit zunehmendem Alter abnehmende zentrale cholinerge Stimulation verstärkt

FOLGE:

Verwirrheitszustände (Delir) und Demenzentwicklung

Aber auch:

Harnverhalt, Mundtrockenheit, Sehstörungen



Urologika mit anticholinerger Wirkung

Atropin als Grundsubstanz, Oxybutynin, Trospium

Antidepressiva – Tri- und Tetrazyklika (Amitryptilin, Doxepin, Trimipramin) und
Opipramol

Benzodiazepine

Neuroleptika - Clozapin, Olanzapin, Promethazin (Atosil®)

Antihistaminika – Diphenhydramin (Vomex®)

Bronchodilatoren – Ipratropiumbromid, Theophyllin

Analgetika (Opiate, NSAR, insbes. Indometacin)

Kortikosteroide

Antibiotika - Gyrasehemmer – Ciprofloxacin, Levofloxacin, Metronidazol, Virustatika

Diuretika - Furosemid

Antiarrhythmika - Digoxin, Digitoxin, Lidocain, Flecainid

Kumulative Wirkung unter www.acbcalc.com abschätzbar



Potentiell inadäquate Medikation

NSAR – GI-Blutungen, Nierenversagen, art. Hypertonus, Hyponatriämie, Ödeme

Benzodiazepine - insbesondere mit langer **Halbwertszeit** (Bromazepam, Diazepam, Lorazepam) – Sedierung, Sturzgefahr, Toleranzentwicklung, Delirgefahr, **paradoxe Erregung**

Alternativ: Oxazepam, Temazepam (kurze HWZ) oder besser Z-Substanz, so niedrig wie möglich und so kurz wie möglich

Opiate – Sedierung, Toleranzentwicklung, Sturzgefahr – zeitnahe Reduktions- und Auslassversuch

Amiodaron - Hyperthyreose, tox.Lungenfibrose, Sehstörungen (N.opticus, Hornhaut), koordinationsstörungen, Hautveränderungen

Nitrofurantoin – Nierenschädigung, pulmonale NW (Fibrose), Leberschädigung

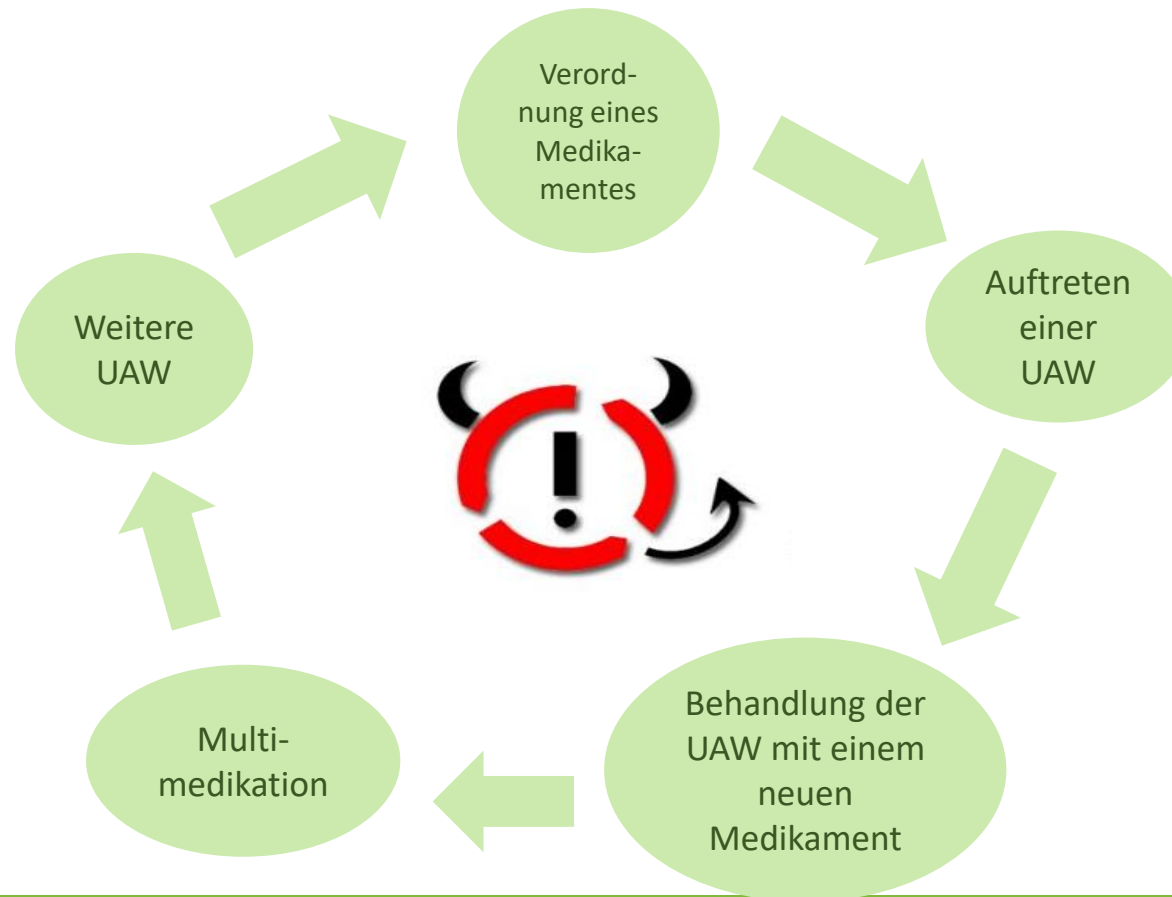
Fluoxetin – Hyponatriämie, lange HWZ mit Schlafstörungen und Erregung

Nifedipin – aufgrund der kurzen HWZ höhere Mortalität bei art. Hypertonie

Haloperidol – hohes Risiko für extrapyramidal motorische Nebenwirkungen auch bei niedrigen Dosen und kurzer Behandlung, starke Sedierung, Hypotonie



Polymedikation Verschreibungskaskade



Verschreibungskaskade - Beispiele

Sedativum ➡ Verwirrtheit ➡ Neuroleptikum

Sedativum ➡ Sturz ➡ Therapie Sturzfolgen

Dranginkontinenz ➡ Anticholinergikum ➡ Verwirrtheit

Neuroleptikum ➡ Parkinsonoid ➡ L-Dopa

NSAR ➡ RR-Anstieg ➡ Antihypertensivum

NSAR ➡ Hyponatriämie ➡ Na-Substitution

NSAR ➡ Ödeme ➡ Diuretikum



Kritische Prüfung mit Kriterien für Angemessenheit kann die Anzahl begrenzen (Deprescribing)

- Verschreibungskaskaden suchen
- Prüfung der Indikation eines jeden Medikamentes
 - auf Medikamente mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil verzichten
 - Wechselwirkungen beachten (Interaktionscheck)
 - Vermeiden von zu starker Blutdrucksenkung, ggf. Kompressionsstrümpfe
 - Vermeiden von Hypoglykämien
 - Vermeiden einer zu starken diuretischen Therapie bzw. auf eine ausreichende Trinkmenge achten
- Individuelle Nutzen-Risiko-Analyse mit alters- und individueller Anpassung
- Regelmäßige Überprüfung von Indikation, Dosierung und Interaktionen
- Anpassung an Veränderungen in der Pharmakokinetik und -dynamik



Interdisziplinäres Vorgehen:

- **Ärztlicher Dienst:** Verordnen, Anpassen, Absetzen
- **Apotheker-/innen:** Prüfung auf Interaktionen, Beratung, **ideal:** pharmakologische Visite
- **Pflege:** Früherkennen von Veränderungen, insbes. Delir, nichtmedikamentöse Prävention mit Tagesstrukturierung
- **Therapeut/-innen:** Frühmobilisierung, Bewegung, Aktivierung
- **Angehörige:** Fremdanamnese, Zustand vor dem KH-Aufenthalt, Orientierungshilfe, Unterstützung bei Reorientierung und Kommunikation



Beispiel 1 – Polymedikation, Deprescribing

88jährige Patientin, häuslicher Sturz, bisher alleinlebend, PG 2, Hilfe durch PD und Angehörige

Diagnosen:

- Akut:** Schenkelhalsfraktur links- Gammanagelosteosynthese
Blutungsanämie mit Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel
Delir ohne Demenz
Akutes Nierenversagen Stad.1
Hyponatriämie
Tachyarrhythmia absoluta (ED) mit kardialer Dekompensation bei noch erhaltener linksventrikulärer Funktion
- Vorerkr.:** Arterielle Hypertonie mit hypertensiver Herzerkrankung und chronischer Niereninsuffizienz Stad 3 (GFR 35ml/min)
Diabetes mellitus (HbA1C 5,7%) mit Hyperlipidämie
Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie mit Z.n. rechtshirnigem Infarkt vor 3 Jahren mit Fußheberparese links
Mittelgradige ACI-Stenose links
Restless-legs-Symptomatik
Multifaktorielle Gangstörung bei
Polyneuropathie
Vaskuläre Enzephalopathie mit chronischem Schwindel
Frailty mit Eiweißmangel (BMI 19,6)
Visusminderung bei Makuladegeneration
Degenerative Wirbelsäulenveränderungen
Vitamin D-Mangel
Schlafstörungen



Beispiel 1 – Polymedikation, Deprescribing

Medikation alt

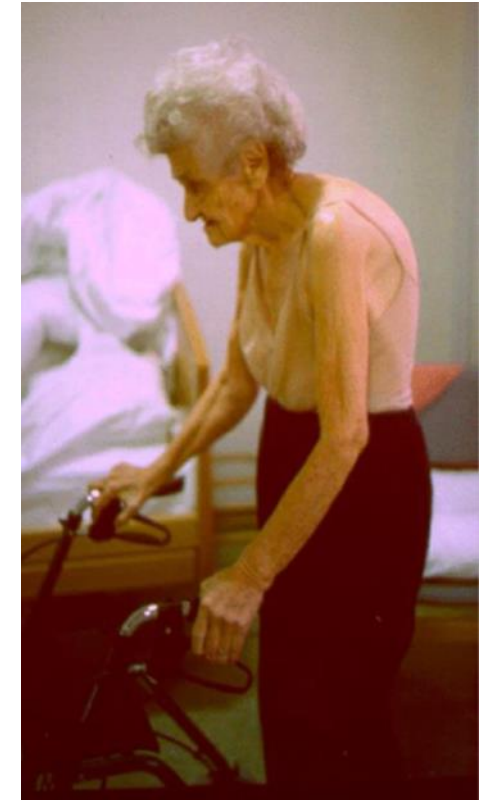
Pantoprazol 40mg	1-0-0 Magenschutz
ASS 100mg	1-0-0 Blutverdünner
Valsartan 160mg	1-0-0 Blutdruck
Amlodipin 10mg	1-0-0 Blutdruck
HCT 25mg	1-0-0 Blutdruck
Glimepirid 1mg	1-0-0 Diabetes
Metformin 1000mg	1-0-0 Diabetes
Pregabalin 75mg	1-0-1 Schmerzen
L-Dopa/Benserazid 100/25mg	0-0-1-1 Restless legs
Pramipexol 0,07mg	1-0-0 Restless legs
Ibuprofen 600mg	1-1-1 Schmerzen
Simvastatin 20mg	0-0-1 Blutfette
Arlevert	1-1-1 Schwindel
Amitryptilin 10mg	0-0-0-1 Schlaf

Zusätzlich

Oxycodon 5mg	1-0-1
Certoparin 3000 IE s.c.	0-0-1

Einweisung mit **14 Medikamenten**,

Entspricht 91 **möglichen Wechselwirkungen** $x = (n^2 - n) / 2$

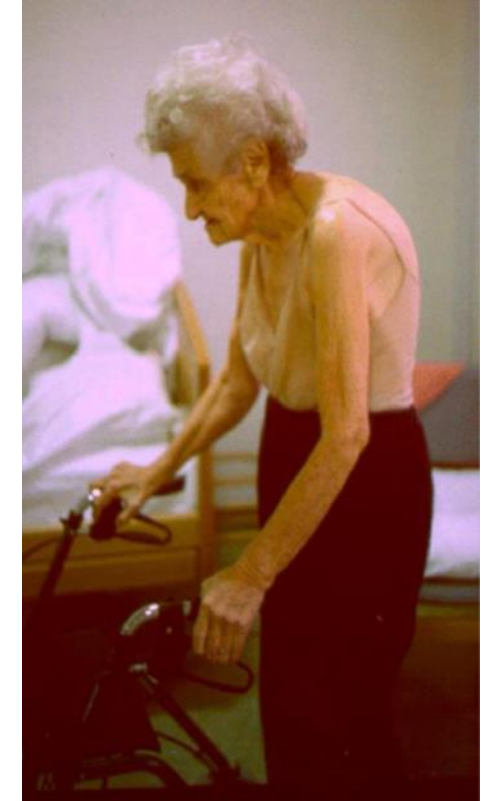


Beispiel 1 – Polymedikation, Deprescribing

Entlassmedikation

Pantoprazol 40mg	1-0-0	
ASS 100mg	1-0-0	Edoxaban 30mg 1-0-0 neu
Valsartan 160mg	1-0-0	½-0-1/2
Amlodipin 10mg	1-0-0	
HCT 25mg	1-0-0	Torasemid 10mg 1-0-0
Glimepirid 1mg	1-0-0	
Metformin 1000mg	1-0-0	½-0-1/2
Pregabalin 75mg	1-0-1	
L-Dopa/Benserazid 100/25mg	0-0-1-1	
Pramipexol 0,07mg	1-0-0	
Ibuprofen 600mg	1-1-1	dafür Metamizol 500mg 1-1-1
Simvastatin 20mg	0-0-1	
Bisoprolol 2,5mg	1-0-1 neu	
Arlevert	1-1-1	
Amitryptilin 10mg	0-0-0-1	
Vitamin D, Folsäure, Eisen, Vitamin B12		
Zusätzlich		
Oxycodon 5mg	1-0-1	
Certoparin 3000 IE s.c.	0-0-1	

Bei 9 Medikamenten besteht noch ein potentiell Interaktionsrisiko von 36 (reduziert auf 1/3)



Beispiel 2 - Medikamenteninteraktion

84 jährige Patientin, gebücktes Gangbild, Instabilität beim Gehen, bisher keine relevanten Stürze

Diagnosen bei stat. Aufnahme:

Atypisches Parkinsonsyndrom, Demenz, Osteoporose, art. Hypertonie, paroxysmales Vorhofflimmern, Autoimmunthyreoiditis

Medikation:

Metoprolol 95mg 1-0-0
Clopidogrel 75mg 1-0-0
L-Thyroxin 50µg 1-0-0
Alendronsäure 70mg/Wochen
Calcium und Vitamin D

Verlauf

Fremdaggressives Verhalten, Nahrungsverweigerung bei Vergiftungs- und Verfolgungsängsten

Unter Neuroleptika dann ausgeprägte Antriebsstörung und gestörte Handlungsplanung

Ersatz Neuroleptika durch Sertralin 25mg (SSRI), nach 4 Tagen Steigerung auf 50mg –

Auftreten von Schwindel und Übelkeit und 2 Stürzen, RR normotensiv und unverändert, aber Puls erniedrigt auf 50/min (vorher 70), Serumnatrium normal

Nach Reduktion Sertralin auf 25mg: Übelkeit und Erbrechen wieder besser, wie zuvor leichter Schwindel bei gebessertem Antrieb



Beispiel 2 - Medikamenteninteraktion

Ursachen:

Serotonerges Syndrom – Aktivierung des serotonergen Systems durch SSRI, aber auch Tramadol, Tapentadol

- **Metoprolol in Tartratform** – schnelleres Anfluten und höhere Wirkspiegel als in Succinatform
- Metabolisierung Sertralin und Metoprolol über **CYP2D6**, Sertralin inhibiert Enzym und behindert Metoprololabbau, dadurch höhere Metoprololspiegel
- Clopidogrel inhibiert **CYP2B6** und behindert Abbau von Sertralin, dadurch höherer Sertralinspiegel

ALTERNATIVE: Bisoprolol – Abbau weitgehend unabh. von P450-Enzymen

*Klinisches Ansprechen der Patienten auf Standarddosen Metoprolol variiert sehr stark
Abhängig von der genetisch bedingten CYP2D6-Enzymvariante (langsam - 10%, intermediär, normal und beschleunigt - bis 10%) kann der Abbau um den Faktor 100 variieren
(interindividueller Enzym polymorphismus in der Leber)*



Medikamentenmanagement- FAZIT

Medikamentenmanagement ist wichtiger Schlüsselfaktor für Delirentstehung

- **Start low, Go slow!**
- **Verschreibungskaskaden** vermeiden
- Abschätzen **Nutzen-Risiko-Relation**
- Kein Medikament ohne relevante **Indikation**
- **Interaktionspotential** beachten

Interdisziplinäre Zusammenarbeit entscheidend.

Kombination aus pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Prävention am wirksamsten.

Keine einfache Lösung bei im Regelfall komplexer Problematik



