

Polypharmazie

Polypharmazie, die Therapie mit vielen Arzneimitteln, ist negativ besetzt, auch weil Polypharmazie und Polypragmasie verwechselt werden. Tatsächlich ist aber eine Therapie mit vielen Arzneimitteln oft nicht nur unvermeidbar, sondern auch geboten. Die Alternative, nämlich die medikamentöse Unterversorgung, ist auch nicht sinnvoll. Die gleichzeitige Gabe von vielen Arzneimitteln birgt naturgemäß Risiken, die sich aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen ergeben. Diese Risiken und der daraus resultierende potentielle Schaden können minimiert werden, wenn einige einfache Regeln eingehalten werden.

Begriffsklärung und Problemstellung

Historisch betrachtet war (und ist) die Verschreibung von (manchmal auch unsinnigen) Wirkstoffkombinationen in der traditionellen Medizin über Jahrtausende die Regel. Selbst den wenigen Zubereitungen, die tatsächlich wirksame Ingredienzien enthielten, wurden beziehungsweise werden mit zum Teil sehr unappetitlichen Extrakten gemischt. Auf diesen Umstand wurde auch in den 1950er Jahren in Artikeln hingewiesen, die den Begriff Polypharmazie prägten: Der Titel des 1959 erschienenen Artikels „Polypharmacy: multiple-ingredient and shotgun prescriptions“ definiert zwei Problemkreise: die potentiell unsinnige Kombination von Wirkstoffen und deren Schrotschussartige Verschreibung, die im medizinisch-deutschen Sprachgebrauch unter dem Begriff „Polypragmasie“ subsumiert ist.

Polypharmazie wird lange praktiziert, der Begriff ist relativ alt und in der öffentlichen Wahrnehmung anrühlich, aber er ist nicht eindeutig definiert: Schwellenwerte, die zwischen \geq drei bis \geq neun Pharmaka liegen, sind in der Vergangenheit verwendet worden. In der rezenten Literatur wird von Polypharmazie ausgegangen, wenn die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Pharmaka vorliegt, ab dem Einsatz von zehn oder mehr Pharmaka spricht man von extensiver Polypharmazie. Eine präzise Definition ist für die Praxis aus folgenden Gründen entbehrlich: (i) Es wird oft fälschlicherweise (in Internet-basierten Informationsquellen) behauptet, dass das Risiko für Arzneimittel-induzierte unerwünschte Ereignisse („drug-related problems“, DRPs)

exponentiell mit der Zahl der eingenommenen Arzneimittel steigt. Tatsächlich zeigen empirische Untersuchungen, dass dieses Risiko annähernd linear mit der Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe steigt (Abb. 1).

Ein fixer Schwellenwert (wie zum Beispiel \geq fünf Arzneistoffe = Polypharmazie über einen längeren Zeitraum als 90 Tage) ist irreführend. Patienten sind auch unterhalb des Schwellenwerts durch die (kombinierte) Wirkung von Arzneimitteln gefährdet. (ii) Nützlicher als die Betrachtung von möglichen Schwellenwerten für Polypharmazie ist die Beurteilung der potentiell unangemessenen Pharmakotherapie („potentially inappropriate medication“, PIM). Diese Beurteilung geht von der individuellen Situation des Patienten aus und zielt darauf ab, die Indikationsstellung für Arzneimittel regelmäßig zu überprüfen und die Therapie laufend anzupassen. Daher sollte die Definition für Polypharmazie wohl eher lauten „die Verabreichung von mehr Arzneimitteln als klinisch indiziert ist“.

Polypharmazie vs. Unterversorgung

Die Forderung, Polypharmazie zu vermeiden, muss an der Realität gemessen werden. Die meisten älteren Patienten sind multimorbid, das heißt sie sind gleichzeitig von vielen pathologischen Veränderungen betroffen, die behandelt werden müssen wie zum Beispiel Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und deren Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Sie können auch zusätzlich an chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Osteoporose, Glaukom, Morbus Parkinson, Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, etc. leiden. Bei Multimorbidität ist daher eine Polypharmazie unvermeidbar. Darüber hinaus wird bei vielen Erkrankungen eine Kombinationstherapie von mehreren Arzneimitteln in den Leitlinien empfohlen, so dass eine bestehende Polypharmazie auch als Beleg für eine adäquate Versorgung der Patienten betrachtet werden kann.

Tatsächlich gibt es Hinweise – auch aus österreichischen Untersuchungen – dafür, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten nicht adäquat (= entsprechend den Leitlinien) »

Bei Polypharmazie geht es in erster Linie nicht um die numerische Betrachtung, sondern um die Vermeidung von damit assoziierten unerwünschten Wirkungen – besonders bei älteren Menschen. So kann etwa bei über 70-Jährigen die Anfangsdosis von Pharmaka um die Hälfte, bei 80-Jährigen um zwei Drittel reduziert werden.

Michael Freissmuth*



» behandelt wird: Bei chronischer Herzinsuffizienz sollte die Therapie aus einer Kombination von ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmern (bei Unverträglichkeit Sartane), Beta-Rezeptorantagonisten und Aldosteronantagonisten bestehen, um das Mortalitätsrisiko und die Hospitalisierungsrate zu senken. Eine systematische Untersuchung anhand der Daten der österreichischen Sozialversicherungen zeigte, dass zwischen 2006 und 2010 nur ein sehr kleiner Teil der Patienten (circa vier Prozent) mit chronischer Herzinsuffizienz die empfohlene Dreierkombination erhielt. Mehr als ein Viertel der Patienten nahm im Beobachtungszeitraum keine Therapie ein. Der Effekt der Unterversorgung war auch in der Mortalität nachweisbar: Das mediane Überleben der Unbehandelten war um circa sieben Monate kürzer. Ein weiteres Beispiel für Unterversorgung ist die fehlende Einnahme von Vitamin D und Calcium bei Osteoporose. Eine rezente Untersuchung in Deutschland legt nahe, dass diese die häufigste Unterlassung/PPO (= potential prescribing omission) ist. Es stellt sich so dar, dass Polypharmazie in der öffentlichen Wahrnehmung mehr Aufmerksamkeit erregt als die offensichtlich auch bestehende Unterversorgung. Beide Problemfelder sollten betrachtet werden – besonders deshalb, weil Polypharmazie und Unterversorgung/PPO bei denselben Patienten gleichzeitig bestehen können. Daher sollte jede Verschreibung auf ihre Zweckmäßigkeit überprüft werden und die Unterversorgung/PPO in Betracht gezogen werden.

Risiken

Die gleichzeitige Gabe von mehreren Arzneimitteln birgt zahlreiche Risiken: Das Risiko für (i) pharmakodynamische und (ii) pharmakokinetische Wechselwirkungen und für (iii) Einnahmefehler steigt, (iv) die Therapieadhärenz sinkt tendenziell umso mehr, je mehr Tabletten täglich eingenommen werden („pill burden“). Die Therapieadhärenz wird auch von vielen an-

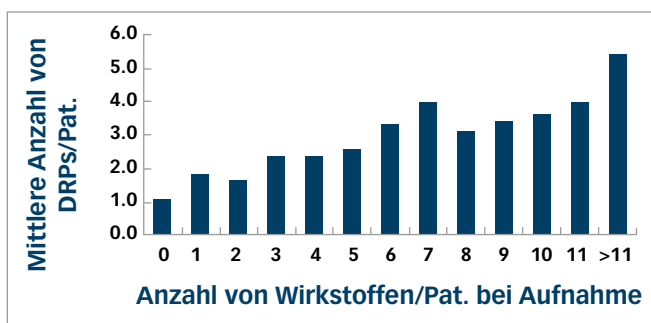
deren Faktoren beeinflusst. Jedoch lässt sich auch empirisch belegen, dass Maßnahmen, die die Zahl der Tabletten reduzieren, die Therapieadhärenz erhöhen. Dazu gehört der Einsatz von fixen Kombinationen und der präferentielle Einsatz von Pharmaka, die eine lange Halbwertszeit haben, oder von Galeniken mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, so dass die täglich einmalige Einnahme ausreicht.

Intuitiv liegt es nahe anzunehmen, dass das Risiko für Arzneimittelinteraktionen exponentiell wächst. Daher findet sich auch unter anderem in der für viele Internet-Nutzer autoritativen Informationsquelle Wikipedia unter dem Eintrag „Polypharmacy“ der Satz „When a new drug is prescribed, the risk of interactions increases exponentially“ (https://en.wikipedia.org/wiki/Polypharmacy#Risks_of_polypharmacy).

Einer empirischen Überprüfung hält diese Aussage aber nicht stand: Tatsächlich zeigte die Untersuchung von 543 konsekutiven Patienten über 75 Jahre, die im Landeskrankenhaus Salzburg aufgenommen wurden und bis zu >15 Pharmaka einnahmen, dass diese potentiellen Interaktionen nicht exponentiell, sondern annähernd linear mit der Zahl der verschriebenen Pharmaka anstieg. Die überwiegende Zahl dieser potentiellen Wechselwirkungen war nicht pharmakokinetisch, sondern pharmakodynamisch. Unter der Annahme, dass diese Stichprobe repräsentativ für die österreichische Praxis ist, lässt sich im Umkehrschluss ableiten, dass die verschreibenden Ärzte bei der Planung der Medikation das Interaktionspotential – insbesondere von Seiten der Pharmakokinetik – ausreichend berücksichtigen.

Mit fortschreitendem Alter nimmt die Anzahl der verordneten Arzneimittel zu. Für die Einschätzung des Polypharmazie-assoziierten Risikos sind daher die altersbedingten Änderungen der Pharmakodynamik und der Pharmakokinetik relevant.

Abb. 1: Häufigkeit von Arzneimittel-bezogenen Problemen*



* in Abhängigkeit der Anzahl von Wirkstoffen, die der Patient bei der stationären Aufnahme einnahm.

Prospektiv wurden 827 konsekutive Patienten erfasst, die in fünf norwegischen Spitälern (auf acht internistischen Abteilungen inklusive Notfallaufnahmen) aufgenommen wurden. Drug related Problems wurden als Ereignisse oder Umstände definiert, die in Beziehung zu einer Arzneitherapie standen und die potentiell oder tatsächlich mit dem erwünschten gesundheitlichen Erfolg (health outcomes) interferieren. Diese Definition schließt auch die Notwendigkeit einer zusätzlichen Arzneimitteltherapie ein: Daher wurden auch Drug related Problems erfasst, wenn eine Patientin oder ein Patient keine (0) Wirkstoffe bei Aufnahme einnehmen.

Quelle: Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A (2006) Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J. Clin. Pharmacol.* 63: 187–195

Pharmakodynamik im Alter

Die Adaptationsfähigkeit des Organismus nimmt mit steigendem Alter ab. Gebrechlichkeit („frailty“) verstärkt diesen Effekt: Die sinkende Adaptationsfähigkeit betrifft die meisten – wenn nicht alle – Organe und Gewebe. Die zugrundeliegenden molekularen und zellulären Vorgänge sind nur zum Teil bekannt. Für die Pharmakotherapie besonders relevant sind folgende regulatorischen Systeme:

Blutdruckregulation und Wasserhaushalt

Der Barorezeptorreflex ist abgeschwächt, so dass ältere Patienten empfindlicher auf blutdrucksenkende Pharmaka reagieren können. Abgesehen von Antihypertensiva sind Arzneimittel zu berücksichtigen, bei denen die Blutdrucksenkung eine unerwünschte Wirkung darstellt, wie Alpha1-Rezeptorenblocker (beispielsweise Alfuzosin, Doxazosin, Terazosin) für die Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Ältere niederpotente Neuroleptika (wie Levomepromazin) und trizyklische Antidepressiva (wie Amitriptylin) haben auch eine Alpha1-Rezeptor-blockierende Wirkung. Morphin und andere μ -Opioidrezeptor-Agonisten dämpfen den Barorezeptorenreflex und begünstigen daher einen Blutdruckabfall beim Aufstehen. Im Alter nimmt die Muskelmasse ab; dies trägt zum Abfall des Gesamtkörperwassers bei.

Die geringere Hydrierung wird durch das herabgesetzte Durstgefühl ebenso begünstigt wie durch den Umstand, dass die Niere im Alter den Urin weniger konzentrieren kann. Diese Faktoren erhöhen das Risiko, dass unerwünschten Wirkungen im Rahmen einer Therapie mit Diuretika auftreten. Ältere Patienten sind durch die Abnahme der glomerulären Filtration (GFR) gefährdet, Hyponatriämien zu entwickeln. Diese wird durch NSAR/nichtsteroidale Antirheumatika, Thiazid-Diuretika, Antiepileptika (vor allem Carbamazepin) und Antidepressiva (vor allem Citalopram und andere SSRIs; nicht bei Bupropion, Trazodon und Mirtazapin) begünstigt. Es ist nachvollziehbar, dass die Kombination dieser Pharmaka mit einem erhöhten Risiko für eine Hyponatriämie einhergeht.

Wundheilung und Gewebsregeneration

Auf Grund der zellulären Seneszenz nimmt im Alter der Anteil der Zellen zu, die sich nicht mehr teilen (können). Der Pool an Stammzellen, die zur Regeneration beitragen können, nimmt ab (Stammzellerschöpfung). Daher ist auch die Wundheilung verzögert. Dies trägt u.a. auch dazu bei, dass die Einnahme von NSAR mit fortschreitendem Alter vermehrt zu Erosionen oder Ulcera im Magen führt.

Kognitive Leistungsfähigkeit des Gehirns und motorische Koordination

Mit steigendem Alter kommt es auch im gesunden Gehirn zu einem Untergang von Neuronen. Wichtiger für die Abnahme der

kognitiven Leistung ist der Verlust an neuronalen Verbindungen. Zusätzlich fällt Dopamin in der nigrostriatalen Bahn laufend ab. Dopaminerg Input ist nicht nur für die motorische Koordination, sondern auch für kognitive Leistungen notwendig. Mit steigendem Alter nimmt daher die Empfindlichkeit für sedierende Substanzen (Benzodiazepine, Opioide, Neuroleptika/Antipsychotika, einige Gruppen von Antidepressiva etc.) zu. Vor allem Benzodiazepine können paradoxe Reaktionen auslösen. Gefährlich ist die Kombination von mehreren sedierenden Substanzen. Die reduzierte motorische Koordination erhöht die Sturzgefahr, die auch durch blutdrucksenkende Pharmaka und Antiepileptika begünstigt wird.

Neigung zur Obstipation

Wegen der geringeren Flüssigkeitsaufnahme wird die Eindickung des Stuhls bei älteren Menschen begünstigt. Im Alter kommt es zur Bildung von Divertikeln im Colon. Arzneimittel, die zusätzlich die Darmmotorik herabsetzen, sind daher schlecht. Die Gabe von Laxantien kann aus diesem Grund unumgänglich werden. Die fehlende Verschreibung von Laxantien bei einer Schmerztherapie mit Opiaten ist auch eine der häufig beobachteten Auslassungen/PPO.

Beers hat vor mehr als 20 Jahren Kriterien ausgearbeitet, um Pharmaka zu identifizieren, die im Alter ungeeignet sind oder mit erhöhter Vorsicht beziehungsweise in einer möglichst niedrigen Dosis eingesetzt werden sollen. Diese Liste wird laufend adaptiert und ist daher eine nützliche Informationsquelle. Noch nützlicher ist die im Detail ausgearbeitete Liste der STOPP- (screening tool of older people's prescriptions) und START- (screening tool to alert to right treatment) Kriterien, in der sowohl die Übermedikation als auch die Unterversorgung thematisiert werden. In diesen Listen sind auch Arzneimittel enthalten, die in der vorhin zusammengestellten kurzen Betrachtung erwähnt sind. Es ist auch ersichtlich, weshalb Pharmaka, die als muskarinische Rezeptor-Antagonisten wirken (zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, niederpotente Neuroleptika, H1-Antihistamika der ersten Generation) auf diesen Listen einen prominenten Platz einnehmen. Die muskarinische Rezeptorblockade ist für den Kreislauf ungünstig, führt zu einem erhöhten Augeninnendruck, zur Abnahme der mnestischen Leistung und ist bei Obstipation und erschwerten Blasenentleerung (Männer mit Prostatahyperplasie) schlecht. Dennoch kann die Anwendung von (M3-selektiven) muskarinischen Antagonisten (wie Trosipium) bei Harninkontinenz und überaktiver Blase geboten sein.

Pharmakokinetik im Alter

Das Schicksal eines Pharmakons wird durch vier Vorgänge – ADME – bestimmt: Aufnahme, Verteilung/Distribution, Metabolismus, Exkretion. Alter per se beeinflusst diese Vorgänge nur in einem überschaubaren Ausmaß; Erkrankungen, die im Alter gehäuft auftreten, hingegen schon.

- Aufnahme: Die altersbedingten Änderungen in der Aufnahme von Arzneimitteln sind gering. Wesentliche Faktoren sind »

- » erkrankungsbedingt oder durch die Ko-Medikation ausgelöst: die Änderung der Durchblutung (bei dekompensierter Herzinsuffizienz), die verzögerte Magenentleerung (zum Beispiel bei Gastroparese beziehungsweise bei Ko-Medikation mit muskarinischen Rezeptor-Antagonisten oder mit μ -Opioidrezeptor-Agonisten) und die herabgesetzte Säureproduktion (bei atropher Gastritis beziehungsweise Ko-Medikation mit Protonenpumpenhemmern).
- **Verteilung/Distribution:** Der relative Anteil des Gesamtkörperwassers nimmt ab und der des Fettgewebes zu. Dementsprechend haben lipophile Pharmaka (zum Beispiel Amiodaron, Fluorchinolone, Diazepam, Amlodipin, Verapamil) ein größeres, hydrophile Pharmaka (zum Beispiel Digoxin, Lithium) ein kleineres Verteilungsvolumen. In der Praxis haben diese Beobachtungen überschaubare Konsequenzen: Die individuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Amiodaron ist wesentlicher, so dass eine Spiegelbestimmung („therapeutic drug monitoring“) a priori angezeigt ist. Fluorchinolone sollten bei alten Menschen grundsätzlich vermieden werden. Amlodipin und Verapamil werden nach Wirkung dosiert, die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden („start low, go slow“). Bei Digoxin ist die Nierenfunktion entscheidender; bei Lithium müssen auch die Nierenfunktion und der Natriumverlust (auch durch Diuretika) berücksichtigt werden. In beiden Fällen ist eine Spiegelbestimmung sinnvoll.
 - **Metabolismus:** Im Alter nimmt die hepatische Metabolisierung von Arzneimitteln tendenziell ab. Ursächlich ist dies eher auf die herabgesetzte Extraktion der Pharmaka zurückzuführen. Die Expression der metabolisierenden Enzyme hingegen nimmt im Alter nicht konsistent ab. Wesentlicher ist der Umstand, dass im Alter mit einer hohen Variabilität zu rechnen ist. Als Konsequenz sind bei Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite Kontrollen des Arzneimittelspiegels angezeigt.
 - **Exkretion:** Mit fortschreitendem Alter kommt es zum Verlust von Nephronen. Daher nimmt die Nierenfunktion im Alter ab. Dieser Rückgang in der renalen Ausscheidungsleitung ist individuell unterschiedlich; im Alter ist er jedoch die wichtigste pharmakokinetische Variable. Die Bestimmung der Serumkreatinin-Konzentration reicht nicht aus, weil im Alter die Muskelmasse (und daher die wesentliche Quelle des Kreatinins) abnimmt. Daher muss bei der Interpretation der Serumkreatinin-Konzentration für Alter/Muskelmasse korrigiert werden (zum Beispiel durch die Cockcroft-Gault Formel), um die Kreatinin-Clearance zu schätzen oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

Die Gefahr, die von einer eingeschränkten Nierenfunktion ausgeht, ist nicht für alle renal ausgeschiedenen Pharmaka gleich: Sie ist besonders groß für Arzneimittel, die eine geringe therapeutische Breite haben und deren Elimination überwiegend renal erfolgt wie zum Beispiel Aminoglykoside, Methotrexat, Digoxin, direkte Antikoagulantien/DOACs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban). Aminoglykoside spielen bei ambulanten Patienten praktisch keine Rolle. Digoxin sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht verwendet werden. Für die anderen Beispiele (und andere Pharmaka) existieren die

entsprechenden Anleitungen, die die Dosis an die Kreatinin-Clearance anpassen.

Auf der anderen Seite des Spektrums sind Pharmaka wie Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine), deren Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert wird. Diese verzögerte Ausscheidung ist aber in der Praxis unerheblich, weil die im ambulanten Bereich verfügbaren Vertreter eine sehr große therapeutische Breite haben.

Bewertung der Medikation

Ob eine Pharmakotherapie sinnvoll ist oder nicht, kann systematisch anhand einer Fragenliste, dem Medication Appropriateness Index/MAI, überprüft werden:

- 1) Besteht eine Indikation für diese Pharmakotherapie?
- 2) Ist diese Pharmakotherapie effektiv?
- 3) Ist die Dosierung korrekt?
- 4) Sind die Anweisungen für den Patienten korrekt und verständlich und in der Praxis durchführbar?
- 5) Liegen klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen und Interaktionen zwischen dem Arzneimittel und dem spezifischen Zustand des Patienten vor? (zum Beispiel eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, eingeschränkte kognitive Leistung etc.)
- 6) Gibt es eine (unnötige) Duplikation der Wirkung eines oder mehrerer anderer Arzneimittel (= werden zwei oder mehr Arzneistoffe aus derselben pharmakologischen Klasse von Arzneimitteln verschrieben)?
- 7) Ist die Dauer der Pharmakotherapie sinnvoll?
- 8) Ist die ausgewählte Pharmakotherapie die ökonomisch günstigste oder gibt es günstigere Alternativen, die ebenso effektiv und sicher sind?

Ein Arzneimittel beziehungsweise eine Pharmakotherapie ist dann unangemessen, wenn eine dieser zehn Fragen (eindeutig) mit „nein“ beantwortet werden kann. Es ist offensichtlich, dass diese Fragen zum Teil hierarchisch sind: Wenn die Therapie als ineffektiv eingestuft wird, kann in der Regel weder die Dauer noch die ökonomische Sinnhaftigkeit positiv bewertet werden. Wichtiger ist der Umstand, dass diese Liste einen strukturierten Zugang für die Bewertung der Angemessenheit einer Therapie ermöglicht. Die Fragenliste illustriert auch, dass die Bewertung der Angemessenheit mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden ist, weil alle relevanten Informationen zusammengetragen werden müssen. Selbst wenn etwa die Anamnese des Patienten und die jeweiligen Indikationen in übersichtlicher Form vorliegen, liegt der Zeitaufwand auch für Geübte bei zehn Minuten.

Wenn die STOPP- und START-Kriterien angewandt werden, lässt sich feststellen, dass in vielen Fällen keine Indikation für die Dauertherapie mit PPI besteht. Sie war zumindest in einer rezenten Querschnittsstudie in Deutschland die häufigste PIM. Die hohen Verschreibungszahlen legen nahe, dass die Situation in Österreich nicht anders ist. Die Dauertherapie mit PPI geht mit

verschiedenen Risiken einher, von denen die erhöhte Neigung zu Eisenmangelanämie (3,6-fach erhöhtes Risiko bei ≥ 1 -jähriger Dauertherapie) am bedeutendsten ist. Die Langzeitgabe von PPI wird meist durch die Gabe von NSAR gerechtfertigt, weil bei deren Anwendung bei älteren Menschen ein erhöhtes Risiko für Erosionen und Ulcera im Magen besteht. NSAR sind aber hier per se ungünstig, weil sie die Nierendurchblutung herabsetzen und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen.

Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Wenn über Polypharmazie diskutiert wird, geht es nicht um die numerische Betrachtung. Der Maßstab sollte die Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sein. Ungeachtet der zum Teil online-verfügbaren „tools“ und Listen gibt es einfache Regeln, die leicht umsetzbar sind und mit denen eine Annäherung an dieses Ziel auch praktisch möglich ist.

1) Faustregel „start low – go slow“

Diese Faustregel gilt bei den meisten Indikationen. Bei der praktischen Umsetzung kann man davon ausgehen, dass bei fast allen Pharmaka die (Anfangs-)Dosis bei 70-Jährigen auf die Hälfte und bei 80-Jährigen auf ein Drittel herabgesetzt werden kann. Eine Dosisreduktion ist auch in Betracht zu ziehen, wenn der Patient älter wird. Ebenso kann es sinnvoll sein, das Absetzen der Therapie in Betracht zu ziehen.

Typische Ausnahmen von der Faustregel „start low – go slow“ sind die Tumorthherapie und die antibiotische/antiinfektive Therapie. Die Therapie von Tumorerkrankungen wird von Spezialisten in einem Tumorboard festgelegt. Die Antibiotika, die bei ambulant erworbenen, bakteriellen Infektionen als Mittel erster Wahl eingesetzt werden (oral bioverfügbare Penicilline und Cephalosporine; die Makrolide Azithromycin und Roxithromycin), haben eine hohe therapeutische Breite und sind daher auch bei Polypharmazie sehr sicher. Gyrasehemmer/Fluorchinolone sind bei älteren Menschen ungünstig und sollten daher vermieden werden. Trimethoprim kann durch Blockade der epithelialen Natriumkanäle (Wirkung wie Amilorid) bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern, Sartanen, Aliskiren und Aldosteronantagonisten eine klinisch relevante Hyperkaliämie erzeugen. Bei der Therapie ambulant erworbener Mykosen mit Fluconazol oder Itraconazol ist die Auswirkung der Hemmung der CYPs (Cytochrom-P450 abhängigen Monooxygenasen; CYP3A4 durch Itraconazol; CYP3A4 & CYP2C9 durch Fluconazol) auf die Ko-Medikation zu beachten, ebenso bei Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®], wo Ritonavir gezielt als CYP3A4-Hemmer zugesetzt ist).

2) Vermeidung von Interaktionen

Polypharmazie wird auch dadurch begünstigt, dass Patienten mehrere Ärzte aufsuchen. Patienten sollten daher immer eine Liste aller Arzneimittel haben und bei sich führen, in die der Handelsname und die Wirkstoffe, die Dosis und der verordnende Arzt eingetragen sind. Außerdem soll diese Liste die

Indikation vermerken. Damit sind nicht nur der Patient und die Angehörigen informiert, sondern auch ärztliche Kollegen, Apotheke etc. Es kann davon ausgegangen werden, dass das professionelle Gesundheitspersonal ausreichend sensibilisiert ist, um das Potential für pharmakokinetische (Konkurrenz um Transporter oder metabolisierende Enzyme beziehungsweise deren Induktion) und pharmakodynamische Interaktionen (Wirkungsverstärkung oder Antagonismus) zu erkennen und es auf klinische Relevanz zu bewerten.

3) Vermeidung von unerwünschten Wirkungen

Polypharmazie kann reduziert und vor allem Polypragmasie vermieden werden, wenn älteren Patienten nur diejenigen Pharmaka verschrieben werden, deren lebensverlängernde und/oder lebensqualitätsverbessernde Wirkung durch klinische Studien mit ausreichender Fallzahl belegt ist. Diese Arzneimittel sind bewährt, ihre Wirksamkeit ist nachgewiesen, ihre Nebenwirkungen und deren Häufigkeit und Stellenwert sind bekannt, und ihr Interaktionspotential ist in der Regel gut charakterisiert. Neu zugelassene Arzneimittel werden nur in seltenen Fällen gezielt für die Behandlung von älteren Menschen entwickelt. In den Zulassungsstudien sind Alter über 65 Jahre und/oder bestehende Ko-Morbiditäten (wie sie im Alter vorkommen) oft Ausschlusskriterien. Die Zahl der untersuchten Patienten umfasst in der Regel weniger als einige tausend Personen: Seltene Nebenwirkungen können daher oft erst nach der Zulassung („postmarketing surveillance“) zugeordnet werden. Aus diesen Gründen ist nachvollziehbar, dass neu zugelassene Arzneimittel bei älteren Menschen zu vermeiden sind.

Will man Polypharmazie reduzieren, sollten Präparate aus dem sogenannten alternativ- oder komplementär-medizinischen Bereich als erste abgesetzt werden: Qualitativ hochstehende klinischen Studien, die einen Wirksamkeitsnachweis erbracht haben, fehlen hier. Die Präparate enthalten Substanzgemische, deren genaue Zusammensetzung unbekannt ist; die Pharmakokinetik der Inhaltsstoffe ist meist nicht adäquat untersucht. Darüber hinaus haben solche Zubereitungen ein erstaunlich hohes Potential für Interaktionen. ☉

Literatur beim Verfasser

**Univ. Prof. Dr. Michael Freissmuth, Pharmakologisches Institut, Zentrum für Physiologie und Pharmakologie, Medizinische Universität Wien; Währinger Str. 13a; A-1090 Wien, Tel.: 01/40160-31371, E-Mail: michael.freissmuth@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Akos Heinemann, Lehrstuhl für Pharmakologie, Medizinische Universität Graz

Univ. Prof. Dr. Thomas Griesbacher, Lehrstuhl für Pharmakologie, Medizinische Universität Graz

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Medizinische Universität Graz, Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....
.....

ÖÄK-Arztnummer:

..... -

Adresse:

.....
.....
.....

E-Mail-Adresse:

.....
.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 60 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Eine 75-jährige Patientin (60 kg, eGFR 30 ml/min) soll wegen eines Harnwegsinfekts mit Cefuroxim behandelt werden. Welche Dosierung (Standard = 2*500 mg/d) ist angemessen? (eine Antwort richtig)

a)	2*500 mg/d	d)	1*250 mg/d
b)	2*250 mg/d	e)	2*1 g/d
c)	1*500 mg/d		

2) Ein älterer Herr (80 Jahre) ist in letzter Zeit wiederholt gestürzt: Er nimmt seit vielen Jahren täglich Telmisartan/ Hydrochlorothiazid (80 mg/12.5 mg), Alfuzosin (5 mg), Metformin (850 mg) und seit vier Wochen Alprazolam (2 mg). Der Blutdruck ist 140/90 mm Hg. Welches Arzneimittel sollte abgesetzt werden? (eine Antwort richtig)

a)	Telmisartan	d)	Metformin
b)	Hydrochlorothiazid	e)	Alprazolam
c)	Alfuzosin		

3) Eine ältere Dame mit chronischer Herzinsuffizienz (Therapie: Ramipril, Hydrochlorothiazid, Spironolaktone, Bisoprolol) hat einen Harnwegsinfekt. Das Serumkalium ist 5.3 mM. Welche antibakterielle Therapie sollte vermieden werden? (eine Antwort richtig)

a)	Amoxicillin/Clavulansäure	d)	Cefuroxim
b)	Sultamcillin	e)	Trimethoprim
c)	Pivmecillinam		

4) Bei einer 75-jährigen Patientin wird wegen Tumor-bedingter Schmerzen eine Therapie mit retardiertem Morphin (2*30 mg/d) eingeleitet. Welche Ko-Medikation ist erforderlich? (eine Antwort richtig)

a)	Metoclopramid (2*10 mg/Tag)	d)	Methylnaltrexon (1*12 mg/Tag)
b)	Domperidon (2*10 mg/Tag)	e)	Etilefrin (3*75 mg/Tag)
c)	Lactulose (1*20 g/Tag)		

5) Ein 80-jähriger Patient wird über einen Zeitraum von einigen Tagen zunehmend lethargisch. Er nimmt seit vielen Jahren täglich 80 mg Telmisartan, 12.5 mg Hydrochlorothiazid, 5 mg Alfuzosin, 850 mg Metformin und seit acht Wochen Escitalopram (von 5 mg auf 20 mg gesteigert). Was lassen Sie per Laboruntersuchung (im Serum, Plasma, Blut) bestimmen? (eine Antwort richtig)

a)	Natrium	d)	Magnesium
b)	Kalium	e)	pH
c)	Ferritin		

6) Eine 80-jährige Patientin, die seit Jahren täglich 1.000 I.E. Vitamin D, 1 g Calcium, 1-3 * 500 mg Paracetamol, 20 mg Pantoprazol und 450 mg Baldrian-Extrakt einnimmt, hat eine Eisenmangelanämie. Welches Arzneimittel kann ursächlich beteiligt sein? (eine Antwort richtig)

a)	Vitamin D	d)	Pantoprazol
b)	Calciumcarbonat	e)	Baldrian
c)	Paracetamol		