

Zur **Thromboseprophylaxe** eignen sich z. B. perioperativ die niedermolekularen Heparine (CAVE: insbesondere bei Älteren an eine ggf. nötige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz denken).

Zur medikamentösen **Therapie** der Thromboembolie werden Heparin oder niedermolekulare Heparine in höheren Dosierungen gewichts- und nierenadaptiert eingesetzt. Außerdem können Fondaparinux und die NOAKs (CAVE: unterschiedliche Dosierungsschemata und Zulassungsstatus beachten) eingesetzt werden.

## 4.2 Zentrales Nervensystem

### 4.2.1 Demenz

■ **DEFINITION** Demenzerkrankungen sind gemäß Leitlinie definiert durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Bei den zumeist progressiven Verläufen kommt es u. a. zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiografischen Identität und Veränderung von Persönlichkeitsmerkmalen. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Hilflosigkeit und Abhängigkeit von der Umwelt charakterisiert [6].

Haupttrisikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist das Alter. In Deutschland leben aktuell etwa 1,2 Millionen Menschen mit Demenz, jährlich sind ca. 244 000 Neuerkrankungen zu verzeichnen [6]. Frauen haben ein etwas höheres Risiko, eine Demenz zu entwickeln. Dabei ist die Alzheimer-Erkrankung mit ca. 60 % die häufigste Form der Demenz, gefolgt von der vaskulären Demenz, der ca. 20 % der Demenzerkrankten zuzuordnen sind. Es kann auch eine Mischform auftreten.

Alle neurodegenerativen Demenzerkrankungen sind progressive Erkrankungen mit Verläufen über mehrere Jahre, wobei die Erkrankungsdauer bei den verschiedenen Grunderkrankungen und bei unterschiedlichen Personen stark variieren kann. Die frontotemporale Demenz beginnt meist deutlich früher als die anderen genannten Erkrankungen (meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr), wobei es jedoch auch früh beginnende Formen der Alzheimer-Erkrankung gibt.

#### Therapie der Demenz

Für keine der degenerativen Demenzerkrankungen steht bisher eine Therapie zur Verhinderung der Progression bzw. zur Heilung zur Verfügung. Die bislang verfügbaren Arzneimittel können nur an den Symptomen ansetzen, nicht jedoch die Erkrankung heilen oder ihr Voranschreiten stoppen. So haben alle Patienten mit einer degenerativen Demenzerkrankung eine Prognose, die mit weitreichender Pflegebedürftigkeit und einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht.

Bei der vaskulären Demenz sind auch stufenförmige Verläufe mit langen Phasen ohne Progredienz und Phasen leichter Besserung möglich.

Die sekundären Demenzen sind teilweise behandelbar. Hier besteht die kausale Therapie in der Behandlung der Grunderkrankung. Es ist möglich, dass sich kognitive Defizite unter einer erfolgreichen Therapie zurückbilden.

### Übersicht über verschiedene Demenzformen

#### Primäre Demenzen

- neurodegenerative Erkrankungen: Alzheimer-Krankheit, Frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz, Parkinson Demenz,
- vaskuläre (gefäßbedingte) Erkrankungen,
- Demenz nach Schlaganfall.

#### Sekundäre Demenzen

- toxische und metabolische Enzephalopathien wie z.B. chronische Intoxikationen oder Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel,
- andere behandelbare Ursachen wie z. B. intrazerebrale Raumforderungen, chronisch-subdurales Hämatom oder Normdruckhydrozephalus.

Die Therapie der Demenz sollte neben der **medikamentösen** Therapie unbedingt auch eine **soziale** und eine **psychotherapeutische Intervention** miteinbeziehen (siehe auch ►Kap. 2.1).

Bedingt dadurch, dass Demenz meist erst im höheren Lebensalter auftritt, wurden im Unterschied zu anderen Arzneimitteln Antidementiva besonders an älteren Menschen untersucht. Allerdings wurde auch in diese Studien aufgrund zahlreicher Ausschlusskriterien nur ein kleiner Teil aller Demenzpatienten aufgenommen. Eine zugelassene pharmakologische Therapie gibt es bislang nur für die Alzheimer-Krankheit und die Parkinson Demenz [2].

Die **Alzheimer-Krankheit** lässt sich in drei Schweregrade einteilen: leicht, mittelschwer und schwer.

Bei leichter kognitiver Störung oder präventiv gibt es keine guten pharmakologischen Möglichkeiten. Als prophylaktische Maßnahmen sind daher körperliche und geistige Aktivität, ein reges Sozialleben und die konsequente Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen zu nennen. Häufig wird Paartanz als eine gute präventive Maßnahme genannt, da hier körperliche Aktivität, Kognition und soziale Interaktion angesprochen werden.

Bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit stehen die Acetylcholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) zur Behandlung zur Verfügung. Beim mittelschweren bis schweren Grad der Erkrankung ist der NMDA-Rezeptorantagonist (glutamaterge Neurotransmission) Memantin zugelassen.

Zur Behandlung der **Demenz bei Morbus Parkinson** ist Rivastigmin zugelassen.

Leider werden diese wirksamen Arzneimittel bislang zu selten eingesetzt. Stattdessen werden zur Prophylaxe und Therapie häufig Stoffe verwendet, die keinen nachgewiesenen Effekt haben, wie z. B. Ginkgo biloba, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Statine und Vitaminpräparate. Dies gilt es kritisch zu überdenken. Wichtig ist, Arzneimittel mit ZNS-depressiver oder anticholinergischer Wirkung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz möglichst abzusetzen bzw. durch andere Präparate zu ersetzen.

Begleitsymptome der Demenz wie Verhaltensauffälligkeiten oder Depressionen können mit Neuroleptika und Antidepressiva behandelt werden, wobei auch hier das anticholinerge Nebenwirkungsprofil beachtet werden sollte.

### Exkurs: Anticholinergika

Acetylcholin ist ein bedeutsamer Neurotransmitter im zentralen und im peripheren Nervensystem. Er ist der Botenstoff des Parasympathikus und vermittelt die Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte. Acetylcholin ist für die Fähigkeiten des Lernens, des Erinnerns, der Aufmerksamkeit und der Vigilanz essenziell. Eine Hypothese der Alzheimer-Krankheit nimmt an, dass die Erkrankung zu einem cholinergen Defizit im Gehirn führt.

Anticholinergika werden z. B. bei Harninkontinenz (Urospasmolytika), Morbus Parkinson und Unruhe (Sedativa) eingesetzt. Des Weiteren gibt es zahlreiche Arzneimittel mit anticholinergen Nebenwirkungen wie beispielsweise trizyklische Antidepressiva. Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel ist unbestritten, jedoch weisen Studien darauf hin, dass der Einsatz von Anticholinergika das Risiko erhöht, an Demenz zu erkranken. Früher ging man davon aus, dass Anticholinergika-induzierte Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten vorübergehend sind und nach dem Absetzen wieder verschwinden. Nun weisen die Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung darauf hin, dass Anticholinergika auch langfristig das Risiko erhöhen, eine Demenz zu entwickeln [7,8]. Die verschreibenden Ärzte sollten sich deswegen einer potenziellen Verknüpfung von anticholinergischer Medikation und Demenzrisiko bewusst sein. Bei älteren Patienten sollte vor allem die Anwendung über einen längeren Zeitraum kritisch betrachtet und, wenn möglich, Alternativen eingesetzt werden. Nicht unterschätzt werden darf, dass häufig auch Arzneistoffe wie Antihistaminika, Spasmolytika und Schlafmittel, die im Rahmen der Selbstmedikation von den Patienten angewendet werden, ebenfalls starke anticholinerge Wirkungen haben können.

Typische anticholinerge Nebenwirkungen sind unter anderem

- Mundtrockenheit, die bis hin zum Appetitverlust führen kann, da das Essen unangenehm ist,
- Sehstörungen, die die Sturzgefahr erhöhen können,
- Obstipation,
- Harnverhalt und somit ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen und
- trockene Haut.

Mit verschiedenen Risikoskalen lässt sich die sogenannte „anticholinerge Last“ eines Patienten bestimmen. Basis dieser Skalen sind Daten der anticholinergen Aktivität und Expertenkonsensus. Dabei werden den Arzneimitteln meist Werte von 0 bis 3 zugeordnet, wobei 3 für eine starke, 0 für keine anticholinerge Wirkung steht. Teilweise unterscheiden sich die einzelnen Risikoskalen stark. Zu den bekanntesten Skalen gehören der Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale [9], der Anticholinergic Drug Scale (ADS) [10] und der Anticholinergic Risk Scale (ARS) [11]. Der Drug Burden Index (DBI) [12] ist keine Liste, sondern eine Formel. Diese besitzt den Vorteil, dass die gegebene Dosis mit einberechnet wird. Allerdings wird die Bestimmung so auch deutlich arbeitsintensiver und es müssen mehr Daten bekannt sein.



1. Gibt es eine Indikation für das Arzneimittel?
2. Ist das Arzneimittel wirksam für die verordnete Indikation?
3. Stimmt die Dosierung?
4. Sind die Einnahmевorschriften korrekt?  
(Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, Einnahmezeit, Relation zu den Mahlzeiten)
5. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Arzneimitteln?
6. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten/Zuständen?
7. Sind die Anwendungsvorschriften für den Patienten praktikabel?
8. Wurden unnötige Doppelverordnungen vermieden?
9. Ist die Dauer der medikamentösen Therapie (seit wann verordnet) adäquat?
10. Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?

Der Bewertung der Medikation sollte stets eine vollständige Arzneimittelanamnese vorausgehen. De Winter et al. konnten in einer großen prospektiven Studie zeigen, dass die Arzneimittelanamnese in der Notaufnahme häufig unvollständig ist [9]. Ein strukturiertes und standardisiertes Vorgehen im Sinne der „Medication Reconciliation“ wäre hilfreich, um die Güte der Arzneimittelanamnese zu verbessern. „Medication Reconciliation“ bezeichnet die systematische Kontrolle der Arzneimittelverordnung, bei der die bestehende Medikation des Patienten mit der im Rahmen der Behandlung verordneten Medikation abgeglichen und Abweichungen in Rücksprache mit dem Verordnenden geklärt werden.

## 6.2 Potenziell inadäquate Medikation (PIM)

■ **DEFINITION** Als potenziell inadäquate Medikation (PIM) für Ältere gelten Arzneimittel, bei deren Anwendung ein hohes Risiko für UAW besteht und für die es gleichzeitig eine sicherere Alternative gibt. Auch Arzneimittel mit einem (altersabhängigen) schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis, unsicheren therapeutischen Effekten bzw. einem Überwiegen der UAW gegenüber dem klinischen Benefit gelten als PIM. Außerdem können Arzneimittel bei bestimmten Erkrankungen sowie in bestimmten Dosierungen im Alter potenziell inadäquat sein [10–12].

Auch der Ausdruck **Potenziell inadäquate Verordnung/Verschreibung (PIP für engl.: potentially inappropriate prescribing)** ist gebräuchlich, wobei dieser insbesondere auch die Qualität der Verordnung umfasst und Überverordnung von nicht oder nicht mehr notwendigen Arzneimitteln, Unterverordnung (fehlende Verordnung von Arzneimitteln, wenn keine Kontraindikation vorliegt) und Fehlverordnung (z. B. inadäquates Arzneimittel, inadäquate Dosierung oder Behandlungsdauer sowie die Verordnung von Arzneimitteln mit wesentlichen Interaktionen) mit einschließt.

Der Terminus „potenziell“ wird gebraucht, da es bedingt durch den bereits erwähnten häufigen Ausschluss von älteren Patienten aus Studien nur wenig Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien für die Einstufung der Arzneimittel als inadäquate Medikation gibt. So werden PIM häufig aufgrund epidemiologischer Studien, pharmakologi-

■ **Tab. 6.1** Übersicht einer Auswahl internationaler Listen potenziell inadäquater Medikation

Autor   Listenname	Land	Jahr
Beers et al. [13,14]	USA	1991, 1997 reevaluiert
McLeod et al. [15]	Kanada	1997
Fick et al. [16]	USA	2003 (1. Update Beers–Liste)
Laroche et al. [17]	Frankreich	2007
Gallagher, O’Mahony   STOPP [18]	Irland	2008
Rognstad et al. [19]	Norwegen	2009
Wehling et al.   FORTA [20,21]	Deutschland	2010 (2008 vorgeschlagen)
Holt et al.   Priscus–Liste [11]	Deutschland	2010
Mann et al.   Österreichische PIM–Liste [22]	Österreich	2012
American Geriatrics Society [23]	USA	2012 (2. Update Beers–Liste)
O’Mahony et al.   STOPP [24]	Irland	2014 (Version 2)
American Geriatrics Society [25]	USA	2015 (3. Update Beers–Liste)
Wehling et al.   FORTA [26,27]	Deutschland	2012, 2015 (mehrere Updates)
Renom–Guiteras et al.   EU(7)–PIM–Liste [28]	Sieben euro–päische Länder	2015
Prax et al.   Deutsche Übersetzung der Beers–Kriterien [29]	Deutschland	2016

scher Überlegungen sowie klinischer Erfahrung eingestuft. Zudem können PIM bei bestimmten Patienten und in bestimmten Situationen auch adäquat sein.

1991 erstellte der amerikanische Geriater Mark Beers die viel zitierte Beers–Liste, eine Negativliste, mithilfe derer Arzneimittel identifiziert werden können, welche im Alter nicht angewendet werden sollten [13]. In den folgenden Jahren wurden auch in weiteren Ländern wie Kanada, Frankreich und Norwegen Bemühungen unternommen, innerhalb der dort verfügbaren Arzneistoffe potenziell inadäquate zu identifizieren. ■ Tab. 6.1 gibt eine Übersicht über internationale Listen potenziell inadäquater Medikation.

Die internationalen Medikationsempfehlungen für multimorbide, ältere Patienten sind, bedingt durch unterschiedliche Marktgegebenheiten und Verordnungspraktiken, lediglich begrenzt auf Deutschland übertragbar. Mit

- der Deutschen Übersetzung der Beers–Kriterien,
- den START–STOPP–Kriterien,
- der FORTA–Einteilung,
- der Priscus–Liste und
- der EU(7)–PIM–Liste



○ **Abb. 7.2** Mögliche Ergebnisse des Plausibilitätschecks (3)

### Ergebnisse in Bezug auf PIM

Auf der **Priscus-Liste** ist Oxybutynin (unretardiert) zu finden. Lorazepam wäre erst in einer Dosierung > 2 mg/d ein PIM gemäß Priscus-Liste. Von FORTA wird Oxybutynin (unretardiert) mit D bewertet. Benzodiazepine, zu denen Lorazepam zählt, werden ebenfalls mit D bewertet.

### Ergebnisse in Bezug auf anticholinerge (Neben-)Wirkungen

In **Tab. 7.8** sind die Bewertungen der anticholinergen Last gemäß ARS und ACB dargestellt. Frau Wagner hat folglich gemäß ARS eine anticholinerge Last von drei Punkten und gemäß ACB eine von vier Punkten. Ein Punktwert von < 3 wäre erstrebenswert. Ein Punktwert  $\geq 3$  kann klinisch relevante Folgen haben.

### Zusammenfassung

In **Tab. 7.9** sind die Ergebnisse der Medikationsanalyse für Frau Wagner zusammenfassend dargestellt. Im Gespräch mit dem Arzt könnten folglich die Indikationen für Clopidogrel, L-Thyroxin, Pantoprazol und Lorazepam hinterfragt und mögliche Anpassungen (siehe **Tab. 7.9**) vorgeschlagen werden. Des Weiteren könnte hinterfragt werden, warum Frau Wagner keinen Betablocker bekommt. Möglicherweise liegt eine Unverträglichkeit vor? Für L-Thyroxin und Simvastatin könnten die Einnahmezeiten hinterfragt werden. Insbesondere ist es sicherlich sinnvoll, die Gabe von unretardiertem Oxybutynin zu hinterfragen. Möglicherweise findet sich eine bessere Alternative (siehe **Tab. 7.9**) und Frau Wagner profitiert auch, was ihren kognitiven Status betrifft, von einer Umstellung. Bezüg-

▣ **Tab. 7.8** Bewertung der anticholinergen Last; ARS = Anticholinergic Risk Scale, ACB = Anticholinergic Cognitive Burden

Arzneistoff	ARS	ACB
ASS 100 mg	Nicht bewertet	0
Clopidogrel 75 mg	Nicht bewertet	0
Furosemid 20 mg	Nicht bewertet	Nicht bewertet
Enalapril 20 mg	Nicht bewertet	0
L-Thyroxin 50 µg	Nicht bewertet	Nicht bewertet
Pantoprazol 40 mg	Nicht bewertet	0
Oxybutynin 5 mg	3	3
Simvastatin 40 mg	Nicht bewertet	0
Lorazepam 1 mg	Nicht bewertet	1

lich der Harninkontinenz sollte auch überdacht werden, ob die diuretische Therapie optimierbar ist.

Für eine weitere Bewertung der Medikation und möglicherweise nötige Dosisanpassungen wären beispielsweise Kenntnisse über die aktuelle Nierenfunktion (GFR) wichtig.

#### **Exkurs: Kommunikation mit Ärzten**

Bei der Kommunikation von Ergebnissen einer Medikationsanalyse an die Ärzte ist es wichtig zu beachten, dass Ärzte einen anderen Informationsstand zum Patienten haben. Auch diese Tatsache kann die Ursache für das Ablehnen eines Vorschlages sein. So ist es denkbar, dass ein Arzt Simvastatin einem Patienten bewusst morgens verordnet hat, weil dieser Patient alle seine Medikamente einmal täglich morgens einnimmt und dem Arzt berichtet hat, dass er die abendliche Einnahme häufig vergessen würde. In so einem Fall ist Simvastatin auch morgens eingenommen sicherlich wirksamer als gar nicht eingenommen. Möglicherweise konnte Simvastatin auch nicht auf das ebenso gut für die morgendliche Gabe geeignete Atorvastatin umgestellt werden, da Atorvastatin vom Patienten nicht gut vertragen wird. Das Beispiel zeigt, dass durchaus plausible Gründe vorliegen können, wenn ein Vorschlag nicht angenommen wird. Nicht immer ist ein Ablehnen gleichbedeutend mit Ignoranz.

Man sollte auch stets im Hinterkopf haben, dass Ärzte eine andere Sichtweise auf den Patienten haben, als Apotheker. So sind Ärzte auf medizinische Probleme fokussiert, Apotheker auf die Arzneimittel. Passend ist in diesem Zusammenhang die sogenannte *déformation professionnelle*. Dieser Ausdruck entstammt dem Französischen und bedeutet so viel wie „berufliche Entstellung“. Unterbewusst unterliegt man einer berufs- oder fachbedingten Perspektive – einer eingegengten Sichtweise, die teilweise auch zu Fehlurteilen führen kann.

■ **Tab. 12.2** Gebräuchliche Angaben zur Einnahme und ihre Bedeutung

Angabe	Bedeutung
Morgens nüchtern	30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück
Nüchtern	30 bis 60 Minuten vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit
Vor dem Essen	Mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit
Zum Essen	Während einer Mahlzeit oder unmittelbar danach
Nach dem Essen	Angaben variieren zwischen 30 Minuten und zwei Stunden nach einer Mahlzeit, in den meisten Packungsbeilagen werden genaue Zeitangaben gemacht (z. B. zwei Stunden nach dem Essen)
Unabhängig von der Mahlzeit	Vor dem Essen, zum Essen, nach dem Essen oder zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen den Mahlzeiten

## 12.2 Gabe von Arzneimitteln über eine Sonde

Können sich Patienten zeitweise oder dauerhaft nicht auf peroralem Weg ernähren, werden sie häufig über eine Sonde ernährt. Grund für eine nötige Ernährung über eine Sonde kann gerade bei älteren Patienten z. B. ein Schlaganfall sein. Eine enterale Ernährung ist, soweit möglich, einer parenteralen Ernährung vorzuziehen. Sollen auch Arzneimittel über eine Ernährungssonde gegeben werden, sind Kenntnisse über die Lage, den Durchmesser und das Material der Sonde sehr wichtig.

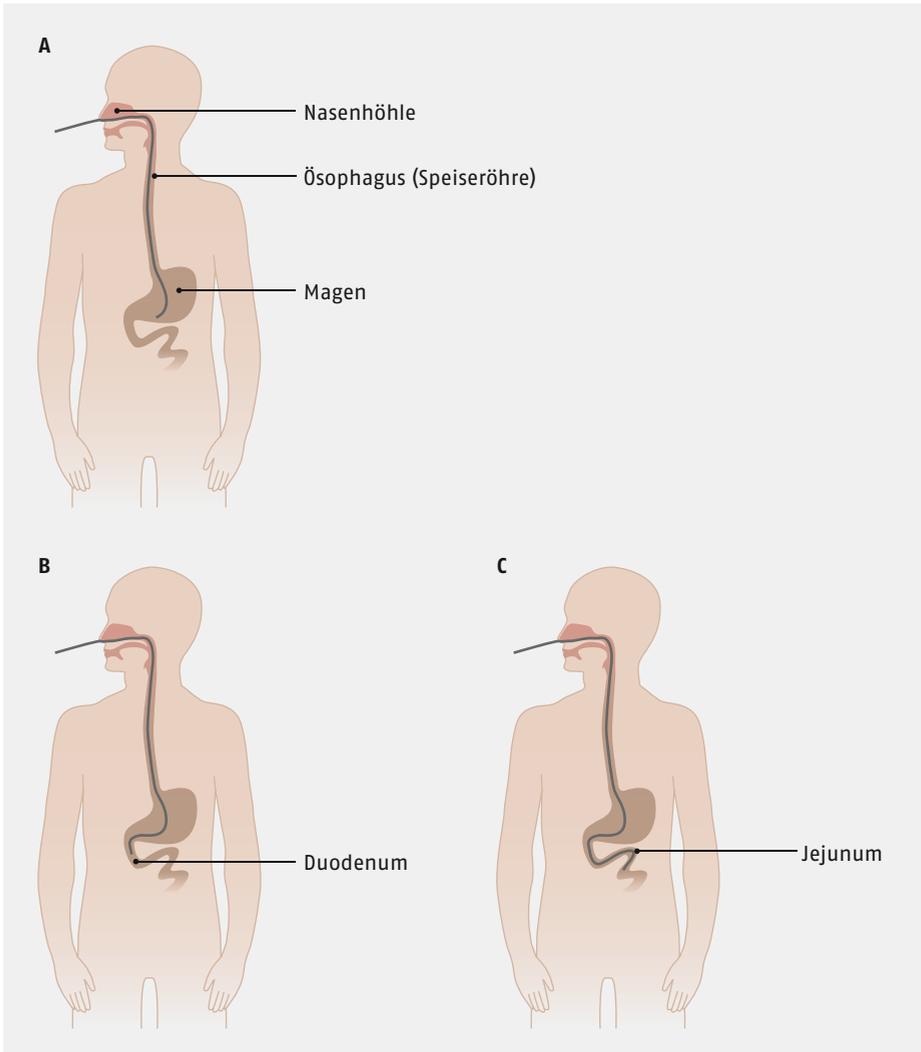
Bei der **Lage** unterscheidet man den Eintrittspunkt der Sonde sowie den Endpunkt. Es gibt

- nasale Sonden (● Abb. 12.2) zur kurzzeitigen Ernährung über Tage bis Wochen und
- perkutane Sonden, z. B.: PEG-Sonden (● Abb. 12.3), wenn eine längere Ernährung über Monate bis Jahre nötig ist.

Der Endpunkt der Sonde ist aufgrund unterschiedlicher pH-Verhältnisse an den unterschiedlichen Orten des Verdauungstrakts (im Magen pH 1–2, im Duodenum/Jejunum pH 8–9) entscheidend. Man unterscheidet gastrale, duodenale und jejunale Sonden [7].

■ **CAVE** Jejuna Sonden haben nur ein sehr geringes Lumen. Hier ist eine Arzneistoffapplikation besonders kritisch zu prüfen und oft nicht möglich.

PEG-Sonden haben in der Regel ein größeres **Lumen** als nasale Sonden und es kommt dadurch nicht so leicht zu einer Okklusion, d. h. zum Verstopfen der Sonde. Zudem werden die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums und des Ösophagus nicht gereizt. Letzteres ist bei nasalen Sonden teilweise problematisch. Allerdings sind nasale Sonden einfacher zu legen und kostengünstiger. PEG-Sonden sind kürzer als nasale Sonden und müssen in der Regel nicht gewechselt werden. Sie sind unauffälliger zu tragen und erlauben dem Patienten mehr Flexibilität.



● **Abb. 12.2** A Nasogastrale Sonde (endet im Magen), B nasoduodenale Sonde (endet im Duodenum), C nasojejunale Sonde (endet im Jejunum)

■ **MERKE** Der Außendurchmesser von Sonden wird in Charrière (CH) (engl. *French – Fr*) angegeben. Dabei ist  $1 \text{ CH} = \frac{1}{3} \text{ mm}$ . Zu beachten ist, dass der für die Arzneimittelapplikation entscheidende Innendurchmesser (Lumen) von Sonden immer etwas geringer ist als der Außendurchmesser. Abhängig vom Material der Sonde handelt es sich dabei um etwa 2–3 CH.

Es gibt Sonden aus Silikonkautschuk, Polyurethan (PUR) und selten Polyvinylchlorid (PVC). Das **Material** ist entscheidend, da es unter Umständen zu Wechselwirkungen mit