

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

Viel hilft viel?

CME-Fortbildung zur Arzneimitteltherapie im Alter

Aktualisierte Version 2018

Dr. med. Rainer Burkhardt
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg

Arzneimitteltherapie im Alter

Vielfach wird über die Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung Deutschlands und ihre Auswirkung auf den Arzneimittelverbrauch und die Arzneimittelkosten berichtet. Laut Arzneiverordnungsreport 2017¹ stieg seit 2004 in der Altersgruppe von 80–89 die zu Lasten der GKV verordnete Arzneimittelmenge kontinuierlich auf über 1700 DDD (definierte Tagesdosen) je Versicherten im Jahr 2016 (Grafik 1). Somit ist ein erheblicher Teil der älteren Arzneimittelpatienten von einer Multimedikation oder Polypharmazie betroffen. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) gaben ca. 50 % aller Personen von 70 bis 79 Jahren an, in den letzten 7 Tagen vor Befragung 5 und mehr Präparate eingenommen zu haben.²

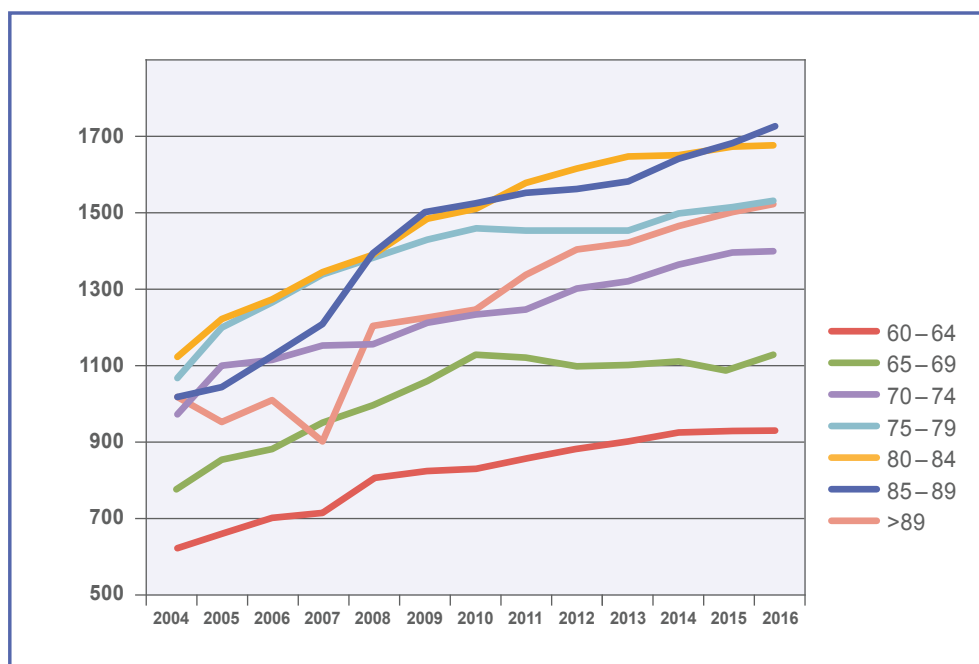
Der Arzneimittelverbrauch in den einzelnen Altersgruppen ab 60 hat in dem genannten Zwölfjahreszeitraum um 40–64 Prozent zugenommen. Viele Arzneimittel dienen der Behandlung von Krankheiten und Risiken, die mit dem Alter zunehmen.³ Die steigende Lebenserwartung spricht jedoch dafür, dass sich die gesundheitlichen Beeinträch-

tigungen und Risiken in ein noch höheres Lebensalter verschieben. Das spiegelt sich auch in einer verbesserten „funktionellen Gesundheit“ der über 65-jährigen 2010 im Vergleich zu 1997 wieder (funktionelle Einschränkungen insgesamt 4,3 % vs. 7,6 %; bei 85–89-jährigen 15 % vs. 23 %⁴). Es kann vermutet werden, dass für jede einzelne Diagnose heute mehr Medikamente verordnet werden als 10 Jahre zuvor, obwohl die Datenlage bezüglich ihres Nutzens für diese Altersgruppen tendenziell schwächer ist. Daher ist es wichtig, die Frage nach der Qualität und Sicherheit der Arzneimittelbehandlung älterer Patienten aufzuwerfen.

Dieser Artikel ist die aktualisierte Fassung einer 2010 im Niedersächsischen Ärzteblatt erschienenen CME-Fortbildung.⁵ Eine Auswahl aktueller empirischer Studien und Übersichten zu den Auswirkungen problematischer Arzneimitteltherapien bei der ambulanten Behandlung älterer Patienten wird referiert. Es werden Hinweise zu praktikablen Verbesserungsansätzen skizziert.

Grafik 1:

Verbrauch zu Lasten der GKV verordneter Arzneimittel in definierten Tagesdosen (DDD) nach Altersgruppen ab 60 Jahren je Versichter und Jahr. Grafik vom Autor unter Verwendung von Daten aus Arzneiverordnungsreport 2005 bis 2017¹ erstellt.



Alter und Multimorbidität

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind in höherem Alter häufiger als bei jüngeren Patienten, vor allem solche schwerwiegender Art, die zur Inanspruchnahme von Notfallambulanzen und zu stationären Behandlungen führen.⁶

Verschiedene Faktoren tragen zur Häufung Arzneimittel bedingter Probleme im Alter bei. Veränderungen in der Pharmakokinetik (vor allem reduzierte Ausscheidung durch die Niere) führen im Alter zu einer stärkeren Reaktion auf Arzneimittel.⁶ Für einige Wirkstoffgruppen, insbesondere zentralnervös wirkende Pharmaka und Herz-Kreislaufmittel, werden auch pharmakodynamische Veränderungen im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit der Zielorgane postuliert. Das altersbedingt veränderte Funktionsniveau und die reduzierten Funktionsreserven der Organsysteme bzw. des Organismus spielen dabei eine Rolle.⁷ Beispielsweise kann bei vorbestehenden Gleichgewichtsstörungen bereits eine niedrige Benzodiazepin-Dosis zu Stürzen beitragen. Unter antihypertensiver Therapie haben ältere Patienten häufiger orthostatische Probleme. Andererseits ist im Alter die Blutdrucksenkung durch Betablocker im Allgemeinen weniger effektiv.⁷

Bei Multimorbidität erscheint die parallele Behandlung mit einer größeren Anzahl von Medikamenten unvermeidbar. Diese Polypharmazie ist jedoch mit Risiken verbunden:

- Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Erkrankungen – (relative oder absolute) Kontraindikationen,
- Interaktionen zwischen Arzneimitteln,
- eine reduzierte Adhärenz (einfach zu viel zum Einnehmen – der Patient trifft mit oder ohne Absicht eine möglicherweise inadäquate Auswahl) und
- die Unterlassung sinnvoller Therapien (weil schon so viel genommen werden muss).

Eine Behandlung mit 5 und mehr Wirkstoffen in der Dauertherapie ist auch nach Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten mit einer erhöhten Mortalität, funktionellen Einschränkungen und Stürzen assoziiert.⁸ Interaktionen zwischen Arzneimitteln können zu einer Verstärkung von Wirkung und Nebenwirkungen führen, aber auch die Wirksamkeit reduzieren und somit zu einer unzureichenden Behandlung beitragen.

Helfen Leitlinien oder Listen?

Leitlinien werden überwiegend krankheitsspezifisch ausgearbeitet und berücksichtigen häufig nicht die Besonderheit älterer Patienten – meist wegen einer unzureichenden Datenlage. Es fehlen Daten, die eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die häufig aus kontrollierten Studien ausgeschlossenen älteren Patienten ermöglichen. Nach wie vor werden Patienten mit Multimorbidität selten in kontrollierte Studien einbezogen.⁹ Aufgrund von Altersgrenzen bei den Studieneinschlusskriterien liegt das Durchschnittsalter der Teilnehmer von KHK-Studien aus den Jahren 2006 bis 2015 mit 62,7 Jahren etwa 5 Jahre unter dem der durchschnittlichen KHK-

Patienten.¹⁰ Leitlinien geben das vorhandene Wissen zu Interaktionen zwischen Medikamenten und Komorbiditäten und zwischen den für verschiedene Erkrankungen zu verordnenden Medikamenten unzureichend wieder. Eine Aufarbeitung von 12 Leitlinien des britischen National Institute of Health and Care Excellence (NICE) zeigte bis zu 133 potentielle Wechselwirkungen der in einer Leitlinie empfohlenen Medikamente mit den für die übrigen 11 Erkrankungen empfohlenen Arzneimitteln. Auf wenige dieser Wechselwirkungen wurde in den Leitlinien aufmerksam gemacht.¹¹

Oftmals wird die auf die Situation in den USA zugeschnittene sogenannte Beers-Liste¹² als Mittel zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie im Alter genannt. Die ursprünglich in einem Konsensfindungsverfahren erstellte Liste wurde 2012 und 2015 auf der Grundlage einer systematischen Aufarbeitung der Evidenz aktualisiert. Sie führt Arzneimittel auf, die älteren Patienten generell nicht verordnet werden sollen, Mittel, die bei bestimmten vorliegenden Begleiterkrankungen vermieden werden sollen, sowie Mittel, die bei Älteren nur mit Vorsicht angewendet werden sollen.^{13,14} Seit 2015 sollen nach der Beers-Liste Opioide bei Patienten mit Stürzen in der Anamnese (Ausnahme: akute Schmerztherapie) vermieden werden. Auch von Kombinationen von Opioiden mit 2 weiteren zentralnervös wirksamen Medikamenten wird abgeraten.¹³

2010 wurde die speziell für Deutschland ausgearbeitete Liste potentiell inadäquater Medikamente (PIM), die PRISCUS-Liste, publiziert¹⁵ (vollständige Liste unter www.priscus.net). Die PRISCUS-Liste stuft 83 Wirkstoffe als ungeeignet für Patienten ab 65 Jahren ein. Die Auflistung ist nicht für eine schematische Umsetzung konzipiert. Für die genannten Mittel werden Hinweise zur Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben. Für den einzelnen Patienten müssen die Notwendigkeit der Verordnung und ggf. in Betracht kommende Alternativen (auch nicht medikamentöser Art) geprüft werden. Für den Fall, dass nach dieser Prüfung Verordnungen potentiell inadäquater Medikamente nicht zu umgehen sind, werden Hinweise zur Dosisanpassung und spezieller oder intensiverer Therapieüberwachung (Monitoring) gegeben.

Die Realität – ambulant

In einer Übersichtsarbeit wurde 2007 festgestellt, dass die Anwendung ungeeigneter Arzneimittel im Sinne der Beers-Kriterien mit häufigeren unerwünschten Wirkungen und höheren Kosten assoziiert ist.¹⁶ Eine höhere Mortalität ließ sich nur in Studien nachweisen, die die Neuverordnungen ungeeigneter Arzneimittel (anstelle der Punktprävalenz der inadäquaten Verordnungen) analysierten.¹⁷ Eine repräsentative Untersuchung 5077 notfallmäßiger Krankenhausaufnahmen in den USA 2007–2009 fand, dass 6,6 % im Zusammenhang mit Arzneimitteln standen, die nach den Beers Kriterien potentiell inadäquat waren.¹⁸ 2013–2014 standen nur 3,4 % der Vorstellungen wegen unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) in Notaufnahmen mit PIM der Beers-Liste in Zusammenhang.¹⁹ Die häufigste Ursache von schweren UAE und Arzneimittel bedingten Krankenhausaufnahmen war eine Überdosierung von Antikoagulantien, Insulin, Sulfonylharnstoffen und Opioiden.¹⁹

Nach Auswertungen von Verordnungen zu Lasten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung

aus 2007²⁰ und 2010²¹ erhielten 25 bzw. 22 % der Versicherten ab 65 Jahren mindestens ein potentiell inadäquates Medikament (PIM) aus der PRISCUS-Liste. Trizyklische Antidepressiva, Sedativa und Acetyldigoxin standen in beiden Auswertungen an der Spitze. Nach einer Analyse von Daten der AOK Baden-Württemberg werden 65-jährige und Ältere nach der Verordnung von PIM um fast 40 % häufiger stationär behandlungsbedürftig als nach der Verordnung der in der PRISCUS-Liste angegebenen Alternativen.²² Unter 752 konsekutiven nicht-traumatologischen Patienten der Notaufnahme des Klinikums Fürth (einschließlich ambulant versorgter Patienten) wurde bei 149 (20 %) mindestens eine UAW beobachtet. Von insgesamt 185 UAW traten 132 bei über 65-jährigen auf. 6,1 % waren durch Medikamente der PRISCUS-Liste verursacht.²³ Vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) wurden als klinisch manifeste Medikationsfehler eingestuft und von den bei indikationsgerechtem Einsatz auftretenden UAW getrennt erfasst. 30 % aller UAE waren vermeidbar.

Das erfasste Spektrum an unerwünschten Ereignissen und der verursachenden Arzneimittel unterscheidet sich in den zu dieser Fragestellung veröffentlichten Beobachtungsstudien erheblich. Das ist auf Unterschiede der untersuchten Studienpopulationen (z. B. Praxispatienten oder Krankenhausnotaufnahme) und Erfassungsmethoden (z. B. retrospektiv oder prospektiv) zurückzuführen.

Bei der Erfassung von Nebenwirkungen im ambulanten Bereich waren nach einer systematischen Übersicht überwiegend ältere Patienten (ab 65 Jahre) betroffen. Auslöser waren vor allem kardiovaskuläre und zentralnervös wirksame Medikamente.²⁴ Die am häufigsten auftretenden Ereignisse waren zentralnervöser Art (z. B. Schwindel, Schlafstörungen, Stimmungsveränderungen), gastrointestinal (z. B. Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit), renal (z. B. Elektrolytstörungen, Kreatininanstieg), bestanden in einer übermäßigen Antikoagulation oder zeigten sich als Hauterscheinungen. In einer umfangreichen Beobachtungsstudie aus den Jahren 1999 und 2000 wurden etwa 27 Prozent der bei über 64-jährigen ambulanten Patienten auftretenden UAE als vermeidbar eingestuft.²⁵ In einer ähnlich konzipierten bevölkerungsbezogenen Studie zu im Jahr 2008 aufgetretenen UAE in Schweden waren 39 % vermeidbar.²⁶ Schwerwiegende Nebenwirkungen waren in beiden Studien häufiger vermeidbar als geringfügigere.

... und stationär

Eine systematische Übersicht über stationäre Behandlungen ergab, dass ca. 12 Prozent der Aufnahmen älterer Patienten durch Arzneimittel bezogene Probleme (UAW, UAE, Non-Compliance und andere) verursacht waren.²⁷ Auslösend für stationäre Aufnahmen waren am häufigsten kardiovaskuläre Arzneimittel und Antidiabetika. Danach folgten Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer und zentralnervös wirksame Arzneimittel.²⁸ Vermeidbare Krankenhausaufnahmen waren zu 45 Prozent durch ein mangelhaftes Monitoring bedingt. An zweiter Stelle stand die Unterlassung einer Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen im

Zusammenhang mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Thrombozytenaggregationshemmern.^{14,29} Wesentliche Faktoren, die zu arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen beitragen, sind Multimorbidität, Polypharmazie, Verabreichungsfehler, fehlende Adhärenz und unzureichendes Monitoring.²²

Die Medikation bei Aufnahme über 74-jähriger Patienten auf die gastroenterologische oder kardiologische Station der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg zeigte 2007 eine Polypharmazie mit im Mittel 7,5 Medikamenten und deutlichen Mängeln in der Verordnungsqualität: 36 Prozent der Patienten erhielten verzichtbare Medikamente, 30 Prozent ungeeignete (modifizierte Beers-Liste), 7 Prozent Doppelverordnungen (zwei oder mehr Wirkstoffe der gleichen Klasse) und 23 Prozent Fehldosierungen.³⁰ 18 Prozent aller beobachteten Nebenwirkungen wurden auf Arzneimittelwechselwirkungen zurückgeführt.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit fokussiert sich auf schwerwiegende vermeidbare UAE oder schwerwiegende Medikationsfehler.³¹ Dabei sind die 10 am häufigsten als Auslöser tödlicher UAE genannten Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen: Methotrexat, Warfarin, Opioide, Digoxin, Theophyllin, andere Antikoagulantien, ASS, NSAR, Betablocker und Antibiotika. Die 20 am häufigsten als Auslöser von Krankenhausaufnahmen, Verlängerungen von Krankenhausaufenthalt, lebensbedrohlichen Ereignissen oder bleibenden Schäden genannten Arzneimittel sind: Methotrexat, Theophyllin, NSAR, Opioide, Digoxin, ASS, Diuretika, Antiepileptika, Betablocker, Warfarin, andere Antikoagulantien, Kalium sparende Diuretika, Antibiotika, Sulfonlharnstoffe, ACE-Hemmer, Glucocorticoide, Antipsychotika, Calciumantagonisten, Insulin und Antidepressiva. Eine besonders kritische Prüfung der Verordnung der 8 in beiden Listen auftauchenden Arzneimittel (Methotrexat, Warfarin, Opioide, Digoxin, Theophyllin, ASS, NSAR und Betablocker) bzw. ein strikteres Beachten des erforderlichen Monitorings könnte die genannten UAE nach Einschätzung der Autoren um 50 % reduzieren.

Wechselwirkungen

Rein rechnerisch steigt die Anzahl der möglichen Nebenwirkungen und noch stärker die Anzahl der möglichen Wechselwirkungen mit der Menge der eingenommenen Wirkstoffe. Arzneimittelwechselwirkungen (drug-drug-interactions) werden in pharmakokinetische und pharmakodynamische unterteilt. Sie werden häufig aufgrund zufälliger Beobachtungen erst nach Markteinführung der beteiligten Wirkstoffe bekannt.³² Mit einer erheblichen Dunkelziffer ist zu rechnen.³³

Es ist kaum möglich, die Fülle der bereits bekannten und beispielsweise in der Roten Liste® oder in einer Arzneimittelverordnungssoftware hinterlegten Wechselwirkungsangaben in den klinischen Entscheidungsprozess zu integrieren. Dazu ist eine Gewichtung erforderlich, die relevante Informationen in den Vordergrund stellt. Relevant sind Interaktionen, die nicht nur theoretisch möglich sind, sondern auch im klinischen Alltag beobachtet werden und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen. Die Software sollte Hinweise auf Lösungsmöglichkeiten geben. Diese können im Einzelfall darin bestehen, auf einen der Interaktionspartner zu verzichten, einen der Wirkstoffe durch einen weniger interaktionsanfälligen zu ersetzen, Dosierungen zu modifizieren oder das Monitoring zu intensivieren.³⁴ Neben der Beschränkung auf Warnungen vor relevanten Interaktionen kann die Nutzung einer derartigen Datenbank durch die Integration in ein elektronisches klinisches Entscheidungsunterstützungssystem gefördert werden, das beispielsweise auch auf Dosierungsfehler, erforderliche Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz und Parallelverordnungen aus der gleichen Wirkstoffgruppe aufmerksam macht.³⁵

Insgesamt überwiegen die pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen im Vergleich zu den pharmakokinetischen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen führen eher zu klinischen Auswirkungen, wenn sie Mittel mit geringer therapeutischer Breite betreffen.

Die häufigsten Interaktionen mit klinischer Auswirkung (Auslösung von UAE) entstehen durch die Kombinationen von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern mit Diuretika (Elektrolytstörungen), Schleifendiuretika mit NSAR (Nierenfunktionsverschlechterung), Psychopharmaka untereinander bzw. mit Opioiden oder Opiaten (Übersedierung und Stürze),³⁶ Digoxin mit anderen kardiovaskulären Arzneimitteln³⁷ (Herzrhythmusstörungen) sowie Thrombozytenaggregationshemmern untereinander oder mit Antikoagulantien³⁸ (Blutungen). Eine pharmakokinetische Wechselwirkung wird (im italienischen Pharmakovigilanzsystem) am häufigsten in Form einer Hemmung des Simvastatin-Abbaus über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 durch Diltiazem (Myopathie und Leberschädigung) beobachtet.³⁸ Das Absetzen oder die Dosisreduktion eines Kombinationspartners führte in einer Studie bei etwa 30 Prozent der Patienten zu einer Besserung der Nierenfunktion bzw. der Vigilanz und Gangsicherheit.³⁶

Kognitive Einschränkungen und Sturzrisiko

Bei der Frage, ob Medikamente zu funktionellen Verschlechterungen bei älteren Patienten beitragen, geht es sowohl um physische Funktionen, die für eine selbständige Lebensführung von Bedeutung sind, als auch um die kognitive Leistungsfähigkeit. Derartige Auswirkungen sind schwer von zugrundeliegenden Krankheitsprozessen abzugrenzen und werden daher häufig nicht als Arzneimittel bedingt wahrgenommen. In einer prospektiven amerikanischen Studie mit 3075 zu Hause lebenden 70 bis 79 Jahre alten Personen wurde versucht, die Auswirkungen zentralnervös wirksamer Medikamente (Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepin- und Opiatrezeptoragonisten) auf die Mobilität von den Folgen der bestehenden und gegebenenfalls zunehmenden Morbidität abzugrenzen. Bei 49 Prozent der Probanden kam es im Verlauf von 4 bis 5 Jahren zu einer anhaltenden Mobilitätseinschränkung. In der multivariaten Analyse war dieses Risiko für die Anwender zentralnervös wirksamer Medikamente um 28 Prozent erhöht.³⁹ In einer Übersicht zeigt sich, dass vor allem Benzodiazepine und Anticholinergika mit einer Verschlechterung des funktionellen Status assoziiert sind.⁴⁰ Nach einer britischen Fall-Kontrollstudie aus 309 Praxen waren Benzodiazepine,

Z-Wirkstoffe und Melatonin etwa gleichermaßen mit Frakturen assoziiert.⁴¹ Die Sturzneigung war in der Health, Aging and Body Composition Studie besonders bei höheren Dosierungen und bei kombinierter Einnahme verschiedener zentralnervös aktiver Wirkstoffe hoch.⁴²

In einer Metaanalyse zu den Ursachen für Stürze bei zu Hause lebenden älteren Personen wurden Risikofaktoren berücksichtigt, für die mindestens 5 Studien verfügbar waren.⁴³ Bezüglich der Medikamente zeigte sich eine Assoziation des Sturzrisikos mit der Einnahme von Sedativa, Antihypertensiva und Antiepileptika, aber auch mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente. Für jedes zusätzliche Medikament nahm das Sturzrisiko um 4 bis 6 Prozent zu.⁴³ Eine neuere Metaanalyse zu Arzneimittel assoziierten Sturzrisiken bei über 60-jährigen bestätigt den Befund für Sedativa und die Polypharmazie, nicht jedoch für die Antihypertensiva.⁴⁴ Die 2-Jahres-Prävalenz von Sturzereignissen bei über 65-jährigen nahm in den USA von 1998 bis 2010 stärker zu, als durch die demographischen Veränderungen zu erwarten war.⁴⁴ Medikamente tragen vermutlich zu diesem Trend bei.

Delirien

Ein weiteres, häufiger bei älteren Patienten auftretendes Problem sind akute Verwirrheitszustände (Delirien), an deren Auslösung Arzneimittel beteiligt sein können.^{46,47} Eine Auswertung von verschlüsselten Krankenhausdiagnosen einer repräsentativen Stichprobe der Jahre 1998 bis 2005 in den USA fand über 1 Million Fälle mit einer Kodierung für Delir (ohne Alkoholvergiftung, psychiatrische und pädiatrische Fälle). Dabei ergab sich ein kontinuierlicher Anstieg der Fälle, die als arzneimittelinduziert klassifiziert worden waren, während die mit Demenz assoziierten Fälle und die weder mit Arzneimitteln

noch mit Demenz assoziierten Fälle rückläufig waren.⁴⁸ Die Patienten mit Arzneimittel induziertem Delir aus einer eingehender analysierten Subgruppe waren im Median 78 Jahre alt. Die am häufigsten assoziierten Arzneimittel waren Opiode, Benzodiazepine, andere Sedativa und Psychopharmaka, nicht näher bezeichnete Analgetika und Kortikosteroide.⁴⁸ Eine Metaanalyse bestätigte die Polypharmazie sowie die Vorbehandlung mit Benzodiazepinen oder Neuroleptika als Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs während stationärer Behandlungen.⁴⁹

Die Indikation für die Verordnung von Psychopharmaka für ältere Patienten ist unter dem Gesichtspunkt des Delir-Risikos besonders kritisch zu stellen. Das gilt insbesondere für Benzodiazepine, andere Sedativa und Neuroleptika. Weitgehende Zurückhaltung ist bei älteren Patienten bezüglich der Kombination mehrerer Psychopharmaka und von Psychopharmaka mit anderen anticholinerg wirkenden Arzneimitteln geboten.⁵⁰ In der Tabelle sind die Medikamente genannt, deren Verordnung wegen ihrer zentralnervös anticholinergen Wirkung laut PRISCUS-Liste vermieden werden sollte.¹² Auch die Antihypertensiva Clonidin und Reserpin sollten wegen möglicher Verschlechterung der kognitiven Funktion vermieden werden.

Die Bilanz von Nutzen und Risiken der Sedativa (Benzodiazepine und die Z-Wirkstoffe: Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon) zur Behandlung von Schlafstörungen bei sonst psychisch gesunden Personen ab 60 Jahren stellte sich in einer Metaanalyse negativ dar.⁵¹ Einer Schlafverlängerung von im Mittel 25 Minuten standen deutlich häufigere Tagesmüdigkeit, kognitive und psychomotorische Verschlechterungen gegenüber. Eine Metaanalyse der der FDA vorliegenden Daten aus Hersteller gesponserten

Studien zu den Z-Wirkstoffen zeigte eine im Mittel um 22 Minuten verkürzte Schlaflatenz.⁵² Unerwünschte Wirkungen waren unzureichend dokumentiert.

In aktuellen systematischen Übersichten werden Benzodiazepine für ältere Patienten zur Behandlung von Schlafstörungen nicht empfohlen und der Stellenwert der ebenfalls durch ein Abhängigkeitspotential belasteten Z-Wirkstoffe wird trotz fehlender direkter Vergleichsstudien wegen der größeren möglichen Schädigungen als nachrangig gegenüber nichtmedikamentösen und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen gesehen.^{53,54}

Ein europäisches Risikobewertungsverfahren resultierte in Empfehlungen zur Verminderung des Risikos einer beeinträchtigten Verkehrstüchtigkeit und geistigen Wachheit am Morgen nach der Anwendung von Zolpidem:⁵⁵ Reduktion der für Ältere empfohlenen Dosis auf 5 mg, keine Wiederholungsdosis in der gleichen Nacht, mindestens 8 Stunden nach Einnahme kein Auto fahren, keine Anwendung in Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, Alkohol oder illegalen Drogen.

Tabelle:

Medikamente, deren Verordnung wegen ihrer zentralnervös anticholinergen Wirkung laut PRISCUS-Liste vermieden werden sollte

Antihistaminika	Hydroxyzin, Clemastin, Dimetinden und Chlorphenamin
urologischen Spasmolytika	Oxybutinin, Tolterodin (nicht retardiert) und Solifenacin
trizyklischen Antidepressiva	Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Clomipramin und Trimipramin
Phenothiazin-Neuroleptika	Thioridazin, Fluphenazin, Levomepromazin und Perphenazin
Sedativa	Doxylamin und Diphenhydramin

Entzug im Alter?

Ein Entzug von Benzodiazepinen und verwandten Substanzen ist auch bei älteren Patienten möglich. Zur Indikation und zum Vorgehen wird auf eine aktuelle kanadische Leitlinie,⁵⁶ den „Leitfaden der Bundesärztekammer zum Umgang mit Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial“⁵⁷ und die Patienteninformation des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)⁵⁸ verwiesen. Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit gelingt ein vollständiger Benzodiazepin-Entzug selten, häufiger ist eine relevante Dosisreduktion möglich.⁵⁹ Ein Cochrane Review findet Belege für einen zumindest kurzfristigen Erfolg bei der Kombination einer kognitiven Verhaltenstherapie mit einer schrittweisen Dosisreduktion der Benzodiazepine.⁶⁰

Die Anwendung von Neuroleptika bei älteren Patienten wird kritisch beurteilt, seitdem zusätzlich zu den bekannten extrapyramidalen und kardialen Nebenwirkungen eine erhöhte Mortalität und ein gehäuftes Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen bei dementen Patienten berichtet wurde, zunächst unter den so genannten atypischen Neuroleptika, in der Folge unter allen Neuroleptika.⁶¹ Beispielsweise wurde die Indikation von Risperi-

don bei anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nichtpharmakologische Methoden nicht ansprechen mit Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung, auf eine Kurzzeitbehandlung von bis zu 6 Wochen eingeschränkt.⁶²

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft machte 2010 auf das gehäufte Auftreten von Pneumonien bei älteren Patienten unter Neuroleptika aufmerksam.⁶³ Nach einer aktuellen Metaanalyse von Beobachtungsstudien besteht dieses Risiko unabhängig vom Alter.⁶² Nach einem Cochrane Review können auch langfristig zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz verordnete Antipsychotika häufig ohne nachteilige Auswirkungen abgesetzt werden.⁶⁵

Polypharmazie

Vieles deutet darauf hin, dass die gleichzeitige Behandlung mit einer Vielzahl von Arzneistoffen bei älteren Personen zu besonderen Problemen führen kann und führt.^{66–68} Eine große Bedeutung hat dabei die Fragmentierung der Versorgung. Das Risiko von UAE erhöht sich je zusätzlich verordnendem Arzt unabhängig von der Anzahl der Medikamente um etwa 30 Prozent.⁶⁷

Obwohl es wichtig ist, Überflüssiges zu vermeiden, kann keine absolute Grenze festgelegt werden bezüglich der vertretbaren Anzahl parallel verordneter Wirkstoffe.⁷⁰ Eine bereits bestehende Multimedikation soll nicht dazu führen, dass zusätzlich erforderliche und sinnvolle Medikamente nicht verordnet werden, sofern sie mit den Therapien kompatibel sind, die mit gleicher Berechtigung fortgeführt werden sollen, und ein zusätzlich erforderliches Monitoring beachtet wird. Andererseits liegen häufig (65 %) gute Gründe dafür vor, in Anbetracht von Multimorbidität nicht jeder Leitlinienempfehlung zu folgen.⁷¹

Die im Rahmen des Monitoring am häufigsten erforderlichen Laborkontrollen umfassen die Blutgerinnung, die Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance), die Elektrolyte und den Blutzucker. Ebenso wichtig sind Kontrollen von EKG (QT-Verlängerung unter Neuroleptika, Bradycardie unter Cholinesterasehemmern etc.) und klinischen Befunden sowie die Erfassung des subjektiven Befindens der Patienten mit der Frage nach Funktionseinschränkungen (Zurechtkommen) und Veränderungen im sozialen Kontext. Die Möglichkeit eines ausreichenden Monitorings – und damit beispielsweise die Durchführbarkeit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern – hängt bei kognitiv beeinträchtigten Patienten auch von der Stabilität der sozialen Einbindung ab.

Gelegentlich kommt es zu Verordnungskaskaden,⁷² bei denen auf die unerwünschten Auswirkungen eines Arzneimittels mit der Verordnung eines weiteren Arzneimittels reagiert wird. Um diese zu vermeiden, sollte berücksichtigt werden, dass viele Beschwerden (auch unspezifische) ebenso Resultat von Nebenwirkungen und Interaktionen von Arzneimitteln wie des natürlichen Verlaufes der vorliegenden Grundkrankheiten sein können. Ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie kann ebenso auf einer Wirkungsabschwächung durch eine Interaktion beruhen wie auf dem Schweregrad der behandelten Erkrankung, der eine höhere Dosierung oder einen Kombinationspartner nahelegt.

Die Einnahmetreue (Adhärenz) 65-jähriger für ärztlich verordnete Arzneimittel wird auf unter 50 Prozent geschätzt.⁷³ Das trifft auch für chronisch kranke ältere Patienten zu.⁷⁴ Offensichtlich entscheiden Patienten zu einem erheblichen Anteil selbst, welche Medikamente sie einnehmen.⁷⁵ Die aufgrund des Selbstbestimmungsrechtes unumgängliche Einbeziehung der Patienten in den Entscheidungsprozess bei der Verordnung („shared decision making“) kann auch zu einer verbesserten Umsetzung der Therapien beitragen. Dabei wird empfohlen, die Grundeinstellungen der Patienten gegenüber Medikamenten zu berücksichtigen. Denn diese können aufgrund von Überzeugungen bezüglich des Nutzens und der Notwendigkeit von Arzneimitteln sowie von Bedenken bezüglich befürchteter Nebenwirkungen⁷⁶ eine unregelmäßige Adhärenz zur Folge haben und dadurch nicht nur den Therapieerfolg, sondern auch die Therapie-sicherheit gefährden. Schließlich sollte auch die zusätzliche Selbstmedikation angesprochen werden, damit ebenso wie bei den Bedarfsmedikamenten potentielle Interaktionspartner von Dauermedikamenten mit geringer therapeutischer Breite vermieden werden.

Medikation überprüfen und reduzieren

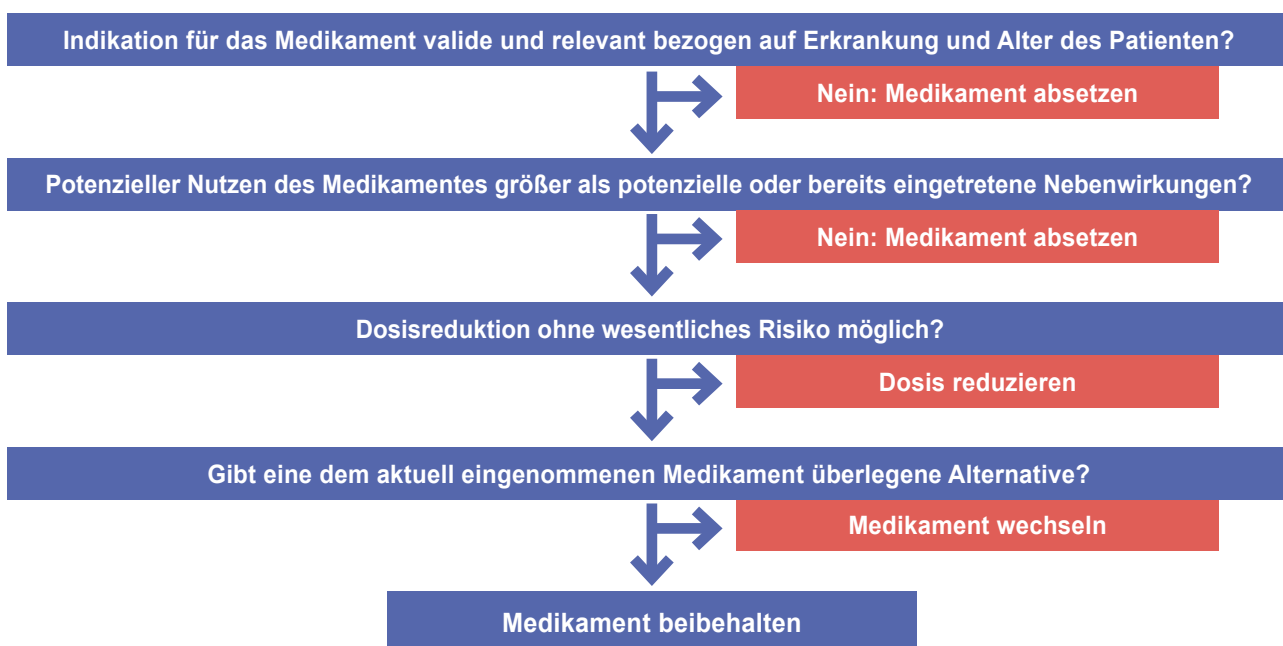
2010 wurde ein Algorithmus zur systematischen Überprüfung und Reduktion der Polypharmazie bei älteren Patienten veröffentlicht, der bei Patienten, die an eine interdisziplinäre geriatrische Ambulanz überwiesen wurden, zu einer fast 50-prozentigen dauerhaften Reduktion der Medikation (im Mittel 19 Monate Nachbeobachtung bei Weiterbehandlung durch den Hausarzt) und einer tendenziellen Verbesserung des Gesundheitszustandes führte.⁷⁷

In einer 2013 durchgeführten Pilotstudie wurden Schweizer Hausärzte für die Anwendung einer vereinfachten Fassung dieses Algorithmus (Grafik 2) geschult. Bei über 60-jährigen Patienten mit mindestens 5 Dauermedikamenten konnten 9% aller Medikamente im Einvernehmen mit den Patienten abgesetzt werden.⁷⁸ Eine konsekutive kontrollierte Wirksamkeitsstudie mit Cluster-Randomisierung (geschulte versus Kontrollpraxen) und klinischen Endpunkten ist abgeschlossen (ISCRTN16560559). Die Ergebnisse sind jedoch noch nicht publiziert.

Eine altersbezogene Einschätzung der Indikation und des Nutzens von Medikamenten für gängige Indikationsgebiete speist sich aus Daten speziell bei Älteren durchgeführter Studien, Subgruppenanalysen von Studien, in die Ältere einbezogen waren, und Extrapolationen von Daten, die für andere Altersgruppen vorliegen.⁶ Sofern eine Therapie nicht der Behandlung von Symptomen, sondern der Prävention zukünftiger Ereignisse dient, kommt die altersbezogene Beurteilung nicht ohne eine Einschätzung des biologischen Alters oder der ferneren Lebenserwartung aus. Nicht zuletzt sollten die Prioritäten und Präferenzen des Patienten eruiert und berücksichtigt werden.

Als mögliche Ursachen der Gefährdung älterer Patienten in der primärärztliche Behandlung werden neben unzureichender Übermittlung patientenbezogener Informationen zwischen den Beteiligten medikationsbezogene Probleme ausgemacht: fehlerhaft ausgestellte Verordnungen, die falsche Abgabe von

Grafik 2:
Algorithmus zur systematischen Überprüfung und Reduktion der Polypharmazie bei älteren Patienten, vereinfachte Fassung.⁷⁸



Medikamenten und Einnahmefehler.⁷⁹ Im Rahmen des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit wurde in Deutschland Oktober 2016 der Bundeseinheitliche Medikationsplan eingeführt, der den Zugang der behandelnden Ärzte zur Information über die Gesamtmedikation des einzelnen Patienten mit dessen Einverständnis verbessern kann (http://www.kbv.de/html/therapie_sicherheit.php).⁸⁰ Der bessere Überblick ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer rationalen Überprüfung der Medikation, die in vielen Fällen zu deutlicheren Reduktionen als in der erwähnten Pilotstudie⁷⁸ führen muss.^{81,82}

Eine aktuelle systematische Übersicht randomisierter Studien von Interventionen zur Reduktion von Polypharmazie im Zusammenhang mit der Behandlung chronischer Erkrankungen in der primärärztlichen Versorgung zeigt Möglichkeiten

einer Beendigung inadäquater Verordnungen durch Einbeziehung von Pharmazeuten und patientenspezifische Empfehlungen.⁵⁹ Insbesondere lassen sich Antihypertensiva, Diuretika, Nitrate und Sulfonylharnstoffe (bei Kombination mit Insulin) unter Beachtung von Verlaufskontrollen (z. B. Wiederverordnung der Diuretika bei manifester Herzinsuffizienz) häufig absetzen.⁵⁹ Psychotrope Medikamente und Protonenpumpenhemmer waren besonders schwer abzusetzen, obwohl es für Alzheimer-Patienten Hinweise gibt, dass durch Absetzen von Neuroleptika die Mortalität reduziert werden könnte. Insgesamt wird die Erwartung gedämpft, dass sich auf diesem Wege regelhaft Verbesserungen beim Sturzrisiko, kognitiven Einschränkungen, der Lebensqualität oder der Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen erreichen lassen.⁵⁹

Fazit

Für die Sicherheit der Arzneimitteltherapie im Alter und bei Multimorbidität ist kritisches und kompetentes Engagement des Hausarztes gefordert. Er sollte im Sinne einer gemeinsamen Schnittstelle für eine intensive Zusammenarbeit und Kommunikation mit den mitbehandelnden Krankenhaus- und Fachärzten Sorge tragen. Alle Beteiligten müssen die Bereitschaft haben, ihre jeweiligen Verordnungsvorschläge vor dem Hintergrund des Gesamtbildes, des Krankheitsverlaufes und den Präferenzen der individuellen Patienten zu relativieren. Datenverarbeitungstechnische Anwendungen zur Medikationssteuerung würden die Bewältigung dieser Aufgabe ganz entscheidend erleichtern.

Dr. med. Rainer Burkhardt
Oldenburg (Oldb)

Literaturangaben

- Schröder, M. & Telschow, C. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig und J. Klauber (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2017*, Heidelberg 783–792 (2017).
- Knopf, H. & Grams, D. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, 868–877 (2013).
- Violan, C. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE* 9, e102149 (2014).
- Trachte, F., Sperlich, S. & Geyer, S. Kompression oder Expansion der Morbidität? Entwicklung der Gesundheit in der älteren Bevölkerung. *Z Gerontol Geriat* 48, 255–262 (2015).
- Burkhardt, R. Viel hilft viel? CME-Fortbildung zum Thema: Geriatrische Arzneimitteltherapie - viele Verordnungen bedürfen der kritischen Überprüfung. *Nieders Aerztebl* (Heft 9), 38–43 (2010).
- Wehling, M. & Burkhardt, H. *Arzneitherapie für Ältere*. (Springer Berlin Heidelberg: 2013).
- Bowie, M. W. & Slatum, P. W. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 5, 263–303 (2007).
- Gnjidic, D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 65, 989–995 (2012).
- Vaure, C., Buffel du, Dechartres, A., Battin, C., Ravaud, P. & Boutron, I. Exclusion of patients with concomitant chronic conditions in ongoing randomised controlled trials targeting 10 common chronic conditions and registered at ClinicalTrials.gov: a systematic review of registration details. *BMJ Open* 6, e012265 (2016).
- Bourgeois, F. T., Orenstein, L., Ballakur, S., Mandl, K. D. & Ioannidis, J. P. A. Exclusion of elderly people from randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc* 65, 2354–2361 (2017).
- Dumbreck, S. et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 350, h949 (2015).
- Beers, M. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 151, 1825–1832 (1991).
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63, 2227–2246 (2015).
- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60, 616–631 (2012).
- Holt, S., Schmiedl, S. & Thürmann, P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543–551 (2010).
- Jano, E. & Aparasu, R. R. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 41, 438–448 (2007).
- Muhlack, D. C., Hoppe, L. K., Weberpals, J., Brenner, H. & Schöttker, B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc* 18, 211–220 (2017).
- Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N. & Richards, C. L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med* 365, 2002–2012 (2011).
- Shehab, N. et al. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014. *JAMA* 316, 2115–2125 (2016).
- Amann, U., Schmedt, N. & Garbe, E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 109, 69–75 (2012).
- Schubert, I., Küpper-Nybelen, J., Ihle, P. & Thürmann, P. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22, 719–727 (2013).
- Endres, H. G. et al. Association between potentially inappropriate medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLoS ONE* 11, 1–15 (2016).
- Dormann, H. et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 110, 213–219 (2013).
- Taché, S. V., Sönnichsen, A. & Ashcroft, D. M. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 45, 977–989 (2011).
- Gurwitz, J. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289, 1107–1116 (2003).
- Hakkarainen, K. M. et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events – a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol* 78, 170–183 (2014).
- AlHamid, A., Ghaleb, M., Aljadhey, H. & Aslanpour, Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 78, 202–217 (2014).
- Salvi, F. et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 35, 29–45 (2012).
- Budnitz, D. S., Shehab, N., Kegler, S. R. & Richards, C. L. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 147, 755–765 (2007).

30. Schuler, J. et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 120, 733–741 (2008).
31. Saedder, E., Brock, B., Nielsen, L., Bonnerup, D. & Lisby, M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 637–645 (2014).
32. Percha, B. & Altman, R. B. Informatics confronts drug–drug interactions. *Trends Pharmacol Sci* 34, 178–184 (2013).
33. Cami, A., Manzi, S., Arnold, A. & Reis, B. Y. Pharmacoin-teraction network models predict unknown drug–drug interactions. *PLoS ONE* 8, e61468 (2013).
34. Mallet, L., Spinewine, A. & Huang, A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 370, 185–191 (2007).
35. Zenziper, Y. et al. Implementation of a clinical decision support system for computerized drug prescription entries in a large tertiary care hospital. *Isr Med Ass J* 16, 289–294 (2014).
36. Tulner, L. et al. Drug–drug interactions in a geriatric out-patient cohort. *Drugs Aging* 25, 343–355 (2008).
37. Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B. & Kongkaew, C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23, 489–497 (2014).
38. Leone, R. et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug–drug interactions. *Drug Saf* 33, 667–675 (2010).
39. Boudreau, R. M. et al. Central nervous system medication use and incident mobility limitation in community elders: the health, aging, and body composition study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18, 916–922 (2009).
40. Peron, E. P., Gray, S. L. & Hanlon, J. T. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. *Am J Ger Pharmacother* 9, 378–391 (2011).
41. Frisher, M., Gibbons, N., Bashford, J., Chapman, S. & Weich, S. Melatonin, hypnotics and their association with fracture: a matched cohort study. *Age Ageing* 45, 801–806 (2016).
42. Hanlon, J. T. et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64A, 492–498 (2009).
43. Deandrea, S., Bravi, F., Foschi, R., La Vecchia, C. & Negri, E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol* 21, 658–668 (2010).
44. Park, H., Satoh, H., Miki, A., Urushihara, H. & Sawada, Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 71, 1429–1440 (2015).
45. Cigolle, C. et al. The epidemiologic data on falls, 1998–2010: More older americans report falling. *JAMA Intern Med* 175, 443–445 (2015).
46. Inouye, S. K. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 354, 1157–1165 (2006).
47. Inouye, S. K., Westendorp, R. G. & Saczynski, J. S. Delirium in elderly people. *Lancet* 383, 911–922 (2014).
48. Lin, R., Heacock, L. & Fogel, J. Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998–2005. *Drugs Aging* 27, 51–61 (2010).
49. Ahmed, S., Leurent, B. & Sampson, E. L. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 43, 326–333 (2014).
50. Burkhardt, R. Weniger ist mehr. CME-Fortbildung zur Behandlung mit Psychopharmaka im Alter. *Nieders Aerztebl (Heft 7)*, A17–A24 (2013).
51. Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A. & Busto, U. E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331, 1169–1173 (2005).
52. Huedo-Medina, T. B., Kirsch, I., Middlemass, J., Klonizakis, M. & Siriwardena, A. N. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 345, e8343 (2012).
53. Brasure, M. et al. Management of insomnia disorder. Agency for Healthcare Research and Quality Report No.: 15(16)-EHC027-EF. Comparative Effectiveness Reviews 159, (2015).
54. Schroeck, J. L. et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 38, 2340–2372 (2016).
55. Huber, M. & Sherwood, K. Zolpidem im Zusammenhang mit eingeschränkter Fahrtüchtigkeit, Verkehrsunfällen und Schlafwandeln – europäisches Risikobewertungsverfahren. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 5, 7–11 (2014).
56. Pottie, K. et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. *Can Fam Physician* 64, 339–351 (2018).
57. Bundesärztekammer. Leitfaden der Bundesärztekammer zum Umgang mit Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial. (2007).at <<http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/versorgung/suchtmedizin/medikamentenabhaengigkeit/leitfaden/>>
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Medikamenten-Anwendung: Was hilft beim Absetzen von Schlaf- und Beruhigungsmitteln? (2010). at <<http://www.gesundheitsinformation.de/was-hilft-beim-absetzen-von-schlaf-und-beruhigungsmitteln-2321.de.html?part=medzweimf-yq7d-ydhi>>
59. Dills, H., Shah, K., Messinger-Rapport, B., Bradford, K. & Syed, Q. Deprescribing Medications for Chronic Diseases Management in Primary Care Settings: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc* (2018).doi:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.06.021>

60. Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., Farrell, M. F. & Donnelly-Swift, E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochr Datab Syst Rev* 5, CD009652 (2015).
61. Sacchetti, E., Turrina, C. & Valsecchi, P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs. *Drug Saf* 33, 273–288 (2010).
62. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Risperidon-ratiopharm 0,5/1/2/3/4 mg Filmtabletten. Stand November 2017. (2017).
63. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Zusammenhang zwischen ambulant erworbener Pneumonie und der Einnahme von antipsychotischen Medikamenten bei älteren Patienten. *Deutsches Ärzteblatt* 107, A1371–A1372 (2010).
64. Nosè, M., Recla, E., Trifirò, G. & Barbui, C. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24, 812–820 (2015).
65. Declercq, T. et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochr Datab Syst Rev* 3, CD007726 (2013).
66. Maher, R. L., Hanlon, J. & Hajjar, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Exp Opin Drug Saf* 13, 57–65 (2014).
67. Rausch, C., Laflamme, L., Bültmann, U. & Möller, J. Number of medications and adverse drug events by unintentional poisoning among older adults in consideration of inappropriate drug use: a Swedish population-based matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol* 73, 743–749 (2017).
68. Salvi, F., Rossi, L., Lattanzio, F. & Cherubini, A. Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit? *Intern Emerg Med* 12, 213–220 (2017).
69. Green, J. L., Hawley, J. N. & Rask, K. J. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Ger Pharmacother* 5, 31–39 (2007).
70. Payne, R. A., Abel, G. A., Avery, A. J., Mercer, S. W. & Roland, M. O. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 77, 1073–1082 (2014).
71. Heuvel, P. M. L. van den, Los, M., Marum, R. J. van & Jansen, P. A. F. Polypharmacy and underprescribing in older adults: rational underprescribing by general practitioners. *J Am Geriatr Soc* 59, 1750–1752 (2011).
72. Thürmann, P. Treiben Sie den Teufel nicht mit dem Beelzebub aus! *MMW - Fortschritte der Medizin* 156, 56–63 (2014).
73. Naderi, S. H., Bestwick, J. P. & Wald, D. S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 125, 882 – 887.e1 (2012).
74. Doggrell, S. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions. *Drugs Aging* 27, 239–254 (2010).
75. Sidorkiewicz, S., Tran, V.-T., Cousyn, C., Perrodeau, E. & Ravaud, P. Discordance between drug adherence as reported by patients and drug importance as assessed by physicians. *Ann Fam Med* 14, 415–421 (2016).
76. Horne, R. et al. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS ONE* 8, e80633 (2013).
77. Garfinkel, D. & Mangin, D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 170, 1648–1654 (2010).
78. Neuner-Jehle, S., Krones, T. & Senn, O. Systematisches Weglassen verschriebener Medikamente ist bei polymorbiden Hausarztpatienten akzeptiert und machbar. *Praxis (Bern)* 103, 317–322 (2014).
79. Cooper, A. et al. Sources of unsafe primary care for older adults: a mixed-methods analysis of patient safety incident reports. *Age Ageing* 46, 833–839 (2017).
80. Schwenzer, S. Der bundeseinheitliche Medikationsplan. *Arzneiverordnung in der Praxis* 44, 11–18 (2017).
81. Carroll, C. & Hassanin, A. Polypharmacy in the elderly—when good drugs lead to bad outcomes: A teachable moment. *JAMA Intern Med* 177, 871 (2017).
82. Rose, A., Fischer, S. & Paasche-Orlow, M. Beyond medication reconciliation: The correct medication list. *JAMA* 317, 2057–2058 (2017).