



Vor Stürzen schützen

Sturzprophylaxe mithilfe der Scholz-Datenbank

Von Wolfgang U. Scholz und Stefanie Brune | **Für Menschen über 65 Jahre stellen Stürze einen erheblichen Risikofaktor für schwerwiegende Verletzungen und Krankenhauseinweisungen dar. Ein großer Teil der Sturzpatienten verstirbt innerhalb von einem Jahr. Multimorbidität und Polypharmazie erhöhen das Sturzrisiko erheblich, da die Anzahl und Schwere von Wechselwirkungen und sturzrelevanten Nebenwirkungen mit der Zahl der Medikamente stark ansteigt. Die sorgfältige Analyse der Medikation älterer Menschen durch die Apotheke kann einen wichtigen Beitrag zur Sturzprophylaxe und damit zur Reduktion von Krankenhauseinweisungen und Mortalität leisten. Dabei kann die Scholz-Datenbank helfen.**

Multimorbidität und Sturzrisiko

Die Problematik des Sturzrisikos wird als Schwerpunktthema ausführlich im Bericht „Gesundheit und Krankheit im Alter“ des Robert Koch-Instituts (RKI) dargestellt [1]. Etwa fünf Prozent aller stationären Krankenhauseinweisungen sind sturzbedingt [2]. Davon sind insbesondere ältere Patienten ab 65 Jahren betroffen. Aus dieser Altersgruppe stürzen in Deutschland jährlich mindestens 5 Millionen. Im Bezugsjahr 2006 mussten sich schätzungsweise über 350.000 einem Krankenhausaufenthalt unterziehen. Laut RKI führen ca. fünf Prozent der Stürze zu Frakturen [3]. Davon sind ca. ein bis zwei Prozent hüftnahe Oberschenkelhalsfrakturen. Bis zu 50 Prozent aller älteren

Foto: oneinchpunch - Fotolia.com

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Menschen, die wegen eines Sturzes stationär behandelt werden müssen, sterben innerhalb eines Jahres – von den Patienten mit einer hüftnahen Oberschenkelhalsfraktur etwa ein Drittel.

Hilfloses Stürzen mit konsekutiven schweren Knochenbrüchen hat neben der Osteoporose vor allem Multimorbidität und altersbedingte Funktions- und Mobilitätseinschränkungen als Ursache [4, 5]. Multimorbidität geht in der Regel mit Polypharmazie einher, sodass zusätzlich zu den alters- und krankheitsbedingten Risikofaktoren die Neben- und Wechselwirkungen der Arzneimittel zu überprüfen und zu kontrollieren sind. In Deutschland leben etwa zehn Millionen Patienten mit Polypharmazie, darunter sind die Hälfte ältere Patienten (eigene Schätzung auf Basis von [6, 7]). Gründe genug also, um die Sturzprophylaxe als festen Bestandteil der pharmazeutischen Beratung von Arzt und Patient zu etablieren.

Der Einfluss von Arzneimitteln auf das Sturzrisiko

Zur Erforschung des medikationsbedingten Sturzrisikos sind in den letzten 20 Jahren zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden. Dabei werden Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen, deren besondere Bedeutung als ursächlicher Risikofaktor von Stürzen gezeigt werden konnte, im Englischen auch als „FRIDs“ (fall risk-increasing drugs) bezeichnet (s. Tab. 1).

Bei älteren Patienten stellt die Polypharmazie einen eigenständigen Sturzrisikofaktor dar, wenn mindestens ein FRID

beteiligt ist [8, 9]. Eine japanische Studie ergab, dass bei Polypharmazie mit der zunehmenden Zahl von Arzneimitteln, für die ein Fahrverbot gilt, das Risiko von Stürzen mit Knochenbruch steigt [10]. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass bei schwachen Patienten mit 1,5 FRIDs und bei robusteren Patienten mit 2,5 FRIDs das Risiko wiederholter Stürze um ca. 70% erhöht war [11]. Auch in deutschen Krankenhäusern wurde bei geriatrischen Patienten beobachtet, dass die Verabreichung von Tranquilizern/Hypnotika oder aber die Polypharmazie mit fünf und mehr Arzneimitteln unabhängige Risikofaktoren sind [12].

Bei stationären Patienten in Japan wurde bei Beginn der Behandlung mit Antihypertensiva, Parkinsonmitteln, Tranquilizern und Hypnotika ein erhöhtes Sturzrisiko beobachtet, und zwar in absteigender Reihe der aufgeführten Wirkstoffgruppen [13]. Damit steht eine Untersuchung mit ambulanten geriatrischen Patienten in Übereinstimmung, bei denen das Sturzrisiko durch Absetzen von Antihypertensiva besonders ausgeprägt gesenkt wurde, aber weniger stark durch Absetzen von Psychotropika [14].

Eine 2015 veröffentlichte Auswertung von 19 Studien aus den Jahren 2008 bis 2013 zum Sturzrisiko kommt zu dem Ergebnis, dass die Daten hinsichtlich des Einflusses verschiedener Antihypertensiva widersprüchlich sind [40]. Zuvor hatte eine Metaanalyse von 94 Studien ergeben, dass vor allem psychotrope Arzneimittel (Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Antiepileptika) sowie einige Herz-Kreislauf-Mittel (Digoxin, Klasse-IA-Antiarrhythmika, →

Tab. 1: **Arzneimittel von besonderer Bedeutung für das Sturzrisiko** (fall risk-increasing drugs, FRIDs).

Organsystem	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Beispiele)	Odds Ratio	Literatur
Nervensystem: Psyche	Antidepressiva	Amitriptylin, Citalopram	1,46; 1,65	[15], [17], [18], [19], [20]
	Hypnotika/ Tranquilizer	Diazepam, Oxazepam, Zolpidem, Zopiclon	2,02; 2,12; 2,26; 2,44; 2,59; 3,35; 3,7	[12], [13], [15], [19], [21], [22], [23], [24]
	Neuroleptika	Haloperidol, Risperidon		[12], [15], [25]
Nervensystem: Motorik	Antiepileptika	Carbamazepin	1,51; 1,52	[15], [17], [20]
	Parkinsonmittel	Biperiden	4,18; 5,79	[13], [23]
Nervensystem: Schmerz/Empfinden	Narkoanalgetika	Morphin, Oxycodon	1,68; 3,08	[20], [21], [23]
	Antihistaminika	Clemastin		[21]
Nervensystem: diverse	Anticholinergika	Biperiden (Amitriptylin, Thioridazin)		[27]
Herz/Kreislauf	Antiarrhythmika	Flecainid		[15]
	Digitalisglykoside	Digoxin		[15]
	Antihypertensiva	Candesartan	2,39; 8,42	[13], [23]
	Calciumantagonisten	Amlodipin, Diltiazem	1,7; 2,45	[22], [24]
	Nitrate	ISMN, ISDN		[12]
	Diuretika	HCT, Torasemid	1,8; 2,39	[12], [15], [23], [24]
sonstige	Laxanzien	Bisacodyl	2,1	[19]
Polypharmazie per se	diverse	diverse	2,25	[8], [12]

Diuretika) einen negativen Effekt auf die Kontrolle des aufrechten Gangs haben [15]. Eine Untersuchung zeigt paradoxerweise, dass die Verschreibung von FRIDs bei Patienten mit Hüftknochenbruch nach diesem Ereignis weiter ansteigt [16], wahrscheinlich weil längerfristig eine intensivere Schmerz- und Psychopharmakotherapie erforderlich ist. Eine 2010 publizierte Übersicht über den „Einfluss von Arzneimitteln auf das Sturzrisiko älterer Patienten“ [26] schätzt das Sturzrisiko einzelner FRIDs-Gruppen niedriger oder anders ein als in Tabelle 1 dargestellt. Für Diuretika und Narkoanalgetika wird ein Zusammenhang überhaupt infrage gestellt, wohingegen nichtsteroidale Antiphlogistika zusätzlich als relevante Risikogruppe gelistet werden. Die Widersprüche lassen sich teilweise auflösen, wenn man neben den Wirkstoffgruppen auch die einzelnen Arzneimittel, die durch ihre Neben- und Wechselwirkungen mit einem Sturzrisiko verbunden sein können, detaillierter betrachtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenspiel mit anderen Sturz-Risikofaktoren

Die meisten Stürze von älteren Menschen resultieren aus dem Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren und eines Auslösers. [26]. Das zielgerichtete Gehen basiert auf einem komplexen Zusammenspiel von sensorischen, kognitiven und motorischen Funktionen, die durch (Multi-)Morbidität und Alter zunehmend gestört werden. Insofern rücken die Neben- und Wechselwirkungen von Arzneimitteln bzw. die Symptome in den Fokus, die mit diesen Störprozessen einhergehen und durch Arzneimittel verschlimmert werden können oder aber durch Arzneimittel zusätzlich im Sinne einer Erhöhung des Sturzrisikos ausgelöst werden können. Tabelle 2 gibt hierzu einen Überblick mit Hinweisen auf die Priscus-Liste [27] sowie weitere spezielle Literatur. Erwähnenswert ist eine aktuell publizierte Untersuchung [28], aus der hervorgeht, dass ungeklärte Stürze zu einem erheblichen Teil durch Herzrhythmusstörungen mit Synkope verursacht werden; bei 14 von 70 Sturzpatienten wurde durch EKG-Langzeit-Ereignis-Monitoring festgestellt, dass sie aufgrund von Asystolie, Bradykardie oder supraventrikulärer Tachykardie eine Synkope bzw. einen Sturz erlitten hatten. Diese Sturzpatienten wurden schließlich einer antiarrhythmischen Therapie (Schrittmacher oder Medikamente) zugeführt.

Nutzen der Medikationsanalyse

Aufgrund des Zusammenhangs von FRIDs und Stürzen bei älteren Patienten ist es notwendig, deren Medikationen regelmäßig auf dieses Risiko hin zu überprüfen [26, 38]. So konnte durch die pharmazeutische Schulung von Krankenschwestern in geriatrischer Pharmakologie die Sturzrate bei älteren Patienten erheblich gesenkt werden [39].

Scholz-Datenbank und Sturzrisiko-Vermeidung

Die Scholz-Datenbank unterstützt die Medikationsanalyse generell im Sinne der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), aber auch speziell im Hinblick auf das Sturzrisiko, mit folgenden Datenbankfunktionen:

1. Dokumentation der Erkrankungen und des Medikationsprofils des Patienten
2. Klassische Wechselwirkungsanalyse
3. Wechselwirkungsanalyse mit Fokus auf Multi-Drug-Drug-Interactions (MDDI), d. h. qualitative und quantitative Beschreibung multipler kinetischer Interaktionen mit Darstellung der involvierten Enzymhemmungen und Berechnung von Plasmaspiegelerhöhungen und zweckmäßigen Dosisanpassungen mit dem MDDI-Calculator
4. Nebenwirkungsanalyse mit Fokus auf kumulierenden Nebenwirkungen

Tab. 2: **Symptome und Arzneimittelnebenwirkungen**, die das Sturzrisiko erhöhen können.

Organsystem	Symptom/Nebenwirkung	Literatur
Allgemeinzustand	Schwäche, Unwohlsein	[27], [29], [30]
Nervensystem/ kognitives System	Benommenheit, Müdigkeit, eingeschränktes Reaktionsvermögen, Schläfrigkeit, Sedierung	[27]
	Gleichgewichtsstörung	[30], [31]
	Konfusion, Verwirrung	[27]
	Polyneuropathie, periphere Neuropathie	[32], [33]
	Schwindel	[27], [30]
Herz/Kreislauf	Asystolie, Bradykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Synkope	[28]
	Hypotonie, orthostatische Dysregulation	[27], [30]
Endokrinium/ Wasser- und Salzhaushalt	Hypoglykämie	[27]
	Hyponatriämie, Hypovolämie, Dehydratation	[34], [35]
sensorisches System	Akkommodationsstörungen, Sehstörungen, verschwommenes Sehen	[27]
motorisches System	Ataxie, Gangunsicherheit	[36]
	Dyskinesie, Bewegungsstörungen	[27]
	motorische Koordinationsstörungen	[33]
	Krampfanfälle	[37]
	Muskelschwäche, Muskelrelaxation	[27]

The screenshot shows the SCHOLZ Datenbank AMTS software interface. The top window displays a patient's medication list (Medikation) and diagnoses (Diagnosen). The medication list includes:

Nr.	Arzneimittel	Wirkstoff	Warnung
1	Ranipil 1A Pharma 5mg, Tbl		
2	Amlodipin Actavis 5mg, Tbl	MDDI	
3	Olanzapin AbZ 10mg, Tbl	MDDI	
4	Amiodaron Sandoz 200mg, Tbl	MDDI	
5	Fluvoxamin neurax 50, FTbl	DI	
6	Halcion, Tbl	MDDI	
7	Clarithromycin Dura 500mg, FTbl		

The diagnoses listed are: 1. Hypertonie, 2. Herzrhythmusstörung (IC149), 3. Schizophrenie (ICF20), 4. Depression, 5. Bronchitis, akute (ICJ20), 6. Schlaflosigkeit, 7. Sturzgefahr.

The bottom window shows a risk control table (Risikokontrolle) with the following columns: Kontraindikationen/Diagnosen, Dosierung, Kontraindikationen/Nebenw., Allergietest, Einnahmehinweise, and Risikoprotokoll. The table lists interactions between the medications, such as QT-intervallverlängerung and Plasmaspiegeländerungen.

Abb. 1: Polypharmazie bei einem multimorbiden Patienten: Verabreichung von sieben Arzneimitteln.

- Nebenwirkungsanalyse mit Fokus auf Interdependenzen mit speziellen Erkrankungen, Symptomen oder damit verbundenen Risiken wie z. B. „Sturzgefahr“ oder „Anticholinerge Symptome“
- Optimierung durch Suche nach Alternativen und Dosierungsberechnung

So ist es möglich, das Medikationsprofil gezielt auf Nebenwirkungen, die zu Stürzen führen können, zu untersuchen, dabei relevante kumulierende Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen zu identifizieren und bei einzelnen Arzneimitteln zu hohe Plasmaspiegel und Überdosierungen zu erkennen.

Am Beispiel des fiktiven Patienten „Otto Nottedrohm“ wird die Arbeitsweise der Scholz-Datenbank veranschaulicht. Dem multimorbiden über 65 Jahre alten Patienten sind zusätzlich zu seiner Dauermedikation aufgrund von Schlaflosigkeit ein Hypnotikum (Triazolam, Halcion®) und aufgrund einer akuten Bronchitis ein Antibiotikum (Clarithromycin) verordnet worden (Abb. 1).

Neben der langen Liste an klassischen Pärchen-Wechselwirkungen mit roten und gelben Ampeln, welche in der unteren Bildschirmhälfte dargestellt sind, fallen hier sofort die verschiedenfarbigen Warnbuttons „DI“ (Drug Interactions) und „MDDI“ (Multi Drug Drug Interactions) ins Auge. Die Farbgebung des MDDI-Buttons in der Medikationsliste hängt

vom Ausmaß des ggf. multipel pharmakokinetisch bedingten Plasmaspiegelanstiegs und der therapeutischen Breite ab und reicht hier von gelb (Amlodipin, Fluvoxamin) über orange (Amiodaron, Olanzapin) bis schwarz (Triazolam, Halcion®). Bei einem Klick auf den Button öffnet sich das sog. MDDI-Protokoll, in dem man eine tabellarische Darstellung des kinetischen Problems findet sowie eine Berechnung möglicher Plasmaspiegelanstiege für den betroffenen Wirkstoff, Schätzwerte zu Dosisanpassungen und eine Analyse kumulierender Nebenwirkungen (Abb. 3).

QT-Intervall-Verlängerung

Bei der Betrachtung der klassischen Wechselwirkungen (Abb. 1) wird zunächst einmal deutlich, dass durch die Kombination der Arzneistoffe Amiodaron, Olanzapin und Clarithromycin das Risiko der QT-Intervall-Verlängerung erheblich erhöht sein kann. Alle drei Substanzen haben Potenzial, das QT-Intervall zu verlängern. Die „MDDI-Warnungen“ bei Amiodaron und Olanzapin zeigen außerdem eine mögliche Erhöhung des Plasmaspiegels dieser beiden Arzneistoffe durch multiple Interaktionen. Dadurch steigt zusätzlich das Risiko der QT-Intervall-Verlängerung, da diese in den meisten Fällen eine dosisabhängige Nebenwirkung darstellt. Im MDDI-Risikoprotokoll unter dem Button „Klinische Folgen“ wird diese Interaktion der drei Arzneistoffe deutlich dargestellt. →

SCHOLZ Datenbank AMTS (Lizenz: ePrax AG SCHOLZ Datenbank)

Rezept (Copyright © 2015 ePrax AG)

Medikamente

1	Ramipril 1A Pharma 5mg, Tbl	
2	Amlodipin Actavis 5mg, Tbl	MDDI
3	Olanzapin AbZ 10mg, Tbl	MDDI
4	Amiodaron Sandoz 200mg, Tbl	MDDI
5	Fluvoxamin neurax 50, FTbl	DI
6	Halcion, Tbl	MDDI
7	Clarithromycin Duro 500mg, FTbl	

Diagnosen/Allergien

1	Hypertonie
2	Herzrhythmusstörung (IC49)
3	Schizophrenie (ICF20)
4	Depression
5	Bronchitis, akute (ICJ20)
6	Schlaflosigkeit
7	Sturzgefahr

Patient

Vorname: Titl: Name: [] [] []
 PLZ: Ort: Straße: [] [] []
 Geburtdatum: Kassen-Nr.: Versicherten-Nr.: Datum: [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
 Suchen Speichern Löschen Neu

Medikationsplan erstellen

Suche über: Fortigazinmittel Wirkstoff F2N
 Fachinfo Dosierung berechnen Entfernen

maignales Risiko maignales Risiko

Wechselwirkungen Nebenwirkungen Kontraindikationen Kontraind. wg. Nebenw. Allergien Dosierungen

Risikokontrolle (Copyright © 2015 ePrax AG)

Kontraindikationen/Diagnosen		Dosierung	Kontraindikationen/Nebenw.	Allergietest	Einnahmehinweise	Risikoprotokoll
Wechselwirkungen		Gleiche Nebenwirkungen	Alle Nebenwirkungen	Symptomatische Nebenw.	Organspez. Nebenwirkungen	
Nr	Am...	Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
28		Reaktionsvermögen eingeschränkt Amlodipin : Info f. WS+AP Fluvoxamin : Info f. WS+AP Ramipril : Info f. WS+AP Triazolam : Info f. WS+AP	mässig mässig mässig mässig	möglich möglich möglich möglich	norm norm norm norm	norm norm norm norm
29		Reaktionszeit, verlaengerte Triazolam : Info f. WS+AP	bedeutsam	sehr häufig	norm	norm
30		Schlaefrigkeit Fluvoxamin : Info f. WS+AP Olanzapin : Info f. WS+AP Triazolam : Info f. WS+AP	mässig mässig mässig	möglich sehr häufig sehr häufig	norm norm norm	norm norm norm
31		Schwäche Amlodipin : Info f. WS+AP Fluvoxamin : Info f. WS+AP Olanzapin : Info f. WS+AP	mässig mässig mässig	häufig häufig häufig	norm norm norm	norm norm norm

MEDLINE ... ADR: 33,201% Kommentar Drucken ...

Abb. 2: Liste der **symptomatischen Nebenwirkungen** mit Einfluss auf das **Sturzrisiko**.

Praktische Anwendung in der Apotheke – preisgekröntes Engagement

Eine der ersten öffentlichen Apotheken, in denen die Scholz-Datenbank mit dem MDDI-Calculator insbesondere zur Vermeidung von Stürzen alter Patienten eingesetzt wurde, ist die Rathaus-Apotheke Blankenheim. Die Apothekenleiterin Dr. Ruth Britz-Kirstgen hat sich zum Ziel gesetzt, im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufzudecken und in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten die Medikation der Patienten zu verbessern oder anzupassen. Nach dem Motto der Rathaus-Apotheke „Wissenschaft muss die Menschen erreichen“ ist das gesamte Apothekenteam mit eingebunden und eng mit den betreuten Senioreneinrichtungen ver-



Foto: Scholz

Die Preisträgerin **Dr. Ruth Britz-Kirstgen** im Gespräch mit **Wolfgang Scholz**, Gründer der Scholz-Datenbank.

netz. So hat das Apothekenteam einen Fragebogen zur Medikationsanalyse und deren anschließende Erörterung mit dem behandelnden Arzt hatten Dosisanpassungen und auch das Absetzen von Medikamenten zur Folge.

Der in die geriatrische Pharmazie eingeführte Begriff „Medikationsprozess“ verdeutlicht die Notwendigkeit, den Patienten und seine Medikation aufmerksam zu beobachten. Denn häufig werden Nebenwirkungen von Arzneimitteln fälschlich als Symptome einer eigenständigen Erkrankung gewertet, die wiederum mit einem neuen Medikament behandelt wird. Solche „Verordnungskaskaden“ können die Nebenwirkungen potenzieren.

Die Scholz-Datenbank mit der MDDI-Funktion (Multi-Drug-Drug-Interaction) unterstützt die Medikationsanalyse, sodass dosisabhängige Interaktionen zwischen zwei oder mehr Wirkstoffen identifiziert und anhand der AUC-Berechnungen quantitativ beurteilt und Dosisanpassungen ermittelt werden können. Die Zusammenarbeit der Rathaus-Apotheke Blankenheim mit den Medizinern hat sich sehr positiv entwickelt, und auch die Patienten wissen die Hilfestellung zur Vermeidung von schwerwiegenden Interaktionen sehr zu schätzen. Dieser Service ist ein fester Bestandteil der Heimversorgung durch die Apotheke geworden. Die Rathaus-Apotheke Blankenheim wurde kürzlich für ihr 2014 bestes Engagement in dem Projekt „Sturz ist kein Pflegeisiko – Vermeidung schwerer arzneimittelbezogener Probleme beim geriatrischen Patienten“ mit dem Deutschen Apothekenpreis 2016 ausgezeichnet (s. DAZ 2016, Nr. 24, S. 81).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Analyse des Sturzrisikos:**symptomatische Nebenwirkungen und ADR**

Für die Einschätzung des Sturzrisikos ist der Fokus auf die Analyse der „symptomatischen Nebenwirkungen“ inkl. des ADR (Adverse Drug Risk) und der „MDDI-Warnungen“ bei Amiodaron, Amlodipin, Olanzapin und Triazolam (Halcion®) zu richten.

Die Funktion „symptomatische Nebenwirkungen“ hilft dem Anwender der Scholz-Datenbank, in kürzester Zeit zu analysieren, ob bestimmte Symptome des Patienten von einem der

eingenommenen Medikamente hervorgerufen oder verschlechtert werden können. Will man nun die Sturzgefahr analysieren, muss dieser Begriff ebenfalls in das Fenster „Diagnosen/Allergien“ eingegeben werden. Wichtig ist auch die Funktion „marginales Risiko“, die es ermöglicht, gezielt die Liste der mit dem Sturzrisiko assoziierten, teils kumulierenden Nebenwirkungen einzusehen. Es sind insgesamt 22 Nebenwirkungen, von denen die meisten mit wenigen Ausnahmen drei- und mehrfach (kumulierend) gelistet sind (Abb. 2, Tab. 3), viele davon mit Häufigkeitsangaben →

Tab. 3: **Symptome und Nebenwirkungen von Arzneimitteln**

Organsystem	Symptom/Nebenwirkung	Wirkstoff	Häufigkeit
Allgemeinzustand	Schwäche	Ramipril	selten
		Amlodipin, Fluvoxamin, Olanzapin	häufig
Nervensystem/ kognitives System	Benommenheit	Ramipril	gelegentlich
		Triazolam	sehr häufig
	eingeschränktes Reaktionsvermögen	Amlodipin, Fluvoxamin, Ramipril, Triazolam	möglich
	verlängerte Reaktionszeit	Triazolam	sehr häufig
	Müdigkeit	Amiodaron	gelegentlich
		Amlodipin, Olanzapin, Ramipril Triazolam	häufig sehr häufig
	Schläfrigkeit	Fluvoxamin Olanzapin, Triazolam	möglich sehr häufig
	Gleichgewichtsstörung	Ramipril	selten
	Verwirrtheit	Amlodipin, Clarithromycin, Ramipril, Triazolam	selten gelegentlich
	periphere Neuropathie	Amlodipin Amiodaron	sehr selten gelegentlich
Schwindel	Clarithromycin	selten	
	Amiodaron Amlodipin, Fluvoxamin, Olanzapin, Ramipril Triazolam	gelegentlich häufig sehr häufig	
Herz/Kreislauf	Bradykardie	Amlodipin	sehr selten
		Olanzapin	gelegentlich
		Amiodaron	häufig
Synkope	Amlodipin	gelegentlich	
	Ramipril Triazolam	häufig möglich	
Hypotonie, orthostatische Dysregulation	Fluvoxamin	gelegentlich	
	Ramipril	häufig	
	Olanzapin	sehr häufig	
Endokrinium/Wasser- und Salzhaushalt	Hypoglykämie	Clarithromycin	sehr selten
	Hyponatriämie	Fluvoxamin	möglich
sensorisches System	Sehstörungen	Amlodipin, Ramipril	gelegentlich
		Amiodaron	sehr häufig
		Triazolam	möglich
motorisches System	Ataxie	Amiodaron	sehr selten
		Fluvoxamin	gelegentlich
		Triazolam	häufig
	Gangunsicherheit	Triazolam	möglich
	Konvulsionen	Fluvoxamin	selten
	motorische Koordinationsstörungen	Amiodaron	gelegentlich
Krampfanfälle	Olanzapin	gelegentlich	
	Triazolam Amiodaron	gelegentlich häufig	

MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank, Triazolam

TRIAZOLAM

First-Pass-Effekt und Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von Triazolam hängt von Transportvorgängen ab, am CYP3A4 g.i.
 - Inhibition: der Transport von Triazolam wird wie folgt gehemmt durch:
 Amlodipin am CYP3A4 g.i.
 Amiodaron am CYP3A4 g.i.

Enzyme/Transporter und Bioverfügbarkeit

Drug	Drug Type	CYP3A4 g.i.
Triazolam	Substrate	major
Amiodaron	Blocker	minor
Amlodipin	Blocker	minor
Clarithromycin	Blocker	medium

Metabolismus und Elimination

Abbau und/oder Elimination von Triazolam erfolgen über CYP3A4
 - Inhibition: Abbau/Elimination von Triazolam wird wie folgt gehemmt durch:
 Amlodipin am CYP3A4
 Amiodaron am CYP3A4
 Clarithromycin am CYP3A4

Enzyme/Transporter, Metabolismus und Elimination

Drug	Drug Type	CYP3A4
Triazolam	Substrate	major
Amiodaron	Blocker	minor
Amlodipin	Blocker	minor
Fluvoxamin	Blocker	medium
Clarithromycin	Blocker	medium

Schätzwerte auf Basis der pharmakokinetischen Daten

Parameter	Bezeichnung	Relativer Wert	Relative Änderung
AUC	Relative AUC	1117.2%	1017.2%
D	Dosis	9.0%	-91.0%

Kinetik und Hinweise zu Dosierung und Therapie

Die AUC von Triazolam wird aufgrund der Transporter/Enzymhemmung auf ca. 1117.2% des Normalwerts geschätzt. Bei Annahme einer linearen Kinetik und je nach therapeutischer Breite des Arzneimittels könnte eine Dosisreduktion um bis zu 91.0% (beim EM = extensive metabolizer) angezeigt sein. Die therapeutische Breite von Triazolam ist mäßig. Jede Dosisänderung hat mit Vorsicht und unter Kontrolle der relevanten Vital- und Laborparameter zu erfolgen. Bei Vorhandensein alternativer Wege von Transport oder Abbau mit Kompensationskapazität ist die Relevanz der Interaktion möglicherweise als geringer anzunehmen.

Klinische Folgen

Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
Diese Auflistung zeigt Relevanz und Häufigkeit von Nebenwirkungen wie sie normalerweise auftreten. Bei Plasmaspiegelerhöhungen durch Interaktion und/oder kumulierenden Nebenwirkungen ist mit Zunahme der Intensität und Häufigkeit der Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgen zu rechnen.				

Blutdruckabfall

Abb. 3: MDDI-Protokoll für Triazolam.

SCHOLZ Datenbank AMTS (Lizenz ePrax AG SCHOLZ Datenbank)

Rezept (Copyright © 2016 ePrax AG)

Medikamente

1	Ramipril 1A Pharma 5mg, Tbl	
2	Amlodipin Actovis 5mg, Tbl	MDDI
3	Olanzapin AbZ 10mg, Tbl	MDDI
4	Amiodaron Sandoz 200mg, Tbl	DI
5	Fluvoxamin neurax 50, FTbl	DI
6	Lorazepam ratio 1mg, Tbl	
7	Cefuroxim AL 500, Tbl	

Diagnosen/Allergien

- Hypertonie
- Herzrhythmusstörung (IC149)
- Schizophrenie (ICF20)
- Depression
- Bronchitis, akute (IC120)
- Schlaflosigkeit
- Blutdruckabfall

Medikationsplan erstellen

Risikokontrolle (Copyright © 2016 ePrax AG)

Nr	Am...	Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
1		Ataxie	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
2		Fluvoxamin : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
3		Benommenheit	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
4		Ramipril : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
5		Bradykardie	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
6		Olanzapin : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
7		Hypertonie	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
8		Fluvoxamin : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
9		Koordinationsstörungen	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
10		Amiodaron : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
11		Krampfanfälle, zerebrale	bedeutsam	gelegentlich	norm	Risk
12		Olanzapin : Info f. WS+AP	bedeutsam	gelegentlich	norm	norm
13		Müdigkeit	mässig	gelegentlich	norm	norm
14		Amiodaron : Info f. WS+AP	mässig	gelegentlich	norm	norm
15		Orthostatische Hypotonie	mässig	gelegentlich	norm	norm

ADR: 26.883%

Abb. 4: Alternativmedikationen (Nr. 6 und 7) zur Verringerung der Nebenwirkungsrisiken (vgl. Abb. 1).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

„häufig“ (1 bis 10%) oder „sehr häufig“ (> 10%). Dabei ist Triazolam (Halcion®) zwölfmal gelistet.

Der ADR-Wert (Adverse Drug Risk in %), bei dem es sich um eine Neuentwicklung der Scholz-Datenbank handelt, wird unten am Bildschirm angezeigt (Abb. 4). Er ist unabhängig von pharmakokinetischen Einflüssen ein Maß für das pharmakodynamisch bedingte kumulierte Sturzrisiko und stellt nur einen ungefähren Anhaltspunkt für eine grobe Einschätzung dar.

Natürlich müssen auch die pharmakokinetischen Aspekte berücksichtigt werden, die über den MDDI-Button dargestellt werden. Insbesondere ist bei hoher Dosierung der involvierten Arzneimittel oder hoher MDDI-Warnstufe, die eine Überdosierung signalisiert, ein relativ höherer ADR anzunehmen als angegeben, d.h. im Fall von Triazolam ein mehrfacher. Die Berechnung des ADR auch unter Einbeziehung der Pharmakokinetik befindet sich derzeit in der Testphase.

Das MDDI-Protokoll

Durch Klick auf die jeweiligen „MDDI-Buttons“ wird deutlich, dass Enzymhemmungen am CYP1A2, CYP2D6 und vor allem am CYP3A4 ein größeres Nebenwirkungsrisiko durch erhöhte Plasmaspiegel (AUC) bedingen:

- Amiodaron-AUC 1,37-fach,
- Amlodipin-AUC 1,78-fach,
- Fluvoxamin-AUC 1,54-fach,
- Olanzapin-AUC 1,69-fach,
- Triazolam-AUC 11,20-fach.

Insbesondere der drastische Anstieg der AUC von Triazolam ist alarmierend (Abb. 3).

Risikoreduktion und Therapieoptimierung

Die Reduktion der aufgezeigten Interaktionsrisiken ist theoretisch über die berechneten Schätzwerte zu Dosisanpassungen möglich, allerdings ist in diesem Beispiel aufgrund des sehr großen Plasmaspiegelanstiegs ein Austausch betroffener Wirkstoffe angebracht. Dabei wird der Benutzer durch das ATC-Code-basierte Optimierungssystem der Scholz-Datenbank effektiv unterstützt. In diesem Fall wurden Halcion® und Clarithromycin durch Lorazepam und Cefuroxim ausgetauscht (Abb. 4) mit dem Ergebnis, dass sowohl die zusätzlichen CYP3A4- als auch die zusätzlichen QT-Intervall-bezogenen Risiken vermieden werden und der ADR für das Sturzrisiko vermindert wird.

Zusammenfassung

Stürze stellen insbesondere für Menschen über 65 Jahre einen erheblichen Risikofaktor für Frakturen sowie andere schwerwiegende Verletzungen dar. Häufig führen Stürze zu Krankenhauseinweisungen, und ein großer Teil dieser Sturzpazienten verstirbt innerhalb von einem Jahr. Die bei älteren Menschen häufige Polypharmazie kann das Sturzrisiko erheblich erhöhen, denn mit der Menge der eingenommenen Medikamente steigen die Anzahl und Schwere von Wechsel- und Nebenwirkungen.

Die sorgfältige Medikationsanalyse älterer Menschen kann einen wichtigen Beitrag zur Sturzprophylaxe und damit zur Reduktion von Krankenhauseinweisungen und Mortalität leisten. Dazu bietet die Scholz-Datenbank drei praktische Tools. Mithilfe der Funktion „symptomatische Nebenwirkungen“ erhält der Anwender eine Übersicht über diejenigen Nebenwirkungen, die das Sturzrisiko erhöhen. Das Risiko für das Auftreten solcher Nebenwirkungen steigt durch additive, ggf. auch potenzierte Effekte und bei zu hohen Plasmaspiegeln von eingenommenen Arzneimitteln. Zu einer Plasmaspiegelerhöhung kann es z.B. durch Interaktionen kommen. Hier hilft neben der klassischen Wechselwirkungsanalyse auch der MDDI-Calculator (MDDI = Multi Drug Drug Interactions) der Datenbank, der deutlich erkennbar macht, wenn der Plasmaspiegel eines Arzneistoffs durch eine Wechselwirkung gefährlich ansteigt. Eine weitere Hilfestellung ist die Kenngröße „ADR“ (Adverse Drug Risk), die das relative Sturzrisiko angibt, berechnet auf Basis gewichteter Häufigkeiten sturzrelevanter Nebenwirkungen. Diese drei Tools helfen, die Sturzgefahr schnell einzuschätzen. Mithilfe des Optimierungssystems und der Dosierungsberechnungen des MDDI Calculators können Substitutionen oder Dosisanpassungen zur Risikoreduktion vorgenommen werden. |

Literatur

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie am Ende dieses Beitrages auf DAZ.online unter www.deutsche-apotheker-zeitung.de.

Autoren

Wolfgang U. Scholz ist Apotheker und Diplom-Kaufmann. 1980/81 verfasste er das Interaktionsnachschlagewerk „Scholz-Liste Arzneimittelwechselwirkungen“, baute seit den 80er-Jahren die Scholz-Datenbank als umfassendes elektronisches Arzneimittelkompendium auf und entwickelt seit 2012 den MDDI- und aktuell den ADR-Calculator. Er ist Vorstand der ePrax AG München/Lüdenscheid.



Dr. Stefanie Brune ist Apothekerin und Leiterin der Medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der ePrax AG München/Lüdenscheid.



Für die Verfasser: Dipl.-Kaufmann und Apotheker Wolfgang U. Scholz, Dessauerstr. 9, 80992 München, scholz@eprax.de