

Das Delir

aus Sicht der geriatrischen Pharmazie

Dr. rer. biol. hum. Markus Zieglmeier

Fachapotheker für Klinische Pharmazie

- Medikationsmanager BA KlinPharm®
- Geriatrische Pharmazie
- Ernährungsberatung

mzieglmeier@gmail.com

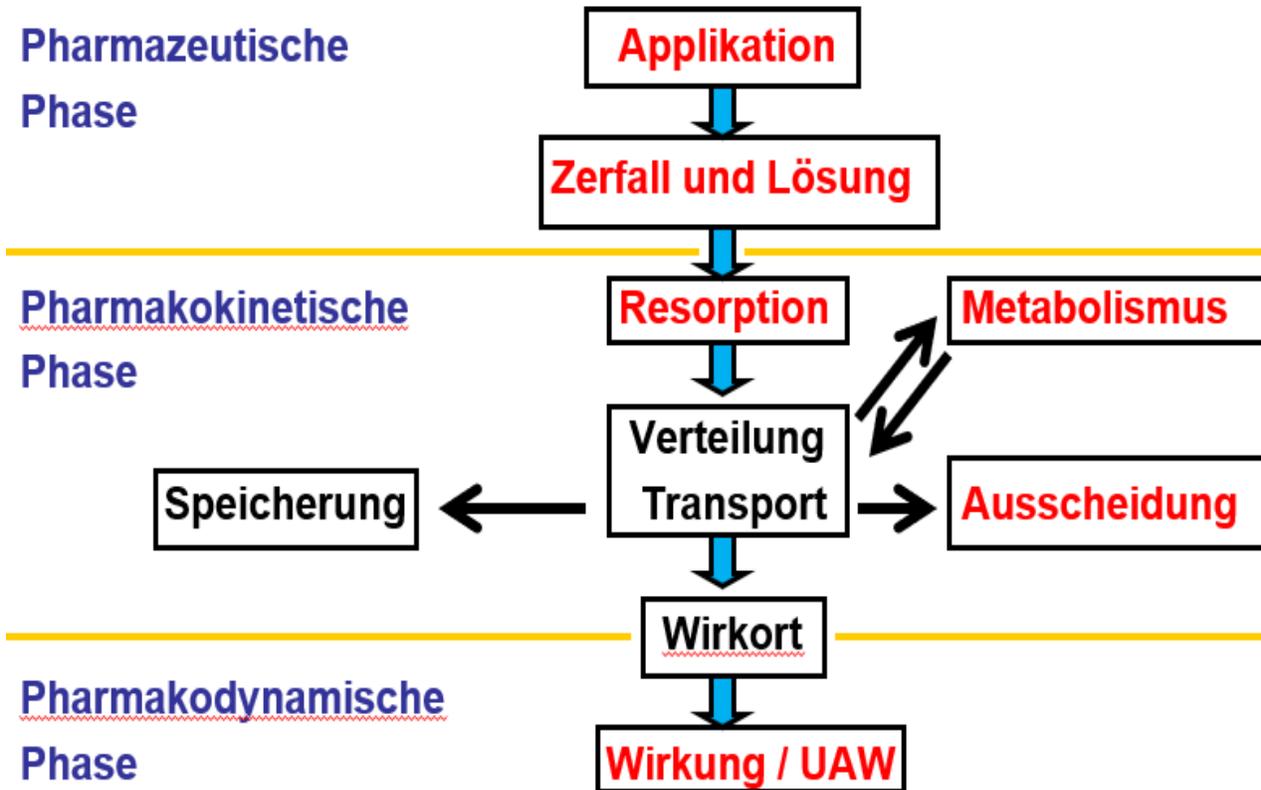
Agenda

- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter
- Polypharmazie und Delir
- Interaktionen und Delir
- Die „üblichen Verdächtigen“
- Die (mögliche) Rolle der Krankenhausapotheke in der Delirprävention

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

(L)ADME-Modell – was ändert sich?

- Verlangsamte Magenentleerung → z.T. verzögerter Wirkungseintritt
- Verlangsamte Darmperistaltik → geringer Einfluss auf die Resorption
- Niedrige Albuminspiegel bei proteinarmer Ernährung → höherer freier Anteil lipophiler AM
- Höherer Fettanteil → vermehrte Einlagerung lipophiler AM
- Verminderte Leberdurchblutung → langsamerer Metabolismus
- **Verminderte Nierenfunktion, aufgrund von Sarkopenie oft unbemerkt**

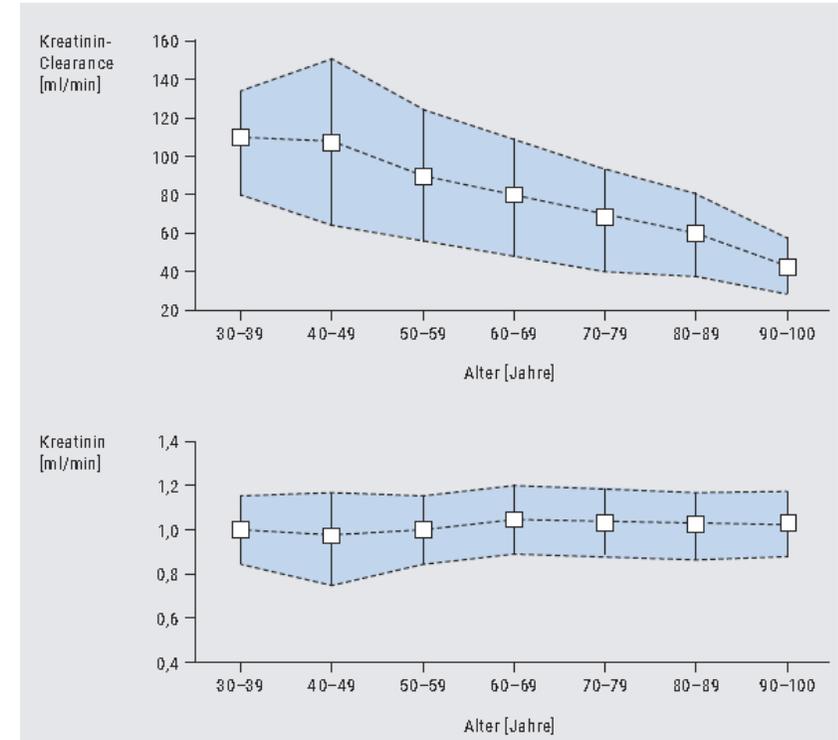


Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Abnahme der Nierenfunktion im Alter

- Problematik des Serumcreatinins: Abfallprodukt des Energiestoffwechsels **ausschließlich** der Muskelzelle →
- Proportionalität des freigesetzten Creatinins zur Muskelmasse →
- Kein Ausschluss einer verminderten GFR bei normalen Serumcrea-Werten!
- Labore arbeiten mit Formeln, in denen die Muskelmasse nicht berücksichtigt ist. Lösung: Angabe bezogen auf KOF = 1,73 m²
- Diese Bezugsgröße wird in der Praxis ignoriert.
- Alternative Cystatin C: Nur in Kliniken der Maximalversorgung üblich

Grafik oben: Kolb, Leischker: Medizin des alternden Menschen. Wiss. Verlagsges. Stuttgart



<input type="checkbox"/> Creatinin [HP]	0.6-1.1	mg/dl	0.8	0.7
<input type="checkbox"/> GFR CKD-EPI [HP]	> 60	ml/min	74	90
<input type="checkbox"/> Cystatin C [HP]	0.40-0.99	mg/l	4.10 (+)	3.68 (+)
<input type="checkbox"/> GFR Cystatin C [HP]	80-160	ml/min	13 (-)	15 (-)
<input type="checkbox"/> Harnstoff [HP]	21-43	mg/dl	72 (+)	61 (+)

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Die Rolle der Niere bei Exsikkose und Delir

Veränderte Regulation der hormonellen Steuerung des Wasser- und Natriumhaushalts (z.T. widersprüchliche Befunde):

- Antidiuretisches Hormon
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Atriales natriuretisches Peptid
- Verminderte GFR
- Verminderte Fähigkeit zur Osmoregulation



Steigendes Risiko von
hypernatriämischen
Exsikkosen

Problem der Therapie: Verzögerter Ausgleich von Hypohydratation (i.d.R. mehrere Tage); parenterale Gabe von Flüssigkeit muss aus kardialen Gründen meist langsam erfolgen.

Umgekehrt: Hyponatriämien bei zu hohen Trinkmengen (Wasser), auch in Verbindung mit (Thiazid-)Diuretika

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Die Rolle der Niere bei Exsikkose und Delir

Risikofaktoren:

- Hochsommer
- Infekt
- Fieber
- Diuretika
- Enterale Ernährung (tube feeding syndrome)

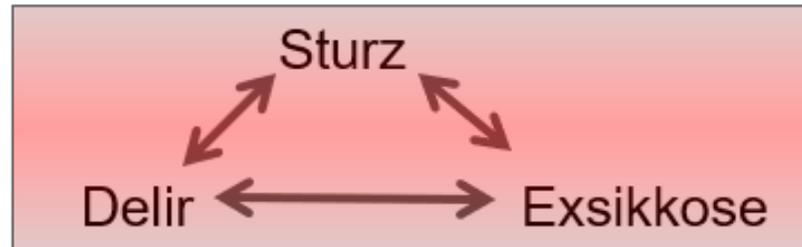


erhöhte
Flüssigkeitsverluste

Prophylaxe:
Trinkplan mit
kontrollierter
Einhaltung!

Folge: Delir (synonym verwendet: Hirnorganisches Psychosyndrom, akute Verschlechterung einer Demenz, Durchgangssyndrom)

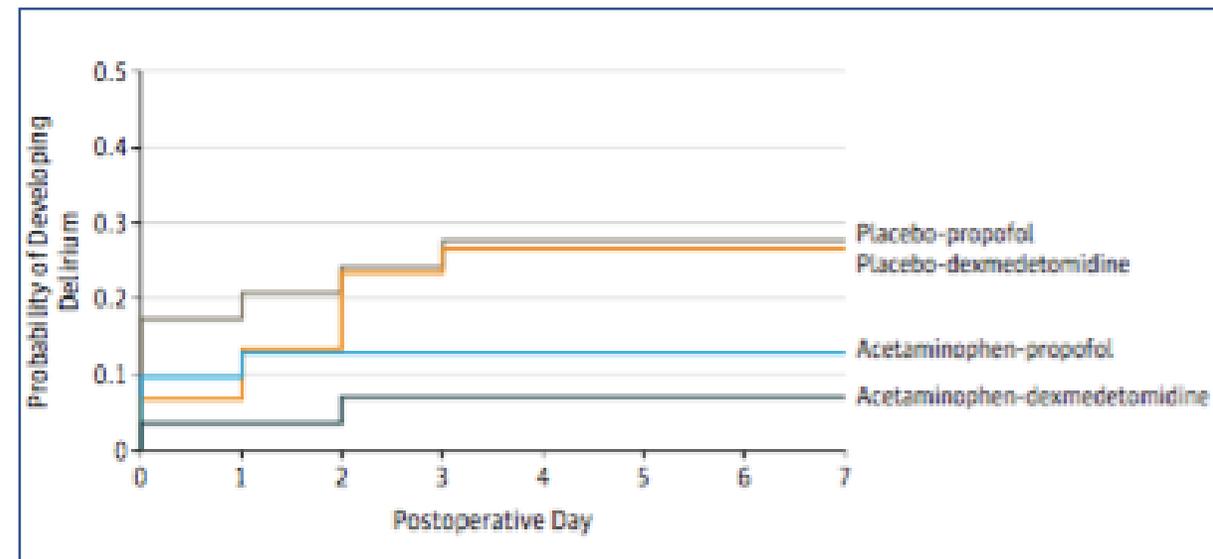
Notfalltrias der Geriatrie:



Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Erhöhte Vulnerabilität → Delir wahrscheinlicher bei...

- ..direkter Hirnschädigung: SHT, Hypoxie, Epilepsie u.a.
- ...indirekter zerebraler Schädigung
 - Sepsis (hohes Fieber)
 - Schmerz
 - Hypoxie / Hypercapnie
 - Herzinsuffizienz / Anämie
 - U.v.m.
- Rolle entzündlicher Prozesse im Hirn???
 - Subramaniam al., JAMA 321: 686-696, 2019
 - 121 herzchirurgische Patienten
 - Paracetamol hat den stärksten Effekt.
 - Mechanismus???



Das Delir aus Sicht der geriatrischen Pharmazie

Polypharmazie und Delir

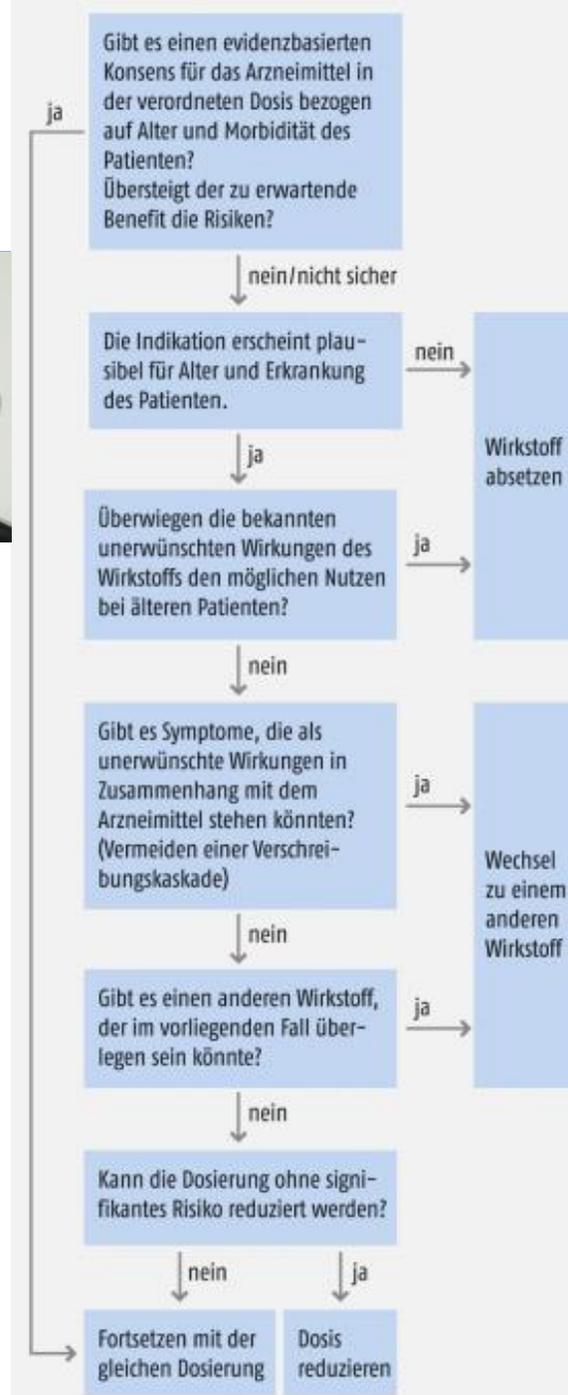
Allgemeine Effekte der Polymedikation im Alter

- Beginn der Studie: 2004
- 190 Patienten in einem Alten- und Pflegeheim, eingeteilt in zwei Gruppen
- Gruppe 1: Deprescribing nach Schema →
- Gruppe 2: Behandlung wie vorher
- Ergebnis: Mortalität 21 % vs. 45 %, Klinikeinweisungen 11,8 % vs. 30 %, jeweils zugunsten von Gruppe 1
- Publikation 2007, Folgearbeit 2010
- Erkenntnisse: Leitlinien sind nicht in jeder Population evidenzbasiert, palliative Ansätze sind bereits lange vor dem Sterben sinnvoll.
- Umsetzung u.a. in der FORTA-Liste

Dr. Doron Garfinkel



Grafik: DAZ



Polypharmazie und Delir

Aussagen von Leitlinien

- S1-Leitlinie Delir und Verwirrheitszustände incl. Alkoholentzugsdelir (2020)
 - Schwerpunkt auf Alkoholentzug
 - Allgemein gehalten
- Geplant für 31.07.2024:

Anmeldung

Delir im höheren Lebensalter - Eine transektoral umsetzbare, interdisziplinär-interprofessionelle Leitlinie zu Delir-Prävention, -Diagnostik und -Therapie beim alten Menschen

Registernummer: 109-001, Entwicklungsstufe: S3

Federführende Fachgesellschaft(en):

- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP) → [Visitenkarte](#)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) → [Visitenkarte](#)

Ziel der neuen S3-Leitlinie ist eine professionelle und flächendeckende Delirerkennung und -vermeidung bei erwachsenen, zumeist über 60 Jahre alten Menschen. Der Fokus liegt auf dem nicht-substanzbezogenen Delir (ICD10: F05) außerhalb des intensivmedizinischen Behandlungssettings. Berücksichtigt werden dabei insbesondere primäre und sekundäre Delirprävention, -diagnostik und -management mit pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Maßnahmen ...



Interaktionen und Delir

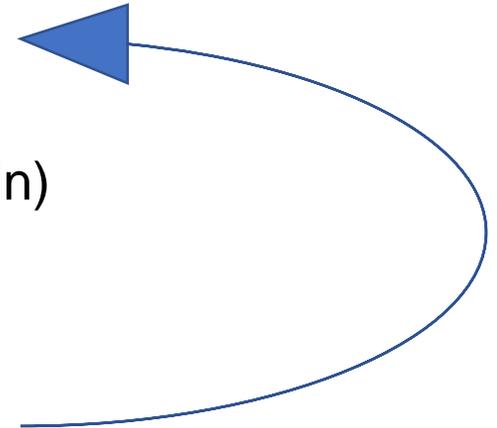
Pharmakodynamische Interaktionen

- Additive anticholinerge Effekte
- Additive serotonerge Effekte (z.B. Tramadol zu serotonergen AD)
- Additive dopaminerge Effekte / NMDA-Rezeptor (z.B. Levodopa + Memantin)

Pharmakokinetische Interaktionen

- Konkurrenz mehrerer Psychopharmaka um Metabolisierung am CYP 2D6

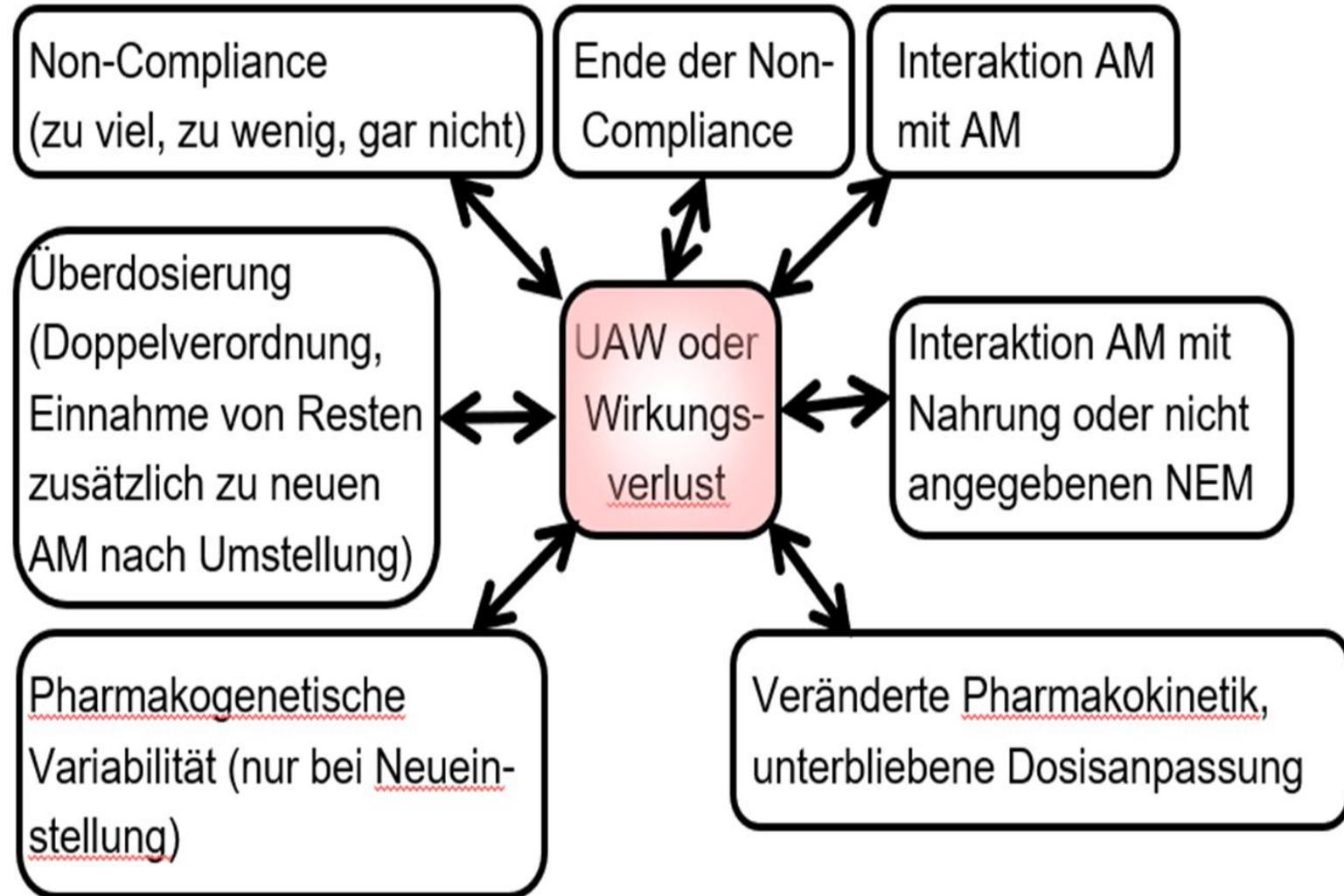
→ Sind wir zu stark auf den Interaktionscheck fixiert???



Interaktionen und Delir

Diagnostischer Ansatz

- AM-Interaktion oder...
- Einbeziehung anderer Erklärungsansätze:
 - Adhärenzprobleme?
 - Nahrungsmittelinteraktion?
 - Organinsuffizienz?
 - Pharmakogenetik?



Die „üblichen Verdächtigen“

Das Delir in der Geriatrie – häufige Ursachen

Häufigste nicht-medikamentöse Ursachen:

- Elektrolytentgleisung (oft Hybernatriämie) bei
 - Exsiccose (Sommer, geringe Trinkmenge)
 - Infektionen mit oder ohne Fieber
- Entzug (meist Alkohol)

Häufigste medikamentöse Ursachen

- Serotonerge Überstimulation, anticholinerge Last
- Parkinsonmittel (z.T. in Kombination mit Antidementiva / Neuroleptika)
- Entzug (Benzodiazepine, Opioide – cave: nicht immer offensichtlich)
- Hyponatriämie u.a. durch
 - Diuretika (v.a. Thiazid-Diuretika)
 - Antidepressiva (SSRI, SNRI)
 - Carbamazepin, Oxcarbazepin



häufig durch Kombinationen daraus



Die (mögliche) Rolle der Krankenhausapotheke

Ein Fallbeispiel

- Patient, 92 Jahre, delirant
- HWI / Urosepsis ENFA
- Älteste Diagnose:
Chronische Polyarthrit

Vormedikation:

→ Eferox 100/100 µg	1-0-0
→ Rantudil Retard	1-0-1
ASS 100 mg	1-0-0
Allopurinol 300 mg	0-1-0
Tamsulosin 0,4 mg	0-0-1
→ Pantoprazol 40 mg	0-1-0
→ Nitrazepam 5 mg	0-0-0-1
Ferro Sanol	0-1-0
→ Amitriptylin 10 mg	0-0-0-1
→ Tilidin 100/8 mg	bei Bedarf

Diagnosen:

Erstdiagnose paroxysmales Vorhofflimmern mit Spontankonversion in einen normofrequenten Sinusrhythmus

CHA₂DS₂-VASc-Score mind. 3 Punkte mit Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation

~~Rhythmuserhaltende Therapie mit Bisoprolol und Kalium~~

Harnwegsinfekt mit Nachweis von Enterococcus faecalis in der Blutkultur

~~testgerechte Antibiose mit Ampicillin/Sulbactam~~

Passagere Leukopenie DD Infekt-assoziiert

Vorbekannte

Aktuell: Hb > 9 g/dl

Vorbestehende Substitutionstherapie

Echokardiographisch erhaltene LV-Pumpfunktion

Zeichen der hypertensiven Herzerkrankung

Ektasie des Aortenbulbus

Mittelgradige zentrale AI

~~Substituierte Hypothyreose~~

Chronische Polyarthrit

Eisenmangelanämie

Vordiagnosen:

Z.n. Spinalkanaldekompensation Höhe L2/3, L3/4, L4/5, L5/S1 via Hemilaminektomie 2010, Klinikum rechts der Isar

Z.n. Knie-TEP links 2007

Vorbekannte benigne Prostatahyperplasie

Die (mögliche) Rolle der Krankenhausapotheker

Ein Fallbeispiel

- Patient, 92 Jahre
- Labor (1)

Druckansicht		Abnahme	20.03.17 09:47	19.03.17 10:22	18.03.17 09:38	17.03.17 09:15	16.03.17 11:41	15.03.17 11:24	15.03.17 11:07	14.03.17 09:38
<input type="checkbox"/> Grafik <input checked="" type="checkbox"/> Nur Markierte		Alle	<input type="checkbox"/>							
		Auftrag	1999755	1800248	1999753	1998951	1998482	1996789	1997875	1996791
Verfahren [Material]	Alle Analyten	Normbereich	Einheit	B25						
<input type="checkbox"/> Blutbild [EV]										
<input type="checkbox"/> Leuko [EV]		3.5-9.8	/nl	2.1 (-)	1.6 (-)	2.1 (-)	2.0 (-)	2.0 (-)	2.8 (-)	3.0 (-)
<input type="checkbox"/> Ery [EV]		4.5-5.9	/pl	2.7 (-)	2.4 (-)	2.4 (-)	2.8 (-)	2.9 (-)	2.9 (-)	3.0 (-)
<input type="checkbox"/> Hämoglobin (Hb) [EV]		13.5-17.5	g/dl	8.4 (-)	7.5 (-)	7.7 (-)	8.9 (-)	9.0 (-)	9.4 (-)	9.7 (-)
<input type="checkbox"/> Hkt [EV]		40.0-53.0	%	26.5 (-)	23.3 (-)	24.1 (-)	27.1 (-)	28.1 (-)	29.5 (-)	30.5 (-)
<input type="checkbox"/> MCV [EV]		80.0-96.0	fl	99.8 (+)	99.3 (+)	99.0 (+)	96.4 (+)	97.6 (+)	100.3 (+)	100.4 (+)
<input type="checkbox"/> MCH [EV]		28.0-33.0	pg	31.7	31.9	31.7	31.7	31.3	32.0	31.9
<input type="checkbox"/> MCHC [EV]		32.0-36.0	g/dl	31.8 (-)	32.1	32.0	32.9	32.0	31.9 (-)	31.8 (-)
<input type="checkbox"/> CH-Reti [EV]		24.0-36.0	pg	35.5						
<input type="checkbox"/> Thrombo [EV]		140-360	/nl	146	129 (-)	129 (-)	152	144	143	142
<input type="checkbox"/> Retikulozyten [EV]		5-25	n/nn	19						

Die (mögliche) Rolle der Krankenhausapotheker

Ein Fallbeispiel

- Patient, 92 Jahre
- Labor (2)



KI NSAR!



<input type="checkbox"/> Natrium [HP]	136-145	mmol/l	136		136	136	136		139	138
<input type="checkbox"/> Kalium [HP]	3.5-5.1	mmol/l	4.3		4.5	4.4	4.1		4.0	4.2
<input type="checkbox"/> Calcium [HP]	2.2-2.5	mmol/l							2.2	
<input type="checkbox"/> Chlorid [HP]	98-107	mmol/l							112 (+)	
<input type="checkbox"/> Glucose [HP]	70-100	mg/dl				104 (+)	111 (+)		104 (+)	104 (+)
<input type="checkbox"/> CK [HP]	30-200	U/l				261 (+)	294 (+)		487 (+)	1004 (+)
<input type="checkbox"/> Troponin I [HP]	< 34	ng/l								44 (+)
<input type="checkbox"/> BNP [EP]	< 100	ng/l								
<input type="checkbox"/> CRP [HP]	< 5.0	mg/l	6.1 (+)		8.5 (+)	14.4 (+)	21.0 (+)		31.8 (+)	51.2 (+)
<input type="checkbox"/> Creatinin [HP]	0.7-1.2	mg/dl	1.4 (+)		1.3 (+)	1.4 (+)	1.5 (+)		1.6 (+)	1.5 (+)
<input type="checkbox"/> GFR CKD-EPI [HP]	> 60	ml/min	43 (-)		49 (-)	46 (-)	42 (-)		37 (-)	40 (-)
<input type="checkbox"/> Cystatin C [HP]	0.41-0.99	mg/l				2.25 (+)	2.36 (+)			2.34 (+)
<input type="checkbox"/> GFR Cystatin C [HP]	80-160	ml/min				29 (-)	27 (-)			28 (-)
<input type="checkbox"/> Harnstoff [HP]	18-55	mg/dl	55		64 (+)	64 (+)	70 (+)		75 (+)	67 (+)
<input type="checkbox"/> Ges. Bilirubin [HP]	0.2-1.2	mg/dl				0.5	0.6			0.7
<input type="checkbox"/> ASAT(GOT) [HP]	< 35	U/l	43 (+)						67 (+)	

Die (mögliche) Rolle der Krankenhausapotheke

Fazit

- Komplexität erfordert klinisch-pharmazeutische Kompetenz
- Benefit für Hochrisiko-Patienten
- Finanzieller Benefit nur zum Teil (Komplikationen und Liegedauer nach OP)

Aber:

- Qualifiziertes pharmazeutisches Personal derzeit nur eingeschränkt verfügbar
- Konzentration in Kliniken der Maximalversorgung
 - Logistischer Schwerpunkt in kleineren KH-Apotheken
 - Klinisch-pharmazeutische Kompetenz in KH-versorgenden Apotheken eher die Ausnahme
- Ablehnende Haltung der meisten Verwaltungen
 - Personalkosten
 - Reduzierung abrechenbarer „Diagnosen“



Problem: Das DRG-System belohnt pharmakologische Fehlleistungen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen???