



Schmerztherapie im Alter

Schmerzkurs
Montag, 23. Januar 2018
Katrin Meyer Schöniger

Altern

Irreversibel fortschreitender endogener Prozess, der zur Reduktion von Zell- und Organleistungen und Einschränkungen der Vitalität führt.

Definition nach WHO:

- Alternde 50-60 Jahre
- Ältere 61-75
- Alte 76-90
- sehr Alte 91-100
- Langlebige > 100



Das Stufenalter des Menschen.



Kalendarisches Alter vs. Geriatriischer Patient

Definition des geriatrischen Patienten

[1]

- Geriatrytypische Multimorbidität
- Höheres Lebensalter (meist > 70 Jahre)

(Die geriatrytypische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen.)

Oder:

- Alter > 80 Jahre, wegen der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z. B. wegen des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen
- Gefahr der Chronifizierung
- Erhöhtes Risiko eines Verlusts der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus

Geriatrische Syndrome (häufig gleichgesetzt mit geriatrytypischer Multimorbidität)

- Herabgesetzte körperliche (Kräftigkeit)
- Sturzneigung
- Immobilität
- Dekubitus
- Kognitive Defizite
- Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts
- Fehl- und Mangelernährung
- Depression
- Angststörung
- Chronische Schmerzen
- Sensibilitätsstörungen
- Starke Sehbehinderung
- Ausgeprägte Schwerhörigkeit
- Mehrfachmedikation
- Herabgesetzte Medikamentenwirkung
- Häufige Krankenhausbehandlungen (Drehkreuzeffekt)

Frailty

Für die Indikationsstellung spielt gerade bei hochbetagten Patienten nicht in erster Linie das Alter, sondern die Gebrechlichkeit («frailty») eine zentrale Rolle. Relativ gesunde, rüstige Patienten profitieren auch noch mit über 90 Jahren von vielen Medikamenten, so wie dies bei jüngeren Patienten der Fall ist. Auf der anderen Seite sehen Nutzen und Risiko bei gebrechlichen Patienten ganz anders aus; sonst nützliche Medikamente können bei diesen Patienten gar schaden.

Reformbedarf: Es braucht eine höhere Dosis Geriatrie!

Andreas E. Stuck^a, Adrian O. Goeldlin^b, Thomas Münzer^c

^a Geriatrie, Universität Bern; ^b Berner Institut für Hausarztmedizin; ^c Geriatrische Klinik St. Gallen

Wer heute mit dem Medizinstudium startet, wird bei der Pensionierung in einer Schweiz arbeiten, in der es viel mehr ältere Menschen geben wird als heute. 2060 werden etwa 1,1 Mio. über 80-jährige Menschen in der Schweiz leben, zum Vergleich sind es heute etwa 400 000.

Ein europäisches Curriculum in Geriatrie

Ob Hausarzt, Ophthalmologe, Orthopäde oder Neurologe: Sie werden alle gute Kenntnisse in der Geriatrie benötigen. Dennoch belegen verschiedene Studien, dass viele Studierende der Medizin heute ungenügend in Geriatrie ausgebildet sind. Die Interessengemeinschaft der europäischen Geriatrien hat dies erkannt



Tabelle 1: Inhalte der studentischen Ausbildung (vereinfacht, nach [2]).

1. Respekt
2. Patienten respektieren unabhängig vom Alter
3. Häufige Gesundheitsveränderungen und Krankheitsbilder im Alter
4. Multidimensionales geriatrisches Assessment
5. Pharmakotherapie im Alter
6. Funktion und Rehabilitation im Alter
7. Interprofessionelle Vorgehensweise
8. Ethische und rechtliche Aspekte
9. Kenntnisse verschiedener Betreuungsformen
10. Kenntnisse regionaler Gesundheits- und Sozialversorgung

Epidemiologie

Ältere Menschen leiden deutlich häufiger unter chronischen Schmerzen

In Alterspflegeeinrichtungen liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen bis über 50%

- Chronische Schmerzen durch Arthrose oder ähnliche muskuloskelettale Veränderungen (Osteoporose)
- Neuropathische Schmerzen (zB. nach Herpes Zoster)
- Tumorassoziierte Schmerzen

generelle Überlegungen

- Indikation des Arzneimittels (inkl. Risiko-Nutzen-Abwägung)
- Wahl des besten Arzneimittels
- Wahl einer geeigneten Dosis und des Dosis-Intervalls
- Monitoring von Effektivität und Toxizität
- Aufklärung des Patienten über mögliche Nebenwirkungen
- Instruktion des Patienten, in welchen Fällen er sich melden soll

generelle Überlegungen

ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

- veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Komorbidität, Schwäche, Gedächtnisstörungen
- erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Effekt eines Arzneimittels (zB. Benzodiazepine, Opioide)
- Polypharmazie (definiert als mehr als 5 Medikamente) erhöht das Risiko für Interaktionen
- Polypharmazie führt zu Verschreibungskaskaden (Missinterpretation von Nebenwirkungen)

Arzneimitteltherapie im Alter: Pharmakokinetik

Resorption

Verteilung

Elimination

Resorption

orale Gabe: die Diffusion durch die Schleimhäute ist nahezu unverändert
aktive Transportmechanismen können verlangsamt erfolgen

intramuskuläre Gabe: Hämatom, Abszess, Nervenschaden, anaphylaktische Rk.

nur bei Patienten empfohlen, wo eine orale oder rektale Applikation nicht möglich ist

subkutane Gabe: langsamere Resorption durch herabgesetzte Durchblutung

transdermale Gabe: veränderte Hautbeschaffenheit?

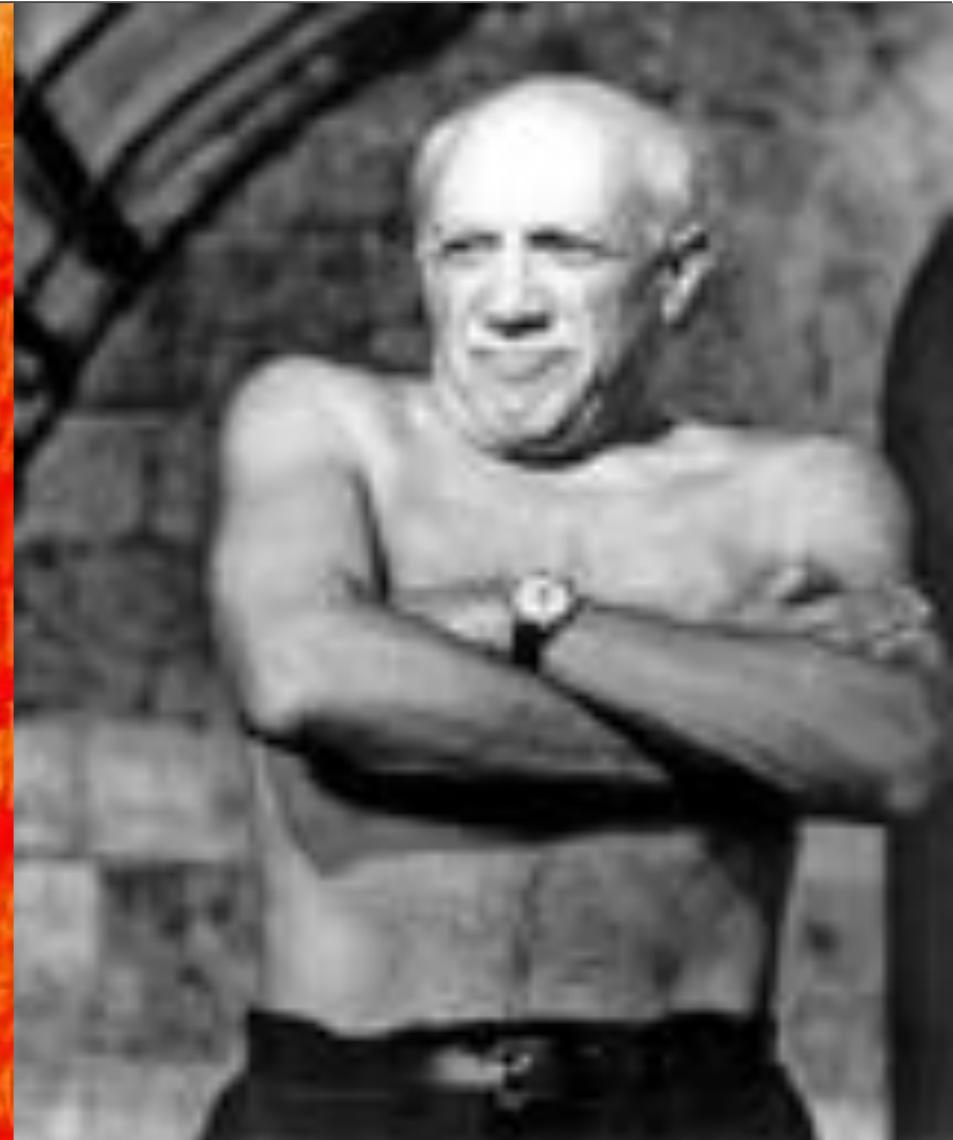
rektale Gabe: die Diffusion durch die Schleimhäute ist nahezu unverändert

Verteilung

Veränderungen im Alter	Folge
Extrazellulärvolumen ↓	Verteilungsvolumen für wasserlösliche Substanzen sinkt
Fettgewebe ↑ (Muskelmasse ↓)	Verteilungsvolumen für fettlösliche Substanzen wird grösser > verlängerte Wirkdauer
Albumin ↓	verminderte Plasmaeiweissbindung > erhöhter freier Pharmakonanteil
alpha 1-sauerer-Glykoprotein ↓	vermehrte Bindung basischer Pharmaka

Die Verteilungsräume verändern sich im Rahmen des Alterungsprozesses (biologisches Alter)

weitere Faktoren



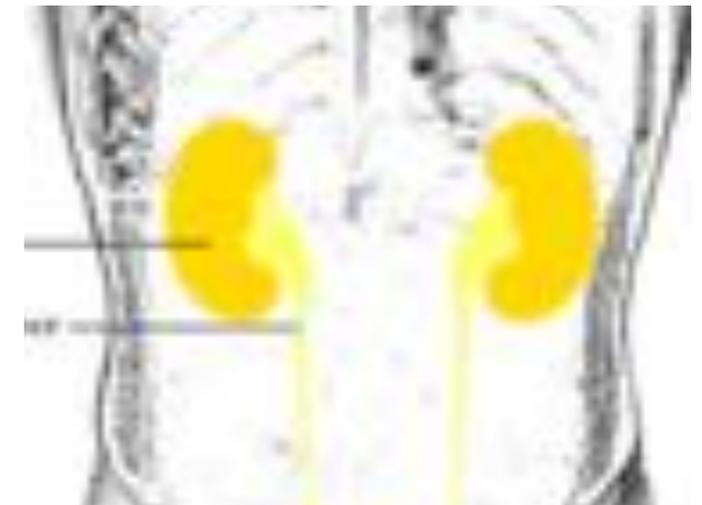
Ernährungszustand, chronische Krankheiten, körperliche Aktivität

Elimination

Im Alter kommt es zur Abnahme der Leber- und Nierenfunktion (HZV)

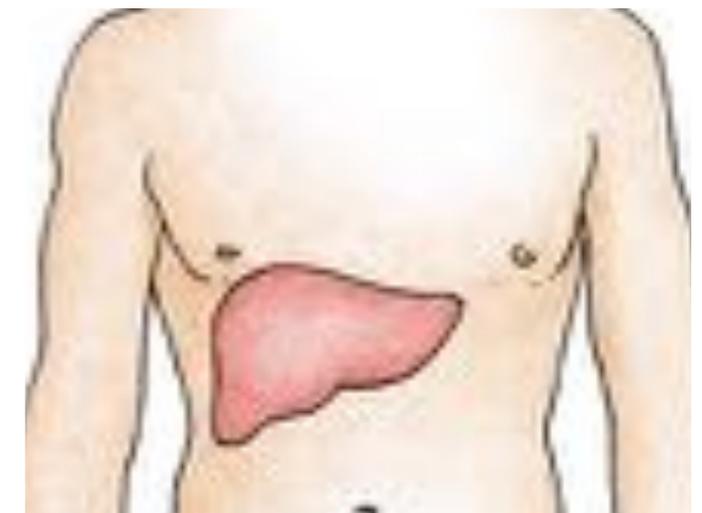
Abnahme der renalen Elimination:

- verminderte Nierendurchblutung
- verminderte glomeruläre Filtration
- verminderte tubuläre Sekretion



Abnahme der hepatischen Elimination:

- verminderte Leberdurchblutung
- eingeschränkte Funktion der mischfunktionellen Oxygenasen
- verminderte Glucuronidierung



Abnahme von Nieren- und Leberfunktion

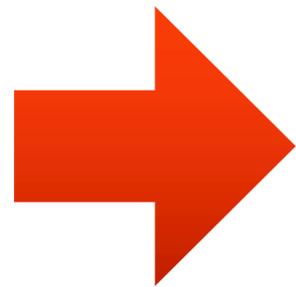
Es ist generell davon auszugehen, dass Arzneistoffe im Alter längere Halbwertszeiten haben.

Va. bedeutsam bei oral verabreichten Arzneimitteln mit einer tiefen Bioverfügbarkeit, bedingt durch einen hohen First Pass Effekt.

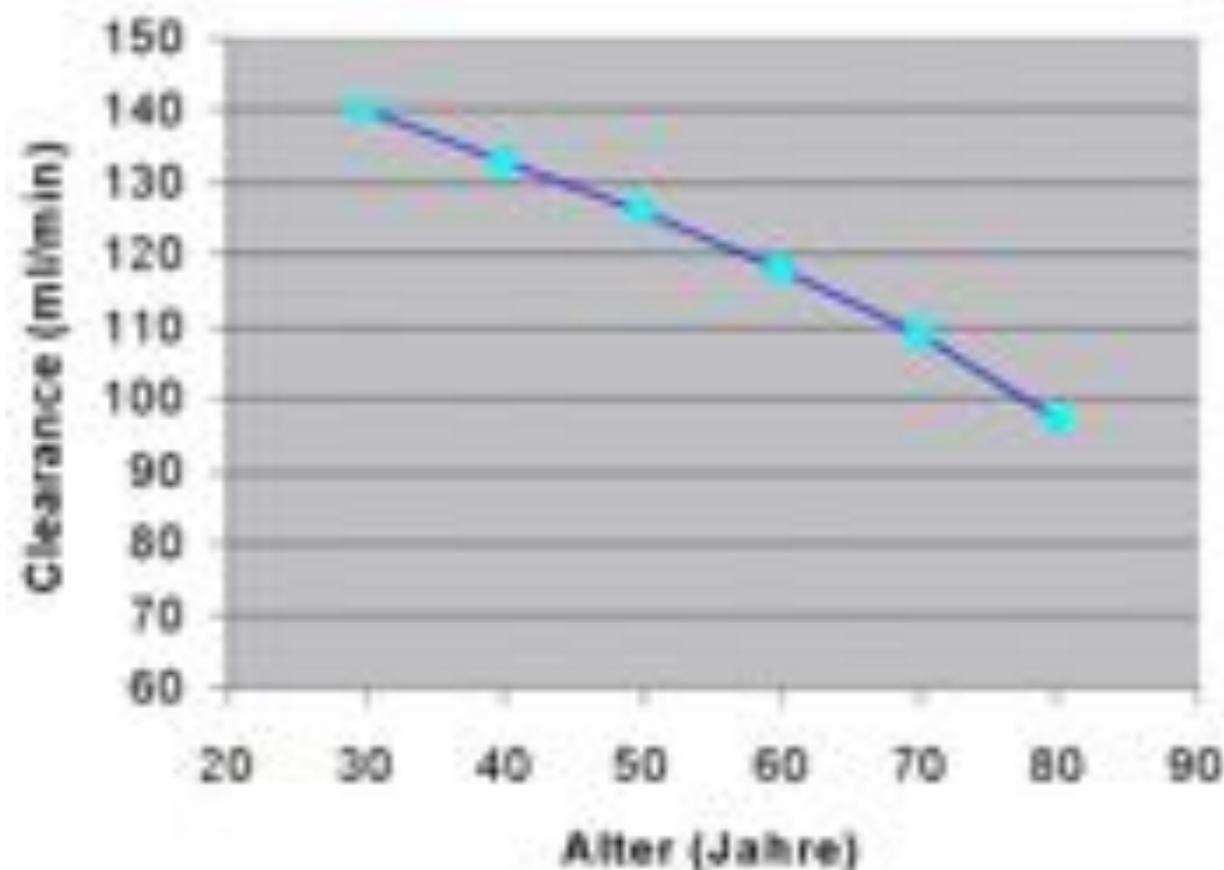
Antidepressiva: Imipramin, Trimipramin, Venlafaxin

Antimigränemittel: Sumatriptan

eingeschränkte Nierenfunktion



Dosisanpassung an die verminderte Kreatinin-Clearance



$$GFR_{\text{Cockcroft}} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{mass (kg)} [\times 0.85 \text{ if female}]}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

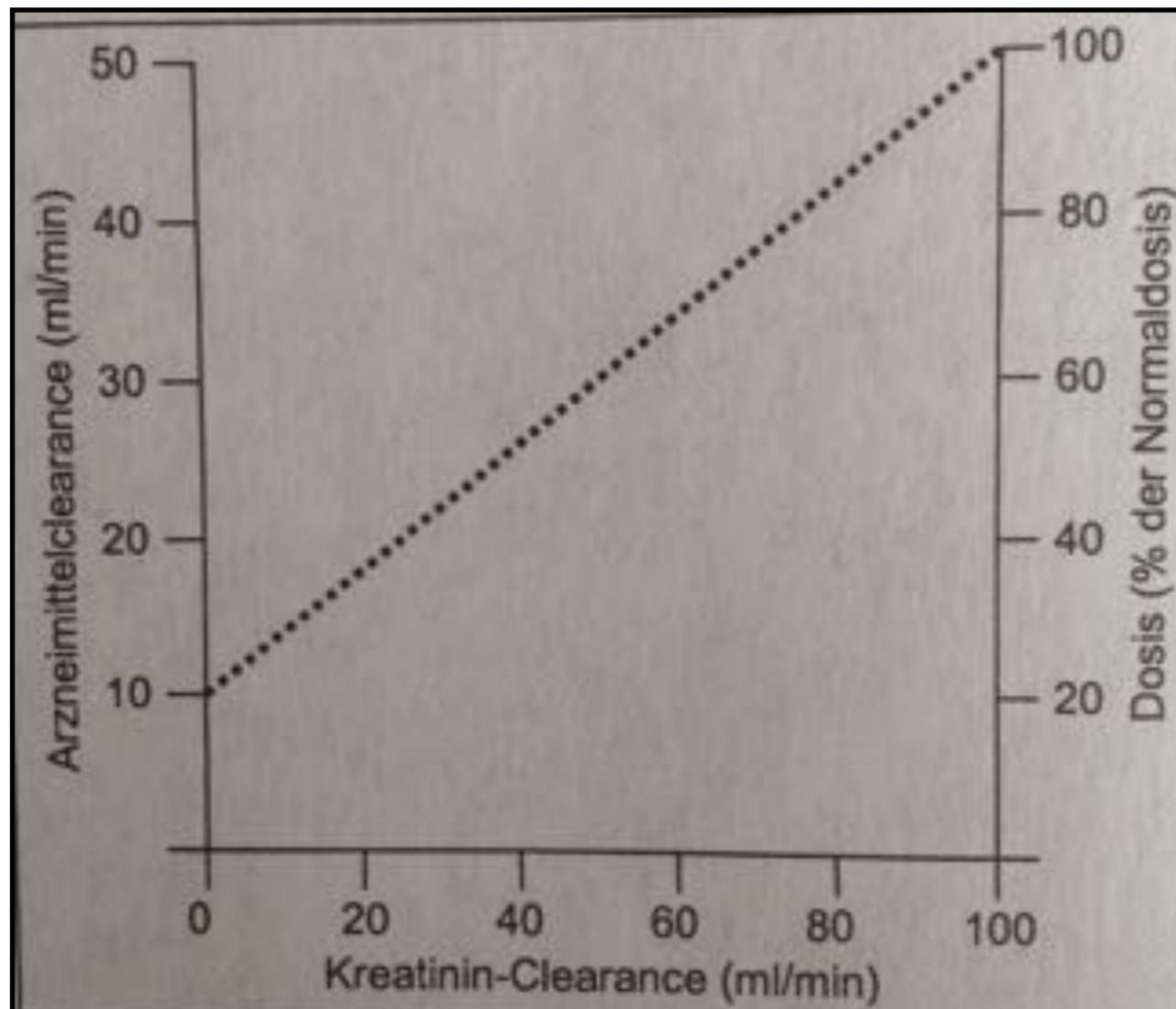
eGFR im jeweiligen Alter

Alter (in Jahren)	Mittlere eGFR
20–29	116 ml/min/1,73 m ²
30–39	107 ml/min/1,73 m ²
40–49	99 ml/min/1,73 m ²
50–59	93 ml/min/1,73 m ²
60–69	85 ml/min/1,73 m ²
über 70	75 ml/min/1,73 m ²

Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz

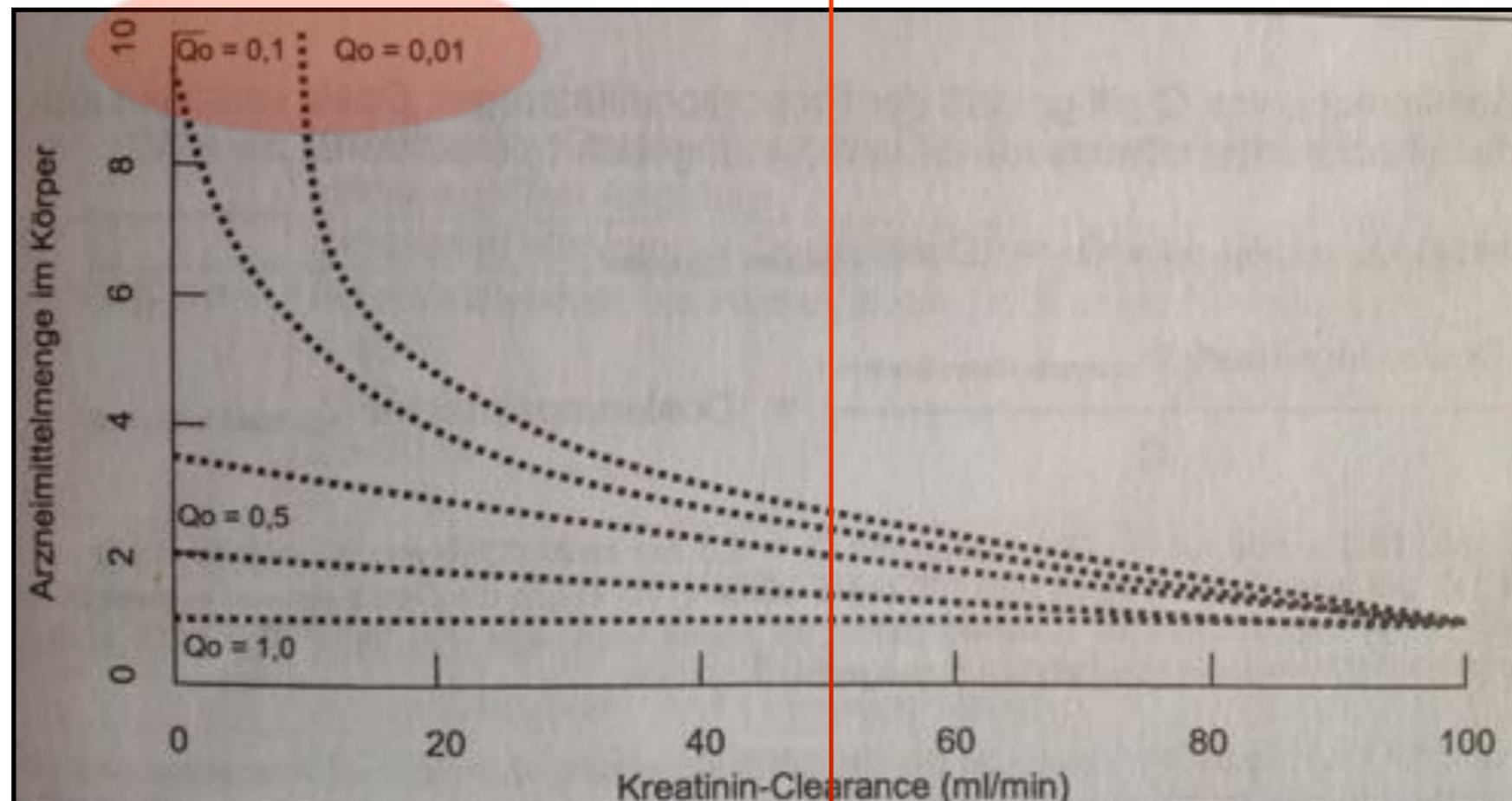
Proportionalitätsregel nach Dettli: die Arzneimittelclearance korreliert linear mit der Kreatinin-clearance. Eine Dosisanpassung kann erfolgen durch:

- Verringerung der Einzeldosis proportional zur verminderten Arzneimittelclearance
- Verlängerung des Dosisintervalls umgekehrt proportional zur verminderten Arzneimittelclearance



extrarenal eliminiertes Dosisanteil Q_0

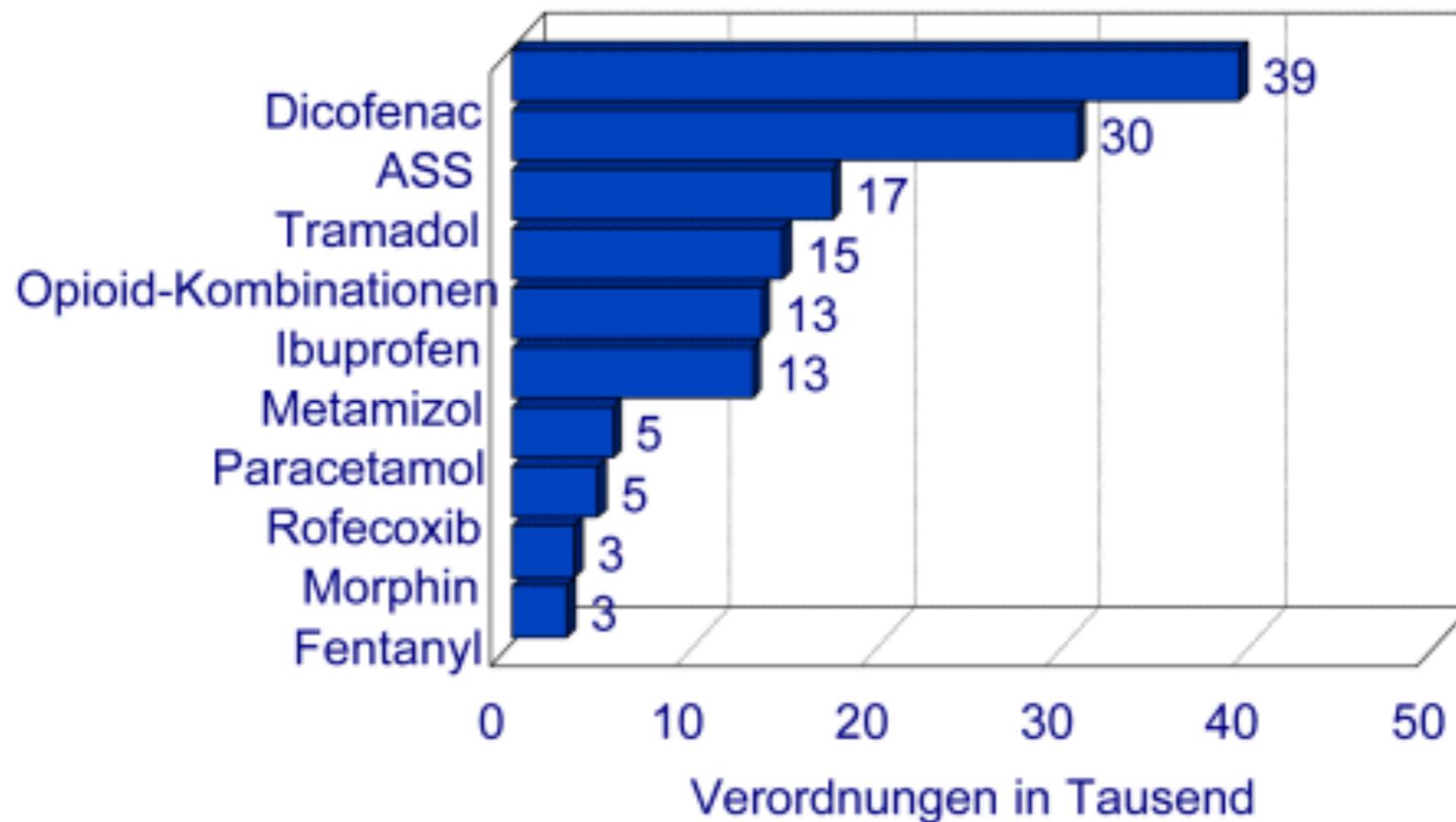
totale Arzneimittel-Clearance = renale Clearance + hepatische Clearance



➔ Dosisanpassung besonders wichtig, wenn Kreatinin-Clearance < 50 ml/h und $Q_0 < 0,5$



Schmerztherapie - Niedergelassene



N= 43.587 ältere Patienten (>70 Jahre) mit Schmerztherapie

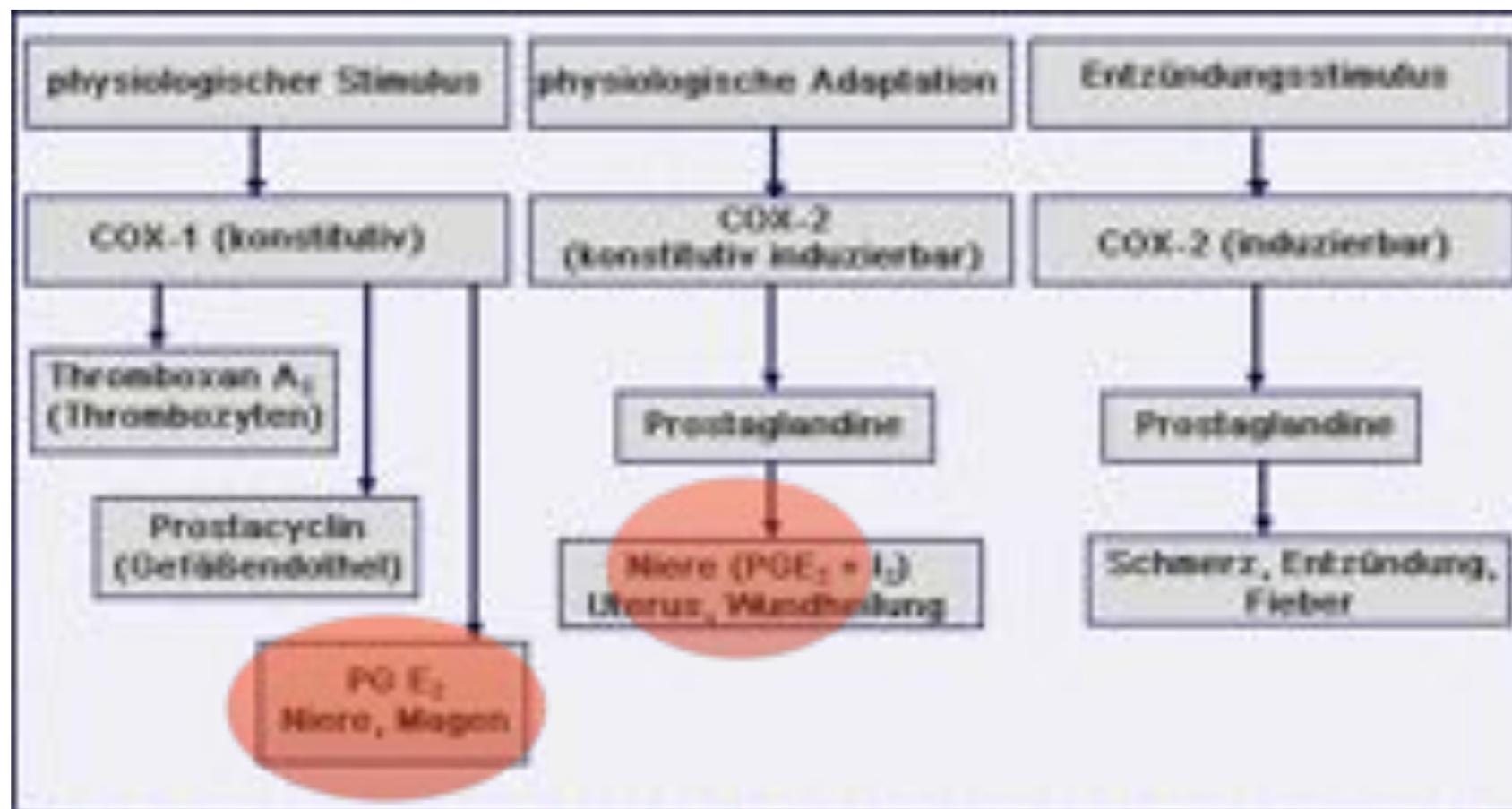
Nichtopioidide: NSAR, Paracetamol, Metamizol

Nicht-Opioid-Analgetika vermindern durch die Hemmung der Cyclooxygenase die Prostaglandinsynthese.

NSAR: vermindern periphere und zentrale PG-Synthese

Paracetamol: vermindert die zentrale PG-Synthese, Wirkmechanismus im Detail nicht geklärt

Metamizol: vermindert die periphere und zentrale PG-Synthese



Hemmung COX 1 und COX 2



NSAR: renale Nebenwirkungen

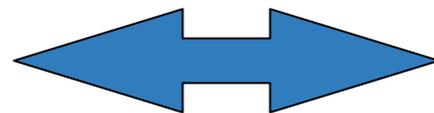


Reduzierte renale Durchblutung

erhöhtes Risiko bei Situationen mit stimuliertem RAAS, gesteigerter Bildung von Katecholaminen, ADH ua., die zur Vasokonstriktion führen:

- Herzinsuffizienz
- intravasaler Volumenmangel
- exzessive Diuretikagabe
- eingeschränkte Nierenfunktion (Kreat.Cl <50)

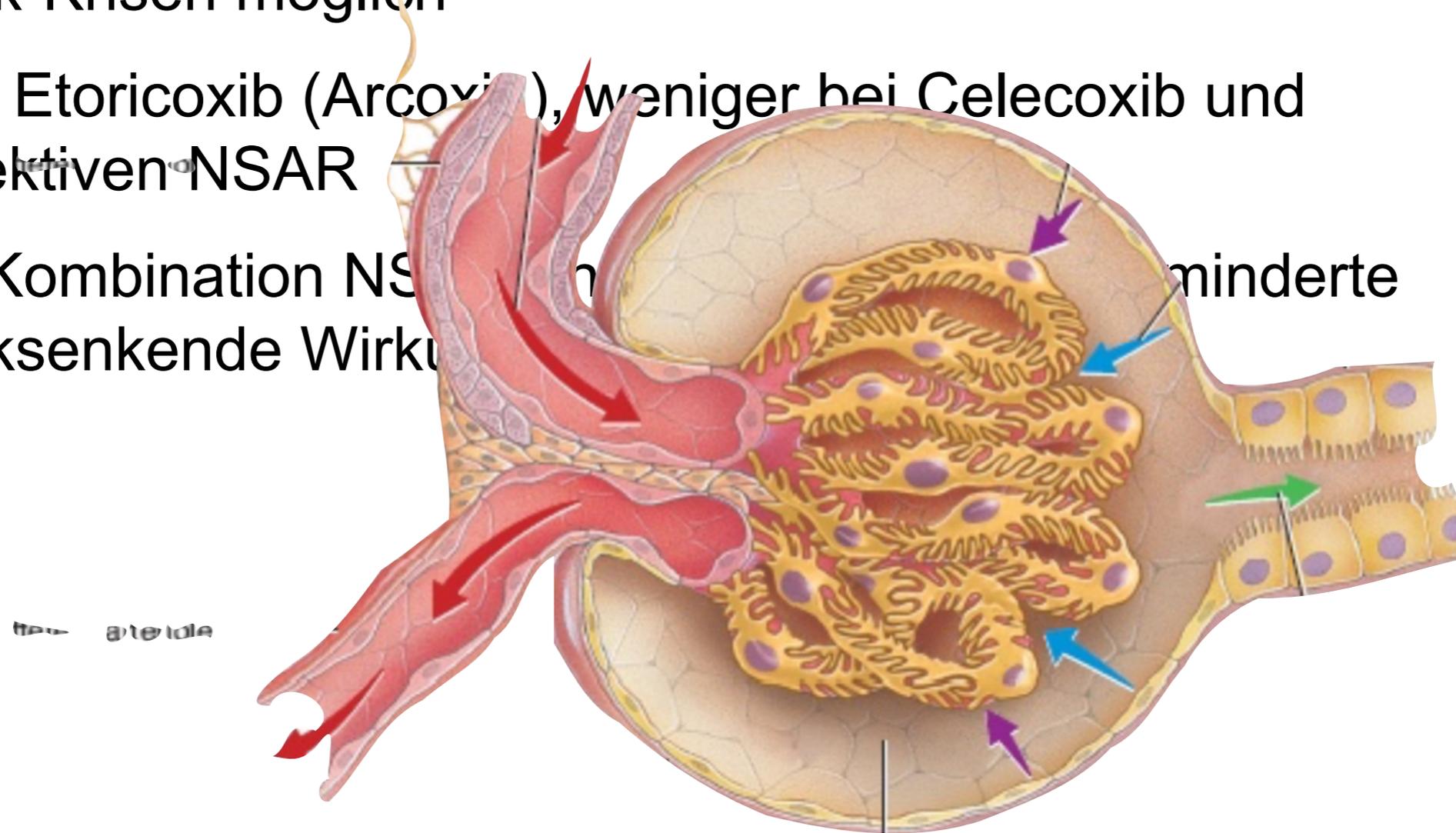
lokal vermehrt vasodilatierende
Prostaglandine (PG E2)



Cyclooxygenaseinhibitoren

NSAR: Blutdruckanstieg

- Blutdruckanstieg bei arterieller Hypertonie im Mittel um 5mmHg
- Im Einzelfall wesentlich höherer Anstieg und Begünstigung von Blutdruck-Krisen möglich
- Va. bei Etoricoxib (Arcoxia), weniger bei Celecoxib und nichtselektiven NSAR
- Cave: Kombination NSAR mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen minderte blutdrucksenkende Wirkung



WTR 57

21.12.12

LM 10", 21.12.12

S

WTR 57

21.12.12

Luzerner Kantonsspital

Nummer

Prozedur

21.12.12

87	65	165
252	1618	38
165	30	10
18	74	54

18.12.12 10:00 Uhr

Pat. Name

Operateur

Klasse 1-2
 AS TR
 2.46
 Kost
 612508 KEF
 G: 26.12.1929 E: 20.01.2017
 PD: 14514171 PID: 8314823
 LU-CMR NOTFALL 4806/0465

Anamnese: St
 O2 m. Bülle

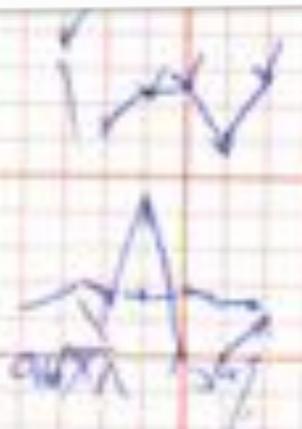
Fernfall (WTR)
 Deswegen UTR werden UTR
 sind, zum Beispiel
 werden, während der
 Tage, 3.5m Höhe
 Post-UTR, während
 während der UTR
 Handlungen, werden
 UTR, UTR, UTR

Deswegen UTR werden UTR
 UTR & UTR UTR

Dupliziert entsprechende Anamneseverfahren (Prozedur)
 für UTR

Patient ist ein (Name) über Anamneseverfahren aufge-
 wiesen und einverstanden.
 DWZimmer UTR
 Datum 12.12.12 Datum 20.12.12

Unterschrift Arzt Trog



Angina, Peripheres Arterien, Herzinfarkt (+ST-MI), NDB, Lipid, Diabetes, Hypertonie, Dyslipid

- Allergien unbekannt

EKG

Thorax

Bemerkungen: - PA Sp. 20/12 2017, 1/3...

Angina, Peripheres Arterien, Herzinfarkt (+ST-MI), NDB, Lipid, Diabetes, Hypertonie, Dyslipid

MICARDIS Tabl 80 mg

Telmisartan

C09CA07

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist

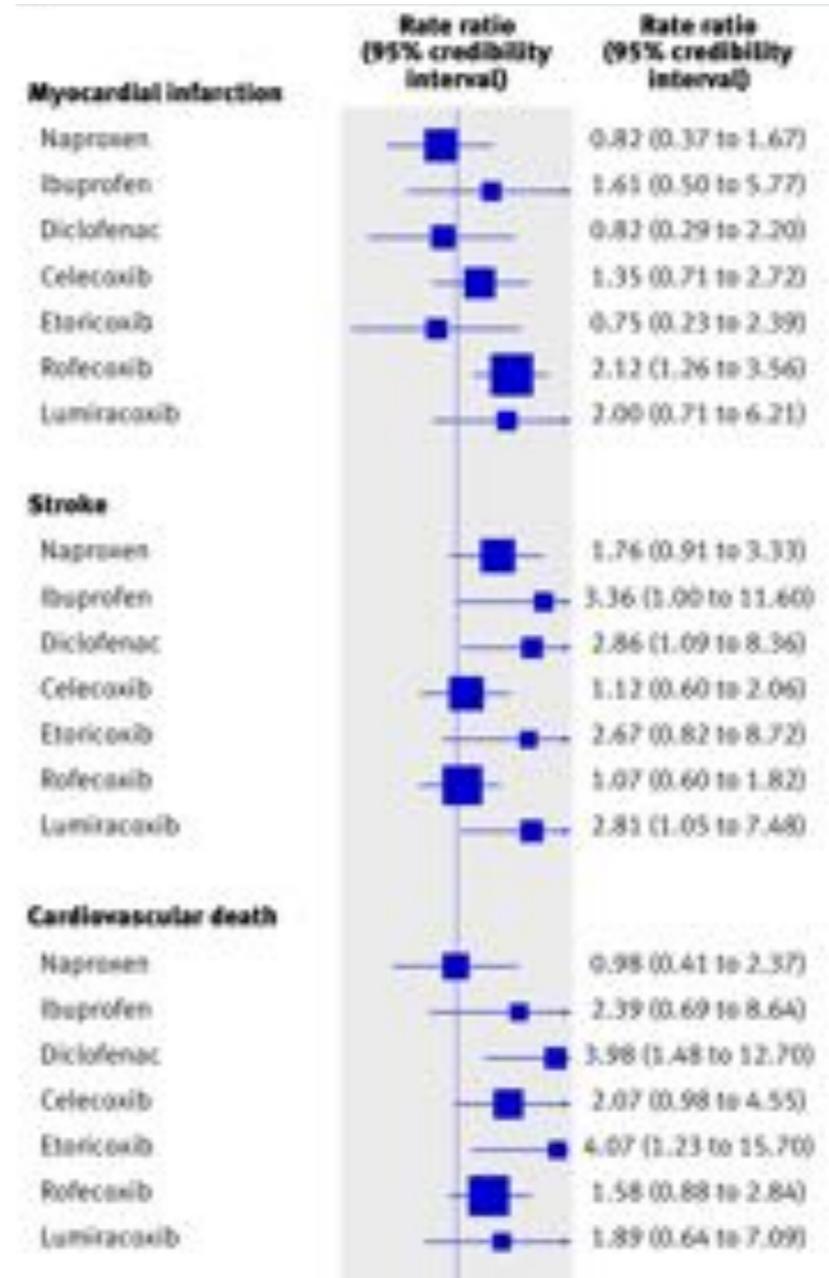
Hauptanamnese Leberung Verdaul. 2st Kardiale Mund und 2st Körperlage Pflegebericht / Nebenwirkungen	Neurologische Untersuchungen Gefäßuntersuchung Eigenständige Informationen zur Medikation <input type="checkbox"/> BIC Patient - siehe BIC Karte Wesentliche Pflegeempfehlungen Datum Zeit von bis	Vitalzeichen Blutdruck Herzfrequenz Sauerstoffsättigung Temperatur Atmung Ausscheidung	(Empty grid for patient data)											
			(Empty grid for patient data)											

NSAR: kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Placebo

kein erhöhtes Risiko für Naproxen, Diclofenac und Etoricoxib

alle NSAR scheinen mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein

alle NSAR mit Ausnahme von Naproxen zeigten ein erhöhtes Risiko



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 29, 2016

VOL. 375 NO. 26

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis

Steven E. Nissen, M.D., Neville D. Yeomans, M.D., Daniel H. Solomon, M.D., M.P.H., Thomas F. Lüscher, M.D., Peter Libby, M.D., M. Elaine Husni, M.D., David Y. Graham, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Lisa M. Wisniewski, R.N., Katherine E. Wolski, M.P.H., Qiuqing Wang, M.S., Venu Menon, M.D., Frank Ruschitzka, M.D., Michael Gaffney, Ph.D., Bruce Beckerman, M.D., Manuela F. Berger, M.D., Weihang Bao, Ph.D., and A. Michael Lincoff, M.D., for the PRECISION Trial Investigators*

ABSTRACT

CONCLUSIONS

At moderate doses, celecoxib was found to be noninferior to ibuprofen or naproxen with regard to cardiovascular safety. (Funded by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT00346216.)

RESULTS

A total of 24,081 patients were randomly assigned to the celecoxib group (mean [±SD] daily dose, 209±37 mg), the naproxen group (852±103 mg), or the ibuprofen group (2045±246 mg) for a mean treatment duration of 20.3±16.0 months and a mean follow-up period of 34.1±13.4 months. During the trial, 68.8% of the patients stopped taking the study drug, and 27.4% of the patients discontinued follow-up. In the intention-to-treat



OPEN ACCESS

Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data

Michèle Bally,^{1,2} Nandini Dendukuri,^{3,4} Benjamin Rich,⁴ Lyne Nadeau,⁴ Arja Helin-Salmivaara,⁵ Edeltraut Garbe,⁶ James M Brophy^{2,4,7}

¹Department of Pharmacy and Research Centre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, H2K 1N4, Canada

²Department of Epidemiology,

ABSTRACT

OBJECTIVE

To characterise the determinants, time course, and risks of acute myocardial infarction associated with use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs

RESULTS

A cohort of 446 763 individuals including 61 460 with acute myocardial infarction was acquired. Taking any dose of NSAIDs for one week, one month, or more than a month was associated with an increased risk of myocardial infarction. With use for one to seven days the probability of increased myocardial infarction risk (posterior probability of odds ratio >1.0) was 92% for celecoxib, 97% for ibuprofen, and 99% for diclofenac, naproxen, and rofecoxib. The corresponding odds ratios (95% credible intervals) were 1.24 (0.91 to 1.82) for celecoxib, 1.48 (1.00 to 2.26) for ibuprofen, 1.50 (1.06 to 2.04) for diclofenac, 1.53 (1.07 to 2.33) for naproxen, and 1.58 (1.07 to 2.17) for rofecoxib. Greater risk of myocardial infarction was documented for higher dose of NSAIDs. With use for longer than one month, risks did not appear to exceed those associated with shorter durations.

CONCLUSIONS

All NSAIDs, including naproxen, were found to be associated with an increased risk of acute myocardial infarction. Risk of myocardial infarction with celecoxib was comparable to that of traditional NSAIDs and was lower than for rofecoxib. Risk was greatest during the

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Evidence suggests that both traditional and cyclo-oxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can increase the risk of acute myocardial infarction

The timing of the risk, the effect of dose, treatment duration, and the comparative risks between NSAIDs are poorly understood

WHAT THIS STUDY ADDS

Using a bayesian meta-analysis of individual patient data and studying real world settings, it is shown that all traditional NSAIDs, including naproxen, appear to be associated with an increased risk of acute myocardial infarction

The risk with celecoxib does not seem to be greater than that with traditional NSAIDs. Onset of risk occurs in the first week

Short term use for 8-30 days at a high daily dose (celecoxib >200 mg, diclofenac >100 mg, ibuprofen >1200 mg, and naproxen >750 mg) is associated with the greatest harms, without obvious further increases in risk beyond the first 30 days



Juli 2013

Diclofenac – Neue Kontraindikationen und Warnhinweise nach europaweiter Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie über wichtige Einschränkungen bei der Anwendung von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln (systemische Darreichungsformen), als Folge einer europaweiten Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit, informieren.

Sie erhalten dieses Schreiben in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Zusammenfassung

- Der Nutzen von Diclofenac überwiegt die Risiken. Allerdings weisen die derzeit verfügbaren Daten darauf hin, dass die Therapie mit Diclofenac mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse, vergleichbar mit dem von selektiven COX-2-Hemmern, assoziiert ist.
- Diclofenac ist jetzt kontraindiziert bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz (New York Heart Association, NYHA, Stadien II-IV), ischämischer Herzerkrankung, peripherer Arterienerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollte die Behandlung überprüft werden.
- Die Behandlung mit Diclofenac sollte bei Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) nur nach sorgfältiger Abwägung begonnen werden.
- Bei allen Patienten sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet werden.

NSAR: gastrointestinale Nebenwirkungen

Table 1. Patients at increased risk for NSAID GI toxicity

High risk	
1.	History of a previously complicated ulcer, especially recent
2.	Multiple (>2) risk factors
Moderate risk (1–2 risk factors)	
1.	Age >65 years
2.	High dose NSAID therapy
3.	A previous history of uncomplicated ulcer
4.	Concurrent use of aspirin (including low dose) corticosteroids or anticoagulants
Low risk	
1.	No risk factors

H. pylori is an independent and additive risk factor and needs to be addressed separately (see text and recommendations).

Table 2. Summary of recommendations for prevention of NSAID-related ulcer complications

	Gastrointestinal risk*		
	Low	Moderate	High
Low CV risk	NSAID alone (the least ulcerogenic NSAID at the lowest effective dose)	NSAID+PPI/misoprostol	Alternative therapy if possible or COX-2 inhibitor+PPI/misoprostol
High CV risk* (low-dose aspirin required)	Naproxen + PPI/misoprostol	Naproxen + PPI/misoprostol	Avoid NSAIDs or COX-2 inhibitors. Use alternative therapy

*Gastrointestinal risk is stratified into low (no risk factors), moderate (presence of one or two risk factors), and high (multiple risk factors, or previous ulcer complications, or concomitant use of corticosteroids or anticoagulants). *High CV risk is arbitrarily defined as the requirement for low-dose aspirin for prevention of serious CV events. All patients with a history of ulcers who require NSAIDs should be tested for *H. pylori*, and if the infection is present, eradication therapy should be given.

PPI?

SCHLAGLICHTER

Geriatric

Neues zu bekannten Medikamenten bei älteren Patienten

Andreas E. Stuck

DOI: <https://doi.emh.ch/10.4414/smf.2018.03148>

Veröffentlichung: 17.01.2018

Schweiz Med Forum 2018;18(03):46-48

PPI und Demenzrisiko

Protonenpumpenhemmer (PPI) gehören zu den im Alter am meisten verordneten Medikamenten. Tierexperimentelle Studien zeigten schon früher, dass PPI zu einem Anstieg von Beta-Amyloiden im Gehirn von Mäusen führen und damit ein möglicher Zusammenhang zwischen PPI und Demenzrisiko bestehen könnte. Eine Studie mit Daten von über 70 000 über 75-jährigen Personen in Deutschland zeigt nun, dass länger dauernder PPI-Konsum zu einer Erhöhung des Demenzrisikos um fast 50% führen kann [1]. Die Studie hat Limitationen, insbesondere eine relativ schlechte Qualität der Erfassung der Diagnose Demenz. Dennoch, in der Gesamtschau mit den tierexperimentellen Daten ist dies ein ernstzunehmender Hinweis darauf, dass eine länger dauernde Einnahme von PPI im Alter nicht nur mit einem erhöhten Frakturrisiko, sondern auch mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergeht. Ein Grund mehr dafür, gerade bei alten Patienten PPI nur gezielt und zeitlich befristet einzusetzen.

1 Gomm W, von Holt K, Thomé F et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6.

NSAR und Antidepressiva

Was muss man bei der Kombination von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren mit NSAR beachten?

Kombination mit SSRI/ SNRI: bis zu 15fach erhöhtes GI- Blutungsrisiko

SSRI/ SNRI hemmen die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten, daraus resultiert eine verminderte Thrombozytenaggregation

SSRI: direkte Steigerung der Magensäureproduktion

Interferenz mit Aspirin

Der präventive Effekt von Aspirin resultiert aus der irreversiblen Acetylierung der aktiven Seite der Cyclooxygenase in den Thrombozyten.

Dieser Effekt kann bei gleichzeitiger Medikation von nichtselektiven NSAR (Naproxen und Ibuprofen, nicht Diclofenac, nicht Celecoxib) reduziert sein (gemeinsame Bindungsstelle).

- Die regelmässige Gabe von NSAR sollte bei Patienten unter low-Dose- Aspirin vermieden werden.
- Wenn nicht vermeidbar sollte das ASS mindestens 2 Stunden vor dem NSAR eingenommen werden.

NSAR: zentralnervöse Effekte

- Zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit und Depression sowie ein delirogenes Potential sind im Zusammenhang mit NSAR beschrieben.
- Der genaue Zusammenhang ist unklar.
- NSAR sind potentiell ungünstige Medikamente für Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder relevanten zerebralen Vorerkrankungen (Demenz).

American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel

The 2015 American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria are presented. Like the 2012 AGS Beers Criteria, they include lists of potentially inappropriate medications to be avoided in older adults. New to the criteria are lists of select drugs that should be avoided or have their dose adjusted based on the individual's kidney function and select drug-drug interactions documented to be associated with harms in older adults. The specific aim was to have a 13-member interdisciplinary panel of experts in geriatric care and pharmacotherapy update the 2012 AGS Beers Criteria using a modified Delphi method to systematically review and grade the evidence and reach a consensus on each existing and new criterion. The process followed an evidence-based approach using Institute of Medicine standards. The 2015 AGS Beers Criteria are applicable to older adults with the exclusion of those in palliative or hospice care. Careful application of the criteria by health care professionals, consumers, payors, and health systems should lead to closer monitoring of drug use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2227-2246, 2015.

Key words: Beers List; medications; Beers drugs; older adults; polypharmacy

older adults is one strategy to decrease the risk of adverse events. Interventions using explicit criteria have been found to be an important component of strategies for reducing inappropriate medication usage.¹⁻³

The AGS Beers Criteria for PIM Use in Older Adults are one of the most frequently consulted sources about the safety of prescribing medications for older adults. The AGS Beers Criteria are used widely in geriatric clinical care, education, and research and in development of quality indicators. In 2011, the AGS assumed the responsibility of updating and maintaining the Beers Criteria and, in

ORIGINAL ARTICLE

Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List

Stefanie Holt, Sven Schmiedl, Petra A. Thürmann

SUMMARY

Background: Certain drugs are classified as potentially inappropriate medications (PIM) for the elderly because they carry an increased risk of adverse drug events in this patient group. PIM lists from other countries are of limited usefulness in Germany because different drugs are on the market in each country and prescribing practices vary as well. Thus, a list of potentially inappropriate medications for the elderly was developed specifically for use in

Germany, the Federal Statistical Office (Statistisches Bundesamt) currently predicts a marked rise in the percentage of elderly people in the population, with the number of people over age 80 rising by more than 4 million, to approximately 10 million, by the year 2050 (e1). Multimorbidity is more common in advanced age (1) and leads inevitably to polypharmacy. According to an annual report of medical prescribing in Germany (Arzneiverordnungsberichterstattung), persons over age 65 participate in the German statutory health insur-

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/d Diclofenac Diflunisal Etoricoxib Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclizolam Mefenamic acid Meloxicam Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those aged >75 or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3-6 months and in ~2-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin	Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer disease, and acute kidney injury in older adults			
Pentazocine	Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other opioid analgesic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Skeletal muscle relaxants: Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

The primary target audience is practicing clinicians. The intentions of the criteria are to improve the selection of prescription drugs by clinicians and patients, evaluate patterns of drug use within populations, educate clinicians and patients on proper drug usage, and evaluate health outcomes, quality-of-care, cost, and utilization data.

CNS = central nervous system; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Fazit NSAR

- Problematische Medikamente bei Langzeitanwendung bei älteren Patienten.
- Das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigt Naproxen
- Naproxen sollte mit einem PPI in Komedikation eingesetzt werden.
- NSAR sollten bei zu befürchtender Ischämie gemieden werden.
- Cave bei Kombination mit ACE-Hemmern.

Paracetamol

- Bei mässig ausgeprägter Schmerzsymptomatik einsetzbar
- Paracetamol wird inaktiviert durch Glucuronidierung (55%), Sulfatierung (30%) und Konjugation.
- Wirkmechanismus im Detail nicht geklärt: Hemmung der Cyclooxygenase, Aktivierung absteigender schmerzhemmender Bahnen, spinale Wirkung am NMDA-Rezeptor, Cannabinoidsystem, serotonerges System
- Kaum Nephropathie-Gefahr in therapeutischer Dosis. Langfristiger Gebrauch kann jedoch zu Nierenschädigung führen (interstitielle Nephritis).
- Günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, eindeutig dosisabhängige und damit vorhersehbare unerwünschte Wirkung (Leberschädigung)
- Kaum Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Dosisreduktion bei Leberfunktionsstörung

Kontraindiziert bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei schwerer Niereninsuffizienz

OPEN ACCESS



Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials

Gustavo C Machado,¹ Chris G Maher,¹ Paulo H Ferreira,² Marina B Pinheiro,² Chung-Wei Christine Lin,¹ Richard O Day,^{3,4} Andrew J McLachlan,^{5,6} Manuela L Ferreira^{1,7}

¹The George Institute for Global Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2000, Australia

²Faculty of Health Sciences, University of Sydney, Sydney, NSW 2147, Australia

³Department of Clinical Pharmacology, St Vincent's Hospital and University of New South Wales, Sydney, NSW 2010, Australia

⁴School of Medical Sciences, Department of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW 2033, Australia

⁵Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, NSW 2050, Australia

⁶Centre for Education and Research on Ageing, Concord Hospital, Sydney, NSW 2139, Australia

⁷Institute of Bone and Joint Research, The Kirling Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2053, Australia

Correspondence to: G C Machado gmachado@georgeinstitute.org.au

Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1225>)

Cite this as: *BMJ* 2015;350:b1225

doi:10.1136/bmj.b1225

Accepted: 04 February 2015

ABSTRACT

OBJECTIVE

To investigate the efficacy and safety of paracetamol (acetaminophen) and osteoarthritis

DESIGN

Systematic review

DATA SOURCES

Medline, Embase, Lilacs, Inspec, Cochrane Collaboration

ELIGIBILITY CRITERIA

Randomised placebo controlled trials of paracetamol for spinal pain (neck or low back) and osteoarthritis of the hip or knee.

DATA EXTRACTION

Two independent reviewers extracted data on pain intensity, disability, and adverse events. Rescue medication was converted to worst possible pain score.

RESULTS

12 reports (13 randomised trials) were included. There was "high quality" evidence that paracetamol is

ineffective for reducing pain intensity (weighted mean difference -0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing disability (weighted mean difference -0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing adverse events (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing rescue medication (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing hospitalisation (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing quality of life (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

ineffective for reducing mortality (weighted mean difference 0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9)

CONCLUSIONS

Paracetamol is ineffective in the treatment of low back pain and provides minimal short term benefit for people with osteoarthritis. These results support the reconsideration of recommendations to use paracetamol for patients with low back pain and osteoarthritis of the hip or knee in clinical practice guidelines.

reconsideration of recommendations to use paracetamol for patients with low back pain and osteoarthritis of the hip or knee in clinical practice guidelines.

SYSTEMATIC REVIEW REGISTRATION

PROSPERO registration number CRD42013006367.

Introduction

Low back and neck pain (spinal pain) are leading causes of disability worldwide, and osteoarthritis of the hip or knee is the 11th highest contributor to global disability, when disability is measured by years lived with disability.¹ The point prevalence of spinal pain is 94%, and osteoarthritis affects nearly 4% of the global population.²⁻⁴ The increasing healthcare expenditure for these conditions is mostly attributed to the increasing cost of prescription medicines, accounting for about 20% of the total cost.⁵

Prescription of drugs is the most common approach to treatment used by general practitioners for spinal pain and osteoarthritis,⁶ and guidelines consistently recommend the prescription of paracetamol (acetaminophen) as the first line analgesic for these conditions.⁷⁻⁹ There has, however, been controversy about keeping paracetamol in the most recent guidance on osteoarthritis from the National Institute for Health and Care

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Clinical guidelines recommend paracetamol as first line analgesic drug for both spinal pain (neck and low back pain) and osteoarthritis of the hip and knee. The evidence base supporting these recommendations has recently been called into question.

WHAT THIS STUDY ADDS

High quality evidence suggests that paracetamol is ineffective in reducing pain and disability or improving quality of life in patients with low back pain.

There is high quality evidence that paracetamol offers a small but not clinically important benefit for pain and disability reduction in patients with hip or knee osteoarthritis.

Though high quality evidence shows that patients taking paracetamol are nearly four times more likely to have abnormal results on liver function tests compared with those taking oral placebo, the clinical relevance of this is unclear.

Metamizol (Novalgin)

Wirkmechanismus: im Detail ungeklärt

wahrscheinlich Beeinflussung des peripheren und des zentralen Nervensystems

die wirksamen Metaboliten des Metamizol sind liquorgängig und erreichen schnell hohe Konzentrationen im Liquor

wahrscheinlich Modulation des endogenen Opioidsystems, Hemmung von NMDA- Rezeptoren und COX- Enzymen im Gehirn und/ oder dorsalen Rückenmark

Metamizol

- analgetische und antipyretische Potenz vergleichbar mit NSAR, spasmolytisch
- Überempfindlichkeitsreaktionen: Agranulozytose (Risiko 1:1'000'000), Leukopenie, Urtikaria bis anaphylaktischer Schock
- Kontraindiziert bei hämatologischen Erkrankungen oder gleichzeitiger Gabe potenziell knochenmarksschädigender Substanzen, zB. Methotrexat
- Blutdruckabfälle bis hin zu Schockreaktionen (zu schnelle iv.-Injektion, ev. bei älteren Patienten mit orthostatischer Dysregulation auch bei Tropfenform)
- sehr selten gastrointestinale Beschwerden
- Nieren und Leberinsuffizienz: Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz wird empfohlen, hohe Metamizoldosen zu vermeiden, da die Elimination in diesen Fällen reduziert ist. Jedoch ist für die Kurzzeitbehandlung keine Dosisreduktion notwendig. Für die Langzeitbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor.
- Alte Patienten/Schlechter Gesundheitszustand: Bei alten Patientinnen und Patienten und Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand muss eine mögliche Verschlechterung der Nieren- und Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

Wirksamkeit der Nichtopioidanalgetika

Tab. 18.2 Wirksamkeit von Nicht-Opioid-Analgetika beim akuten postoperativen Schmerz (im Vergleich: Morphindynamik)

Substanz	Dosis	WOP
Acetylsalicylsäure (ASA) (100)	600 mg	1.8
Codein (20)	1.200 mg	2.8
Codein (20)	300 mg	4.2
Codein (20)	600 mg	5.8
Codein (20)	1.200 mg	7.8
Codein (20)	300 mg	11.8
Codein (20)	600 mg	15.8
Codein (20)	1.200 mg	21.8
Codein (20)	300 mg	25.8
Codein (20)	600 mg	31.8
Codein (20)	1.200 mg	37.8
Codein (20)	300 mg	41.8
Codein (20)	600 mg	47.8
Codein (20)	1.200 mg	53.8
Codein (20)	300 mg	57.8
Codein (20)	600 mg	63.8
Codein (20)	1.200 mg	69.8
Codein (20)	300 mg	73.8
Codein (20)	600 mg	79.8
Codein (20)	1.200 mg	85.8

WOP = **Wirkungswert** (Wirkungswert) der Patienten, die behandelt werden muss, damit ein Patient eine 10%ige Schmerzreduktion erfährt

Opioide

Papaver somniferum

Morphin, Codein, Papaverin, Thebain

- keine Endorgantoxizität
- individuelle Therapie möglich
- breite Palette an Substanzen und Verabreichungsformen
- Retardpräparate
- Schnell wirksame Präparate (Onkologie)

Indikation

7. Evidenzbasierte Empfehlung - Langzeittherapie (≥ 6 Monate): Opioidhaltige Analgetika können bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, chronischem Arthroseschmerz und chronischen neuropathischen Schmerzen (Polyneuropathien verschiedener Ätiologie, Postzosterneuralgie), welche unter einer zeitlich befristeten Therapie (4-12 Wochen) eine klinisch relevante Reduktion von Schmerzen und/oder körperlichem Beeinträchtigungserleben bei fehlenden oder geringen Nebenwirkungen angeben, langfristig als Therapieoption angeboten werden. EL3a, offene Empfehlung. Starker Konsens

Opioide: Nebenwirkungen

- Obstipation 16%: keine Toleranzentwicklung, Laxantien geben
- Übelkeit 15%: vor allem bei Beginn, Toleranzentwicklung hilft
- Schwindel 8%
- Somnolenz 9%: Toleranzentwicklung hilft
- Erbrechen 5%
- Hauptprobleme 4% (trockene Haut, Juckreiz)
- Verwirrtheit/ Dysphorie: ausreichende Hydrierung sicherstellen, Kreatininkontrolle
- Atemdepression: bei Schmerzen idR. kein Problem
- Myoklonien: Behandlung mit Clonazepam (Rivotril)
- Harnretention (anticholinerge Effekte)
- Abhängigkeit/ Suchtgefahr: bei Einsatz als Analgetikum idR. unproblematisch
- verminderte kognitive Leistungsfähigkeit: vor allem am Anfang der Therapie, Toleranzentwicklung hilft (Cave Komedikation und Komorbidität!)
- Sturzrisiko: Rigidität der quergestreiften Muskulatur (Ausnahme Buprenorphin)

Opioide: zentralnervöse UAW

Cave: Verstärkung durch gleichzeitige Gabe von:

- Antidepressiva
- Antikonvulsiva
- Benzodiazepine
- Neuroleptika
- sedierende Antihistaminika
- Alkohol

Welches Opioid?

- Erfahrung des Arztes
- Alter des Patienten
- Nierenfunktion/ Leberfunktion?
- Komorbiditäten
- Komedikation
- andere (Genetik)

Opioide bei Niereninsuffizienz

Vorbemerkung: Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Opioiddosierung vor allem an der klinischen Wirkung, nicht an den Laborwerten der Organfunktion ausgerichtet. Bei schweren Einschränkungen (Serumwerte: Kreatinin > 3 mg% bzw. GFR < 15 ml/min bzw. Harnstoff > 100 mg%) sollten **Buprenorphin, Fentanyl oder Hydromorphon** bevorzugt werden.

Online-Tool für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz der Pharmakologie der
Universität Heidelberg: <http://dosing.de/>

Opiode bei Leberinsuffizienz

Vorbemerkung: Bei eingeschränkter Organfunktion wird die Opioiddosierung vor allem an der klinischen Wirkung, nicht an den Laborwerten der Organfunktion ausgerichtet. Im Gegensatz zum Kreatinin bei der Nierensuffizienz gibt es keinen einzelnen Laborparameter, mit dem sich das Ausmaß der Leberinsuffizienz abschätzen lässt. Bei fortgeschrittener Einschränkung der Exkretion (Bilirubin > 3 mg%) und - Synthese (INR $> 2,3$ bzw. Quick <40 %) sollten **Fentanyl oder Hydromorphon** bevorzugt werden.

Tramadol

- mittelstark wirksames Opioid
- Stimulation der μ -Rezeptoren
- Hemmung des synaptischen Reuptaks von Noradrenalin und Serotonin
- Metabolisation über CYP2D6 (genetische Varianten!)
- Opioidale Wirkung beruht auf dem Metaboliten O-Desmethyl-Tramadol
- maximale Tagesdosis: 400mg (geriatrische Patienten: 200mg)
- keine Kombination mit SSRI, SNRI und MAO-Hemmern

Codein

Wird über CYP2D6 in das analgetisch wirksame Morphin umgewandelt.

Wirkung ist stark von den genetischen Varianten abhängig ("poor", "intermediate", "extensive" und "ultra-rapid" Metabolizer)

Low Metabolizer: 10% der Bevölkerung, kaum Effekt

Ultra-rapid Metabolizer: ca. 3-4%, höhere Konzentrationen, Nebenwirkungen

Va. ältere Patienten leiden häufig unter Obstipation bei Codein-Medikation

Morphin

Reiner Agonist (v.a. μ)

Orale Bioverfügbarkeit 30%(-50%)

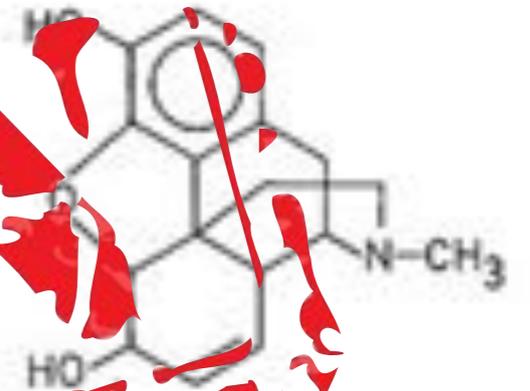
Vorwiegend renale Ausscheidung

Kumulation von Metaboliten bei Niereninsuffizienz

- Neuroexzitatorische Metaboliten: Mo-6-Glucuronid (Myocloni...)

- Analgetische Metaboliten: Mo-3-Glucuronid (Sedation,...)

Hepathopathien ohne wesentlichen Einfluss auf Metabolismus



Morphin

Oxycodon

Reiner Agonist (v.a. μ)

Oral doppelt so stark wie MST (10mg MST = 5mg Ox)

Semisynthetisches Opioid

Hohe orale Bioverfügbarkeit (60-70%)

Bis 50% Erhöhung Plasmakonzentration bei Leberhepatopathie

Geeignet bei Niereninsuffizienz (keine toxischen Metaboliten)

Cave: Suchtpotential (USA)

Praxis: Weniger Nausea

Praxis: Keine intravenöse Applikationsform

Praxis: Pipette!



Oxycodon/ Naloxon?

Ralf

A Randomized Controlled Noninferiority Trial

Authors: [unreadable], [unreadable], [unreadable], [unreadable], [unreadable], [unreadable]

Pain Score

4 points rebound time
1 point rebound time

21:12

0:09 21:19

30. Jan. 2017

Oxycodon/ Naloxon (Targin)

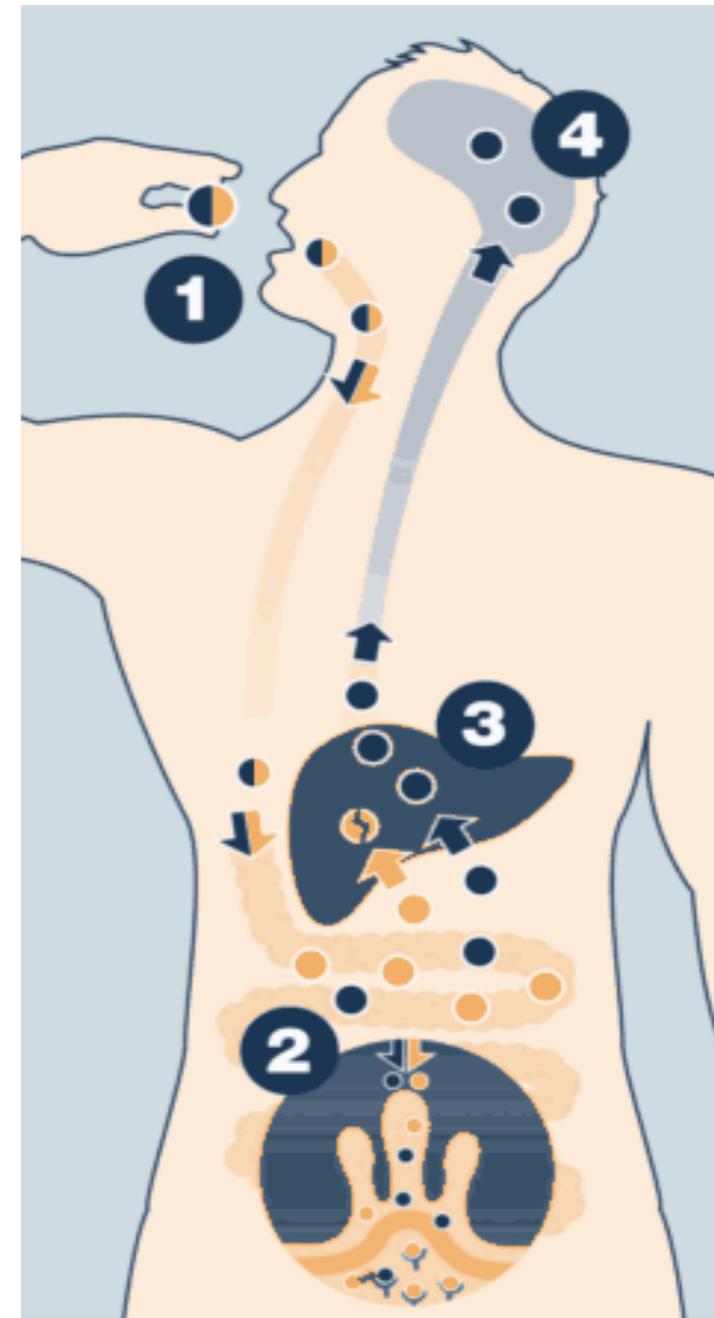
5/2,5mg, 10/5mg, 20/10mg, 40/20mg

Antagonist Naloxon

- Hohe Rezeptor-Affinität am Darm lokal
- Weniger Obstipation
- Über Pfortader und Leber eliminiert (zu 97%)

Maximaldosis 2x80/40mg

- weitere Steigerung mit Oxycontin möglich
- Reservemedikation ebenfalls mit Oxycodon



Im Alter keine Dosisanpassung bei normaler Leber- und Nierenfunktion.

Fentanyl

im Vergleich zu Morphin deutlich lipophiler (Anwendung als Pflaster möglich)
etwa 100-mal potenter
über CYP3A4 zu fentanyl metabolisiert, dieses ist inaktiv und nicht toxisch
Elimination der Metaboliten vorwiegend renal
kann mit der nötigen Vorsicht bei NI eingesetzt werden
HWZ Pflaster: ca. 20-30h

Buprenorphin

Semi-synthetisches Opioid, Na-Kanalblockerwirkung

„Partial agonist“, „mixed ago-antagonist“

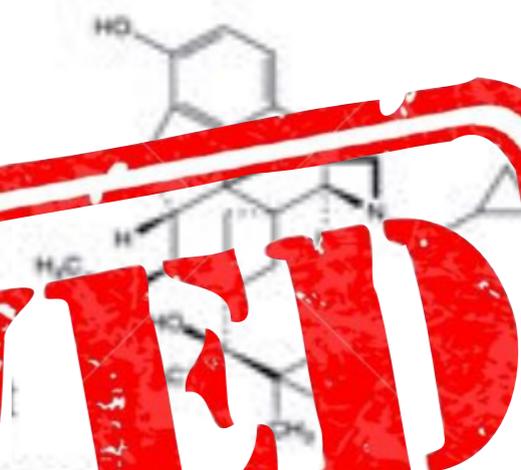
In tiefen Dosen klinisch wirksam wie ein reines Agonist

Haftet stark am Rezeptor, mit starker Stimulation des Zellkerns

Breitere Sicherheitsmarge als volle Agonisten

Einsetzbar bei Niereninsuffizienz (20% renale Elimination)

Hohe Dosen 6-32mg/Tag in der Opioidsubstitutionsbehandlung



Praxis: Pflasterallergie

Praxis: gute Wirkung bei neuropatischen Schmerzen

Praxis: schwierige Antagonisierbarkeit

Methadon

Methadone should not be the first choice for an ER/LA opioid. Only clinicians who are familiar with methadone's unique risk profile and who are prepared to educate and closely monitor their patients—including risk assessment for QT prolongation and consideration of electrocardiographic monitoring—should consider prescribing methadone for pain.

Reiner Agonist (v.a. μ) und NMDA-Rezeptorblocker

schnell und protrahiert wirkende Komponente, daher keine Retardform nötig

Hohe orale Bioverfügbarkeit (> 80%)

HWZ 7-52 Std, grosse interindividuelle Unterschiede

Dosis po = iv = sc (cave Hautirritation)

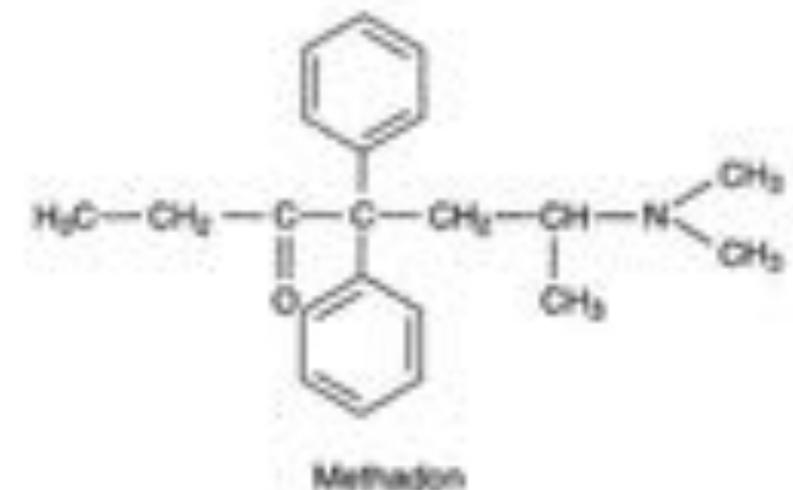
Geeignet bei Niereninsuffizienz

Bei zu schneller Steigerung Kumulationsgefahr

Praxis: Startdosis: 3 x 2.5-5mg

Praxis: Reservemedikation alle 3h

Praxis: Effektiv bei neuropathischen Schmerzen (Opioid und NMDA-Rezeptorbl.)



Therapiebeginn

19. Klinischer Konsensuspunkt – Titration: Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. Starker Konsens

start low, go slow



17. Klinischer Konsensuspunkt - Einnahmeschema: Die Einnahme der opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan (in Abhängigkeit von der Wirkdauer des jeweiligen Präparates) erfolgen. Starker Konsens

Special Communication

CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016

Deborah Doseff, MD, MPH, Tamara M. Hoepflich, PhD, Roger Chou, MD

IMPORTANCE Primary care clinicians find managing chronic pain challenging. Evidence of long-term efficacy of opioids for chronic pain is limited. Opioid use is associated with serious risks, including opioid use disorder and overdose.

OBJECTIVE To provide recommendations about opioid prescribing for primary care clinicians treating adult patients with chronic pain outside of active cancer treatment, palliative care, and end-of-life care.

PROCESS The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) updated a 2014 systematic review on effectiveness and risks of opioids and conducted a supplemental review on benefits and harms, values and preferences, and costs. CDC used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework to assess evidence type and determine the recommendation category.

EVIDENCE SYNTHESIS Evidence consisted of observational studies or randomized clinical trials with notable limitations, characterized as low quality using GRADE methodology. Meta-analysis was not attempted due to the limited number of studies, variability in study designs and clinical heterogeneity, and methodological shortcomings of studies. No study evaluated long-term (>1 year) benefit of opioids for chronic pain. Opioids were associated with increased risks, including opioid use disorder, overdose, and death, with dose-dependent effects.

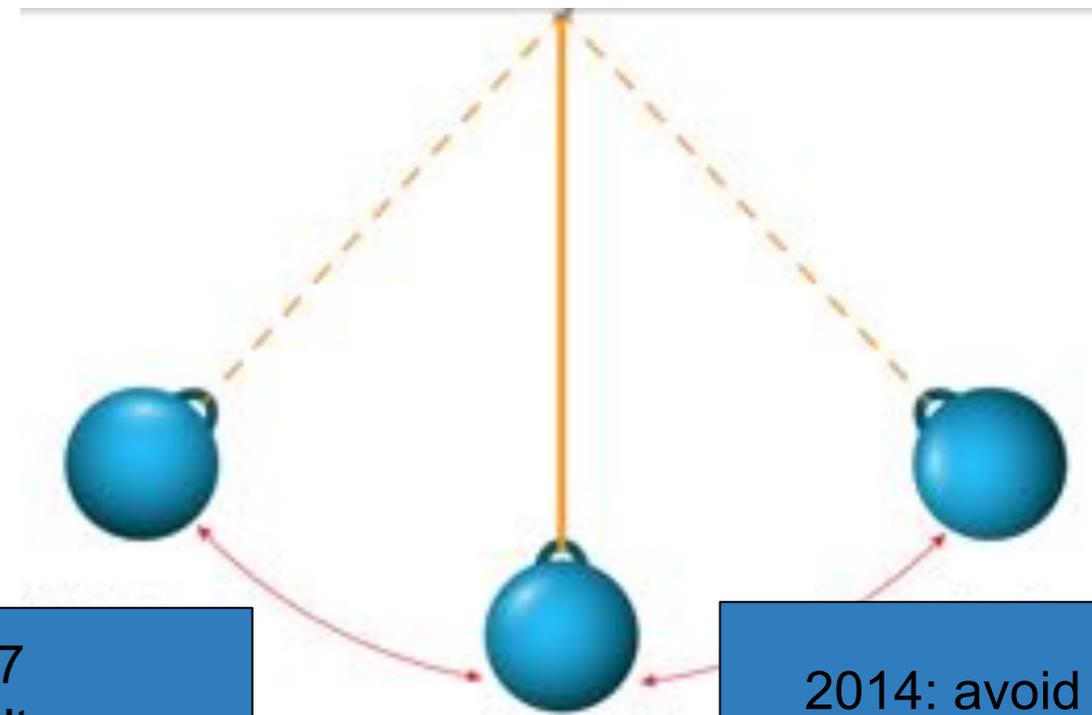
RECOMMENDATIONS There are 12 recommendations. Of primary importance, nonopioid therapy is preferred for treatment of chronic pain. Opioids should be used only when benefits for pain and function are expected to outweigh risks. Before starting opioids, clinicians should establish treatment goals with patients and consider how opioids will be discontinued if benefits do not outweigh risks. When opioids are used, clinicians should prescribe the lowest effective dosage, carefully reassess benefits and risks when considering increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents or more per day, and avoid concurrent opioids and benzodiazepines whenever possible. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued opioid therapy with patients every 3 months or more frequently and review prescription drug monitoring program data, when available, for high-risk combinations or dosages. For patients with opioid use disorder, clinicians should offer or arrange evidence-based treatment, such as medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The guideline is intended to improve communication about benefits and risks of opioids for chronic pain, improve safety and effectiveness of pain treatment, and reduce risks associated with long-term opioid therapy.

- Editorials pages 1575 and 1577
- Author Audio Interview at jama.com
- Related articles pages 1653 and 1654 and JAMA Patient Page page 1672
- Supplemental content at jama.com
- Related articles at jamanetwork.com, jamaophthalmology.com, and jamanews.jama.com

Author Affiliations: Division of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

Corresponding Author: Deborah Doseff, MD, MPH, Division of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Hwy NE, Atlanta, GA 30349 (ddoseff@cdc.gov).



1997
Don't worry

2009: go ahead but be careful

2014: avoid

Box 5. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for Prescribing Opioids for Chronic Pain Outside of Active Cancer, Palliative, and End-of-Life Care

Determining When to Initiate or Continue Opioids for Chronic Pain

1. Nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain. Clinicians should consider opioid therapy only if expected benefits for both pain and function are anticipated to outweigh risks to the patient. If opioids are used, they should be combined with nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy, as appropriate.

2. Before starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should establish treatment goals with all patients, including realistic goals for pain and function, and should consider how therapy will be discontinued if benefits do not outweigh risks. Clinicians should continue opioid therapy only if there is clinically meaningful improvement in pain and function that outweighs risks to patient safety.

3. Before starting and periodically during opioid therapy, clinicians should discuss with patients known risks and realistic benefits of opioid therapy and patient and clinician responsibilities for managing therapy.

Opioid Selection, Dosage, Duration, Follow-up, and Discontinuation

4. When starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should prescribe immediate-release opioids instead of extended-release/long-acting (ER/LA) opioids.

5. When opioids are started, clinicians should prescribe the lowest effective dosage. Clinicians should use caution when prescribing opioids at any dosage, should carefully reassess evidence of individual benefits and risks when increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents (MME) or more per day, and should avoid increasing dosage to 90 MME or more per day or carefully justify a decision to titrate dosage to 90 MME or more per day.

6. Long-term opioid use often begins with treatment of acute pain. When opioids are used for acute pain, clinicians should prescribe the lowest effective dose of immediate-release opioids and should prescribe no greater quantity than needed for the expected duration of pain severe enough to require opioids. Three days or less will often be sufficient; more than 7 days will rarely be needed.

7. Clinicians should evaluate benefits and harms with patients within 1 to 4 weeks of starting opioid therapy for chronic pain or of dose

escalation. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued therapy with patients every 3 months or more frequently if benefits do not outweigh harms of continued opioid therapy; clinicians should optimize therapies and work with patients to taper opioids to lower dosages or to taper and discontinue opioids.

Assessing Risk and Addressing Harms of Opioid Use

8. Before starting and periodically during continuation of opioid therapy, clinicians should evaluate risk factors for opioid-related harms. Clinicians should incorporate into the management plan strategies to mitigate risk, including considering offering naloxone when factors that increase risk for opioid overdose, such as history of overdose, history of substance use disorder, higher opioid dosages (≥ 50 MME/d), or concurrent benzodiazepine use are present.

9. Clinicians should review the patient's history of controlled substance prescriptions using state prescription drug monitoring program (PDMP) data to determine whether the patient is receiving opioid dosages or dangerous combinations that put him or her at high risk for overdose. Clinicians should review PDMP data when starting opioid therapy for chronic pain and periodically during opioid therapy for chronic pain, ranging from every prescription to every 3 months.

10. When prescribing opioids for chronic pain, clinicians should use urine drug testing before starting opioid therapy and consider urine drug testing at least annually to assess for prescribed medications as well as other controlled prescription drugs and illicit drugs.

11. Clinicians should avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible.

12. Clinicians should offer or arrange evidence-based treatment (usually medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone in combination with behavioral therapies) for patients with opioid use disorder.

All recommendations are category A (apply to all patients outside of active cancer treatment, palliative care, and end-of-life care) except recommendation 10 (designated category B, with individual decision making required); detailed ratings of the evidence supporting the recommendations are provided in the full guideline publication.⁸

Schlüsselempfehlungen zur Durchführung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (klinische Konsenspunkte)

1. Differentialindikation opioidhaltiger Analgetika: Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleitwirkungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine erste Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. **Starker Konsens**

2. Kurzwirksame versus langwirksame Präparate: Präparate mit stabiler Dosis-Zeitkurve weisen länger Wirkdauer auf und eignen sich am besten. **Konsens**

3. Einzelschmerzmittel: Die Einnahme der opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan (in Abhängigkeit von der Wirkdauer des jeweiligen Präparates) erfolgen. **Starker Konsens**

4. Präparataustausch: Bei stabiler Einstellung sollte ein Umsetzen auf ein Präparat mit anderen pharmakologischen und dynamischen Charakteristika nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. **Starker Konsens**

5. Startdosis: Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. **Starker Konsens**

6. Optimale Dosis und Therapieerfolg: Eine optimale Dosis liegt bei einem Erreichen der zuvor formulierten Therapieziele bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen über die Lebensdauer der Therapie. **Starker Konsens**

7. Nebenwirkungen: Eine Dosis von ≥ 100 mg/d eines Morphinderivats soll nur in Ausnahmefällen überschritten werden. **Starker Konsens**

8. Langzeittherapie: Eine Therapie > 3 Monate soll nur bei Therapieerfolg durchgeführt werden. **Starker Konsens**

9. Behandlung von Übelkeit: Eine antiemetische Behandlung kann bereits zu Beginn der Therapie erfolgen. Nach etwa 2-4 Wochen soll die Indikation für ein Absetzen der antiemetischen Therapie überprüft werden. **Starker Konsens**

10. Behandlung von Obstipation: Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei der meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei einer Patienten ist während der gesamten Therapie mit opioidhaltigen Analgetika die Güte von Laxantien effektiv. **Starker Konsens**

11. Medikamentenpause: Nach 3 Monaten soll mit Patienten mit einer Therapieerfolge die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Ausprobierens besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und die Ansprechen auf gemäß empfohlene nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen (z. B. multimodale Therapie) zu überprüfen. **Starker Konsens**

12. Regelmäßige Therapieüberwachung: Bei einer Langzeittherapie mit Opioiden soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob die Therapieziele weiter erreicht werden und ob es Hinweise für Nebenwirkungen (z. B. Unwohlsein, psychische Veränderungen wie Interessenverlust, Vernachlässigung sozialer Beziehungen) oder für einen Fehlgebrauch der verschriebenen Medikamente gibt. **Starker Konsens**

Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen, klinische Leitlinie 10/2014, Überarbeitung 01/2015, gültig bis 01/2019

Opioide bei Nichttumorschmerz im höheren Lebensalter, Schmerz 4/2015

Beschwerdeliste

Patient _____ Datum _____

Haben oder hatten Sie in den vergangenen Tagen ...			erst seit Tagen	seit Längere- nem	Wie ausgeprägt sind / waren diese Beschwerden?		
					leicht	mittel	stark
... Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Verstopfung?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Durchfall?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Übelkeit?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Erbrechen?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... einen trockenen Mund?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... keinen Appetit?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... übermäßige Müdigkeit?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Schwindel?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Husten?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Herzrasen?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Jucken der Haut?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Husten?	<input type="checkbox"/> nein	ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/> nein	Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Probleme beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/> nein	Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... andere Beschwerden:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... andere Beschwerden:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wird für die gesamte Patientenserie und Journal für Altersschwache, Darmkrankheiten, Neurologie, Neurologie, Neurologie (H) 11
© 2002 Elsevier. Alle Rechte vorbehalten.

Abb. 1 ▲ Checkliste häufiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von Opioiden

Opioid Risk Tool

This tool should be administered to patients upon an initial visit prior to beginning opioid therapy for pain management. A score of 3 or lower indicates low risk for future opioid abuse, a score of 4 to 7 indicates moderate risk for opioid abuse, and a score of 8 or higher indicates a high risk for opioid abuse.

Mark each box that applies	Female	Male
Family history of substance abuse		
Alcohol	1	3
Illegal drugs	2	3
Rx drugs	4	4
Personal history of substance abuse		
Alcohol	3	3
Illegal drugs	4	4
Rx drugs	5	5
Age between 16—45 years	1	1
History of preadolescent sexual abuse	3	0
Psychological disease		
ADD, OCD, bipolar, schizophrenia	2	2
Depression	1	1
Scoring totals		

Questionnaire developed by Lynn R. Webster, MD to assess risk of opioid addiction.

Webster LR, Webster R. Predicting aberrant behaviors in Opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid risk tool. Pain Med. 2005; 6 (6) : 432

Bisphosphonate

Indikationen:

- Knochenmetastasen
- Osteoporose (Wirbelkörperfrakturen)
- CRPS?
- tumorinduzierte Hyperkalzämie
- M. Paget
- Plasmozytom
- Osteogenesis imperfecta





[Intervention Review]

Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases

Rebecca KS Wong¹, Philip J Wiffen²

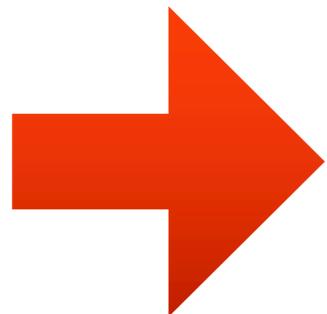
¹Department of Radiation Oncology, The Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada. ²UK Cochrane Centre, Oxford, UK

Contact address: Rebecca KS Wong, Department of Radiation Oncology, The Princess Margaret Hospital, 5th Floor, 610 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 2M9, Canada. rebecca.wong@rmp.uhn.on.ca

Es gibt Evidenz, dass Bisphosphonate zu einer Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen führen.

Die Evidenz ist ungenügend:

- um Bisphosphonate für einen unmittelbaren Effekt zu empfehlen
- als First-Line-Therapie
- zur Empfehlung, welches Bisphosphonat den grössten Effekt hat
- oder welches Bisphosphonat bei welcher Tumorart eingesetzt werden sollte bzw. am effektivsten ist



Bisphosphonate können eingesetzt werden, wenn schmerzhafte Knochenmetastasen durch Analgetika und/oder Radiotherapie ungenügend behandelt sind.

Bisphosphonate: Wirkung/ Nebenwirkung

Wirkung:

- Hemmung der Osteoklasten → antiresorptiv.
- Bisphosphonate werden in die mineralisierte Knochenmatrix eingelagert und kontinuierlich bei der Knochenresorption freigesetzt.

Nebenwirkungen:

- Komplexbildung mit Calcium: Hypocalcämie, Mineralisationsdefekte
- **bei rascher iv.-Gabe Gefahr der Niereninsuffizienz bis zum akuten Nierenversagen (Komplexbildung)**
- gastrointestinale Nebenwirkungen, selten Oesophagusulzerationen (mit viel Wasser einnehmen)
- selten Osteonekrose des Kiefers nach hochdosierter Gabe: va. bei Tumorpatienten, Rarität bei Osteoporose (prophylaktische Zahnsanierung vor Therapiebeginn).

Bisphosphonate bei Osteoporose

perorale Präparate

Alendronat	Ibandronat	Risedronat
Fosamax®	Bonviva®	Actonel®
70 mg wöchentlich	150 mg monatlich	35 mg wöchentlich

Bei älteren Patienten oder solchen mit leicht und mässig gradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Fosamax wird bei Patienten mit stärker ausgeprägter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) aufgrund mangelnder Erfahrungen nicht empfohlen.

Bei Patientinnen mit leichter oder mässiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei einer Kreatininclearance <30 ml/min sollte die Gabe von **Bonviva** 150 mg auf einer individuellen Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses basieren.

Keine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz.

Ältere Personen: Es ist keine Dosisanpassung notwendig, weil Bioverfügbarkeit und Verteilung bei älteren (>60-jährigen) und jüngeren Personen ähnlich waren.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von >30 ml/min ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Behandlung mit **Risedronat** kontraindiziert.

Bisphosphonate bei Knochenmetastasierung

Zoledronat (Zometa): Prävention von Skelettkomplikationen bei Knochentumoren, tumorinduzierte Hyperkalzämie. Verabreichung in Kurzinfusion.

Keine Dosisreduktion bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Vermeide bei schwerer Niereninsuffizienz, kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz.

Pamidronat (Aredia): Tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Knochenmetastasen, multiples Myelom. Zur intravenösen Verabreichung.

Keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz notwendig bei maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 20mg/Tg.

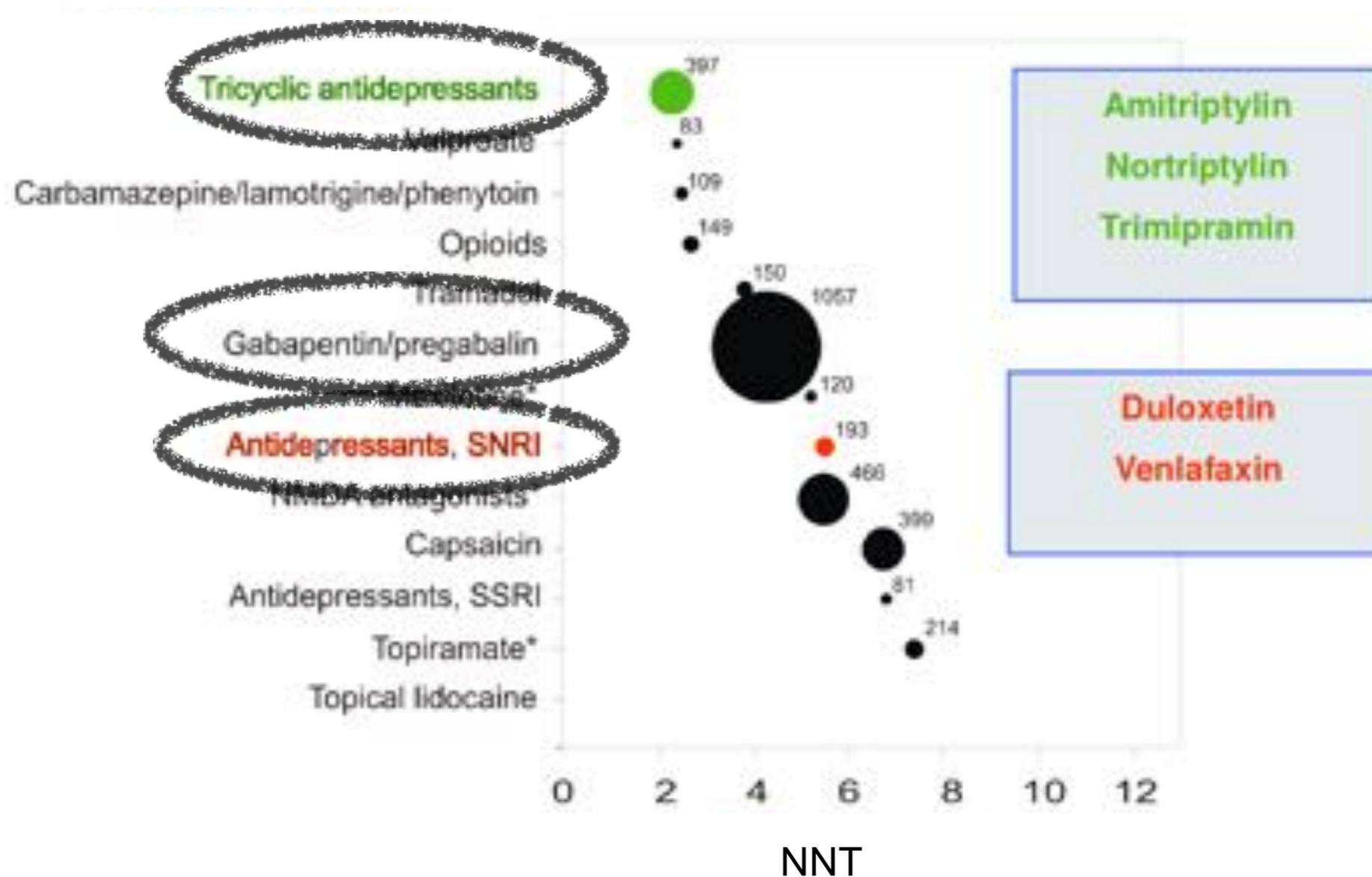
Keine Dosisreduktion bei leichter bis mässiger Leberinsuffizienz.

Bisphosphonate bei CRPS

Bisphosphonate weisen möglicherweise einen analgetischen Effekt auf.

Chevraux M, Roman X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine*. 2017; 84(4):393-

Co-Analgetika



Antidepressiva: Amitriptylin (Saroten)

Hemmung des Reuptake-Mechanismus von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin
hepatische Metabolisierung

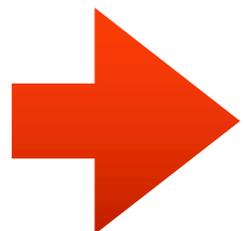
- sedierend
- schmerzmodulierend, schmerzdistanzierend

häufigste Nebenwirkungen:

anticholinerg, sedierend, orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme

kontraindiziert bei koronarer Herzkrankheit, manifestem Herzinsuffizienz, Blockbildern, Epilepsie, Delir, schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz

viele Neben- und Wechselwirkungen, Kein Mittel der Wahl bei geriatrischen Patienten



mit tiefer Dosis beginnen (zB. ~~Tryptizol 10mg abends~~)

Antidepressiva: SNRI Duloxetin (Cymbalta) und Venlafaxin (Efexor)

Duloxetin:

Indikation: Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie

Kontraindikation: Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/Min.) ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung allein auf Grund des Alters nicht erforderlich.



Venlafaxin:

Indikation: neuropathischen Schmerzen, Schmerzmodulation

Eingeschränkte Nierenfunktion:

- Keine Änderung der Dosierung bei GFR 30-70ml/min erforderlich.
- Bei GFR < 30ml/min sollte die Dosis um 50% reduziert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:

leichte bis mässige Leberfunktionseinschränkung: Dosisreduktion um 50%.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung allein auf Grund des Alters nicht erforderlich.



Antikonvulsiva: Pregabalin (Lyrica)



Kalziumkanalblocker (Ca⁺⁺)

Indikation:

- Neuropathischer Schmerz (peripherer und zentraler n...)
- Epilepsie
- Angststörungen

Häufigste Nebenwirkung: Benommenheit und Schläfrigkeit



mit tiefer Dosis beginnen (25mg abends)

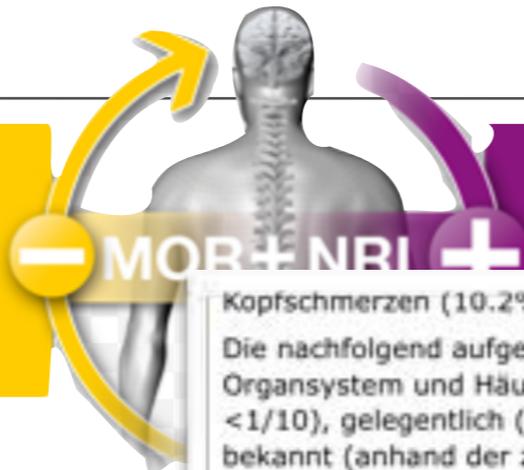
Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

**Zeigt kaum Interaktionen:
Wird nahezu unverändert über die Niere ausgeschieden und praktisch nicht verstoffwechselt. Keine Bindung an Bluteiweiße.**

Kreatinin-Clearance (CL _{cr}) (ml/min)	Gesamttagesdosis von Pregabalin*		Dosis-aufteilung
	Anfangsdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)	
≥60	150	600	in 2 oder 3 Einzeldosen
30-60	75	300	in 2 oder 3 Einzeldosen

Tapentadol (Palexia)

Reduces
ascending
pain signals⁷⁻¹⁰



Enhances
descending

Zentral wirksames Opioidana
Wirkung am mü Rezeptor und
Theoretisch ideal zur Behand
Glucuronidierung in der Leber
Dosisreduktion bei schwerer

Kopfschmerzen (10.2%).

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Palexia beobachtet. Sie sind nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($> 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($> 1/1,000$, $\leq 1/100$), selten ($> 1/10,000$, $\leq 1/1,000$), sehr selten ($\leq 1/10,000$) und nicht bekannt (anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht zu beurteilen).

<i>Störungen des Immunsystems</i>	
Selten:	Überempfindlichkeit.
Post Marketing Daten:	
Selten:	Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig:	Appetitverlust.
<i>Psychiatrische Störungen</i>	
Häufig:	Angst, Verwirrtheit, Halluzinationen Schlafstörungen, abnormale Träume.
Gelegentlich:	Depressive Verstimmung, Desorientiertheit, Agitation, Nervosität, Unruhezustände, euphorische Stimmung.
Selten:	Denkstörungen.
<i>Störungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig:	Schwindel (21.1%), Somnolenz (13.0%), Kopfschmerzen (10.2%).
Häufig:	Tremor.
Gelegentlich:	Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisverlust, Präsynkope, Sedierung, Ataxie, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen.
Selten:	Krampfanfälle, Herabgesetztes Bewusstsein, Koordinationsstörungen.
<i>Augenleiden</i>	
Gelegentlich:	Sehstörungen.



American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Cisapramine Desipramine Doxepin $\leq 6\text{ mg/d}$ Imipramine Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trazodone	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin ($\leq 6\text{ mg/d}$) comparable with that of placebo	Avoid	High	Strong
Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (e.g., behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except for schizophrenia, bipolar disorder, or short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butobarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines Short- and intermediate-acting Alprazolam Eszopiclone Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Interaktionen: Cytochrom P450-System

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	
Substrate					
Antidepressiva Amitriptylin Duloxetin Fluvoxamin Venlafaxin Sonstige Clozapin Naproxen Theophyllin	NSAIDs Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Sonstige Fluvastatin Gibberellin Glimperid Insumbran Losartan Phenytoin (S)-Warfarin	Antidepressiva Amitriptylin Citalopram Clomipramin Escitalopram Imipramin PPI Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol Antiepileptika Diazepam Phenytoin	Antidepressiva Amitriptylin Clomipramin Duloxetin Imipramin Paroxetin Venlafaxin β-Blocker Carvedilol Metoprolol Nebivolol Propranolol Timolol Neuroleptika Aripiprazol Haloperidol Risperidon Thioridazin Opiode Codein Oxycodon Tramadol Sonstige Ondansetron Tapentadol	Benzodiazepine Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam Calciumkanal-Blocker Amlodipin Diltiazem Felodipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil HIV-Proteaseinhibitoren alle HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Rosuvastatin Lovastatin Simvastatin	Immunmodulatoren Celecoxib Sildenafil Tacrolimus Makrolid-Antibiotika Clarithromycin Erythromycin Opiode Fentanyl Methadon Gerinnungs-Hemmer Apixaban Rivaroxaban Phenprocoumon Sonstige Sildenafil Tamoxifen Vincristin

Morphin
 Hydromorphon
 Tapentadol

Interaktionen: Cytochrom P450-System

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Inhibitoren				
Fluvoxamin Ciprofloxacin Cisapridin Amiodaron	Fluvoxamin Amiodaron Fenofibrat Fluvastatin Lovastatin	PII Lansoprazol Omeprazol Famotoprazol Rabeprazol Sonstige Cimetidin Fluceton Fluoxamin (Ketocozanol)	Ergometrin Orlistat Clonidin Fluceton Fluvastatin Ethinylestradiol Serotonin Serotonin Amiodaron Cimetidin Citalopram Clomipramin Methadon Ritalin	Clarithromycin Isoniazid Ibuprofen (Ketocozanol) Nifedipin Ritonavir Sildenafil Ampicillin Clazepam Ethinylestradiol Fluceton Griseofulvin Furosemid Voriconazol Cimetidin Amiodaron Fluoxamin
Induktoren				
Esomeprazol Omeprazol Tabak (Rauchen)	Rifampicin	Carbamazepin Prednison Rifampicin		Carbamazepin Ethinylestradiol Schwammkrautextrakt Phenobarbital Phenytoin Rifampicin
<p>Rot: starker Inhibitor (>5-facher Anstieg der AUC), Orange: mäßiger Inhibitor (>2-facher Anstieg der AUC), Grün: schwacher Inhibitor (>0,25 - <2-facher Anstieg der AUC), Schwarz: noch schwächerer Inhibitor oder Ausmaß der Hemmung nicht bekannt bzw. nicht in der Fachinfo enthalten.</p> <p>* In Deutschland nur noch zur topischen Applikation im Handel, daher ist die Interaktion nicht klinisch relevant. (NSAID "non-steroidal anti-inflammatory drug"); PPI-Protonenpumpeninhibitoren</p>				

Interaktions-Programme?



Problem Polypharmazie

74-jährige Patientin, Mammakarzinom ED 2009

initiale Behandlung mit Trastuzumab

im Verlauf metastasierend, Schmerzen im Bereich der thorakalen WS und abdominal

epileptischer Anfall (nachgewiesene Hirnmetastasen)

Tramadol seit einigen Wochen durch den GP, Beginn mit Fentanyl TTS vor einigen Tagen

zunehmend Müdigkeit, Völlegefühl, Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Atemnot

Indication	Medication	Formulation, dose and frequency
Pain	Paracetamol	500 mg tablets, four times daily
	Naproxen	250 mg tablets, three times daily
	Ibuprofen	200 mg tablets, three times daily
	Tramadol	50 mg capsules, 1-2 capsules up to 4 times daily as required for pain
	Fentanyl	25 microgram/hr patch, one patch applied every 72 hours
Depression	Fluoxetine	20 mg capsules, one in morning
	St John's Wort	One over-the-counter capsule daily
Heart failure	Furosemide	40 mg tablets, one in morning
	Ramipril	5 mg tablets, twice daily
Primary cardiovascular risk prophylaxis	Simvastatin	40 mg tablets, one at night
	Aspirin	75 mg E/C tablets, once daily
Dyspepsia	Gaviscon Advance	Suspension, 5-10 ml as required for indigestion
	Co-magaldrox	195/220 suspension, 10-20 ml after meals
Breast cancer	Tamoxifen	20 mg tablets, once daily

anticholinerge Nebenwirkungen

Anticholinerge Medikamente sind mit verschiedensten Nebenwirkungen assoziiert, wobei ältere Menschen dafür besonders empfindlich sind.

Gedächtnisstörungen

Unruhe, Verwirrtheit

Schwindel, Schwäche

Halluzinationen, Agitation

trockener Mund

verschwommenes Sehen

Obstipation

Harnretention

vermindertes Schwitzen

Tachykardie



CAVE!

Engwinkel-Glaukom

Prostatahyperplasie

Anticholinergic (ACH) Risk Scale for Commonly Prescribed Medications

From Camahan RM, et al. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-related Anticholinergic Burden: Associations with Serum Anticholinergic Activity. *Journal Clin Pharmacol* 2006; 46:1481-86.

Level 3: Markedly anticholinergic (ACH)	Level 2: ACH adverse events, dose related	Level 1: Potential ACH activity, evidence by receptor binding activity	
Antipsychotics Clozapine (Clozaril®) Thioridazine (Mellaril®)	Antipsychotics Loxapine (Loxitane®) Molidone (Molan®) Pimozide (Orap®)	Antipsychotics Fluphenazine (Prolixin®) Olanzapine (Zyprexa®) Perphenazine Prochlorperazine (Compazine®) Trifluoperazine (Stelazine®)	Anxiety Alprazolam (Xanax®) Chlordiazepoxide (Librium®) Clonazepam (Klonopin®) Clorazepate (Tranxene®) Diazepam (Valium®) Flurazepam (Dalmene®) Lorazepam (Ativan®) Oxazepam (Serax®) Temazepam (Restoril®) Triazolam (Halcion®)
Antidepressant Amitriptyline (Elavil®) Desipramine (Norpramine®) Doxepin (Sinequan®) Imipramine (Tofranil®) Nortriptyline (Pamelor®) Protriptyline (Vivactil®) Trimipramine (Surmontil®)		Antidepressant Fluoxetine (Prozac®) Paroxetine (Paxil®) Sertraline (Zoloft®) Fluvoxamine (Luvox®) Phenelzine (Nardil®)	
Antihistamine Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine (Tavist®) Diphenhydramine (Benadryl®) Hydroxyzine (Atarax®, Vistaril®) Promethazine (Phenergan®)	Antihistamine Cyproheptadine (Periactin®)		Antibiotics/Antivirals Amantadine (Symmetrel®) Ampicillin Clindamycin Gentamicin Vancomycin
	Cardiovascular Disopyramide (Norpace®)	Cardiovascular Captopril (Capoten®) Chlorothalidone (Hygroton®) Digoxin (Lanoxin®) Diltiazem (Cardizem®) Dipyridamole (Persantine®) Furosemide (Lasix®) Hydralazine (Apresoline) Isosorbide (Isordil®, Imdur®) Nifedipine (Procardia®) Triamterene (Dyazide®) Warfarin	Analgesics Codeine Fentanyl Morphine Oxycodone Tramadol (Ultram®)
Muscle Relaxants Orphenadrine (Norflex®)	Muscle Relaxants Cyclobenzaprine (Flexeril®)		Corticosteroids Dexamethasone Methylprednisolone (Medrol®) Prednisone Triamcinolone
Vertigo Dimenhydrinate (Dramamine®) Meclizine (Antivert®) Scopolamine (TransDerm Scop®)			
GI Antispasmodics Dicyclomine (Bentyl®) Hyoscyamine (Levsin®) Propantheline	H2 Antagonist Cimetidine (Tagamet®) Ranitidine (Zantac®)	H2 Antagonist Famotidine (Pepcid®) Nizatidine (Axid®)	
Parkinson Disease Procyclidine (Kemadrin®) Benztropine (Cogentin®) Trihexphenidyl (Artane®)	Anticonvulsants Carbamazepine (Tegretol®) Oxcarbazepine (Trileptal®)	Anticonvulsants Divalproex (Depakote®) Valproic acid (Depakene®)	
Urinary Antispasmodics Oxybutynin (Ditropan®) Tolterodine (Detrol®) Flavoxate (Unispas®)			

serotonerge Nebenwirkungen

Va. bei Kombinationstherapie

Pharmaka mit serotonergem Effekt: Venlafaxin, Trizyklika, 5-HT₁-Agonisten (Sumatriptan), SSRI, MAO-Hemmer, Lithium

Serotonerge Überaktivität

Trias neuroexcitatorischer Symptome

Bewusstseinsveränderungen: Agitation, Unruhe, Verwirrtheit, Desorientierung, Koma

Neuromuskuläre Hyperaktivität: Tremor, Nystagmus, Myokloni, Hyperreflexie

Autonome Instabilität: Mydriase, Tachykardie, Diarrhö, Hypertonie, Schwitzen, Hyperthermie, Kreislaufinstabilität

serotonerge Nebenwirkungen

Tab. 2 Beispiele „serotonerge“ Substanzen und zugrunde liegende Mechanismen [42, 71]

Mechanismus	Arzneistoffe (Auswahl)
Forcierte Serotoninbildung	Tryptophan
Verstärkte Serotoninfreisetzung	Amphetamine, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure, Cocain, Ecstasy
Hemmung der Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	SSRI, SNRI, Trypikka, Johanniskrautextrakte, Setronal, Opioid: Methadon, Pethidin, Fentanyl, Tramadol
Hemmung des Serotoninabbaus	MAO-Hemmer
(Partiell)agonistisch an Serotoninrezeptoren	Triptane, Buspiron, Ergotamine, Fentanyl, LSD
Erhöhung der Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium

Phenylpiperidin-Opioide

Morphinanaloga (Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin und Hydromorphon) weniger

Practical tips on medicines management of polypharmacy

- Never assume your patient is taking what you think they are taking. Regular review is essential. Brown bag reviews (ask the patient to bring all the medicines they are taking to the clinic) or reviews in the patient's home can be illuminating.
- Keep medication regimens as simple as possible – ideally with once or twice daily dosages. The number of pills or 'pill burden' does not necessarily correlate with the effectiveness of treatment.
- Provide clear written instructions and a dosing schedule.
- Ensure that the directions on each prescription are consistent with the intended treatment.
- Be aware of the known pitfalls with specific drugs. You should carefully consider and avoid hazardous combinations.
- It is important to put systems in place to ensure a biochemical monitoring takes place for high risk modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), warfarin, etc.
- Consider the use of compliance aids such as 'medication organisers' to improve medicine-taking but be aware of disadvantages.
- Discuss complex repeat medication regimens with (both in the community and hospital setting). The hazardous interactions, guide on formulations apply help in checking patient understanding.
- Try to ensure that quantities of medication are reviewed and repeat items at the same time and that they are not wasted.
- Avoid use of the term 'as directed' and put specific instructions on prescriptions.
- Always ask your patient if they are using home remedies, such as herbal products or over-the-counter products. Also, could the patient be using somebody else's treatment?
- Try to substitute rather than add to medication regimens.
- Think of introducing drugs as a trial: do not forget to stop treatment that is unnecessary or ineffective.



Akute Schmerztherapie/ Perioperativ

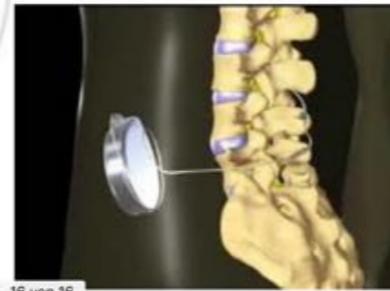
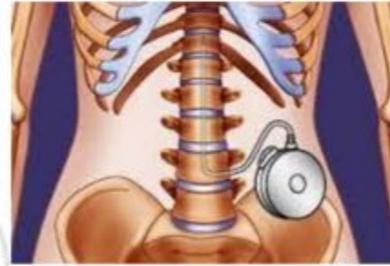
Schmerztherapie über periphere Nerven Katheter

Die gebräuchlichsten und häufigsten kontinuierlichen Nerven Katheter werden in folgender Tabelle dargestellt im Bezug auf die Operationslokalisation und der dazugehörigen Nervenblockade:

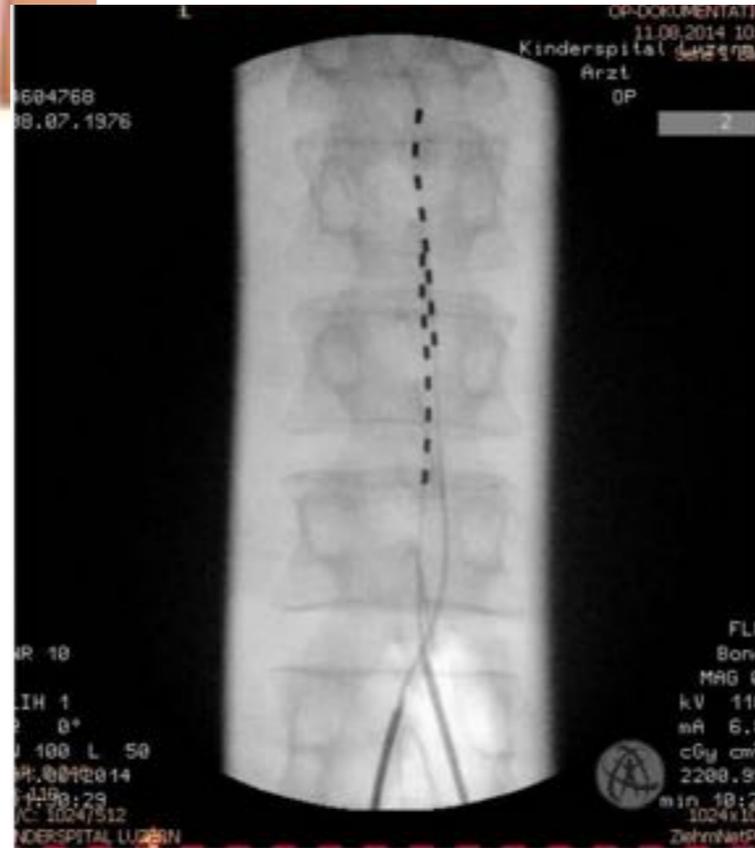
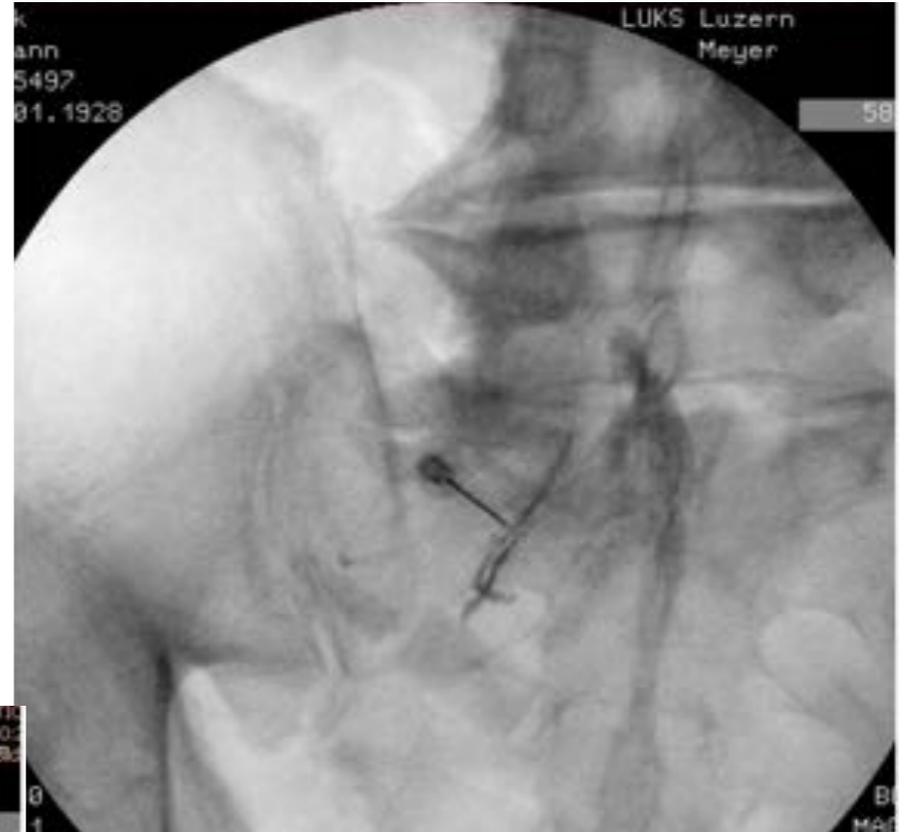
Operationsgebiet	Nervenblockade	Fördermenge (ml/h)
Obere Extremitäten		6 ml/h
Schulter Proximaler Oberarm	INTERSKALENUSKATHETER Katheter an die Nerven des Plexus brachialis am Hals bei der Skalenuslücke	6 ml/h
Distaler Oberarm Elbogen Vorderarm	SUPRA- ODER INFRAKLAVIKULÄRER PLEXUSKATHETER Katheter an den Plexus brachialis unmittelbar über oder unter dem Schlüsselbein	6 ml/h
Vorderarm Handgelenk Hand	PLEXUSKATHETER Katheter an den Plexus brachialis im Bereich der Achselhöhle	6 ml/h
Untere Extremitäten		8 ml/h
Hüfte Oberschenkel Knie	FEMORALISKATHETER Katheter an den Nervus femoralis in der Leiste	8 ml/h
Knie (Hinterseite), Unterschenkel bis Fuss	ISCHIADIKUSKATHETER Katheter an den Nervus Ischiadikus (auf Höhe des Gesässes, proximalen oder distalen Oberschenkels oder in der Kniekehle)	8 ml/h

Postoperativ wird das zur Schmerzlinderung eingesetzte Lokalanästhetikum ebenfalls über eine Schmerzpumpe CADD Solis abgegeben. Aktuelle Standardlösung ist Ropivacain 0.2%.

Interventionelle Schmerztherapie



16 von 16

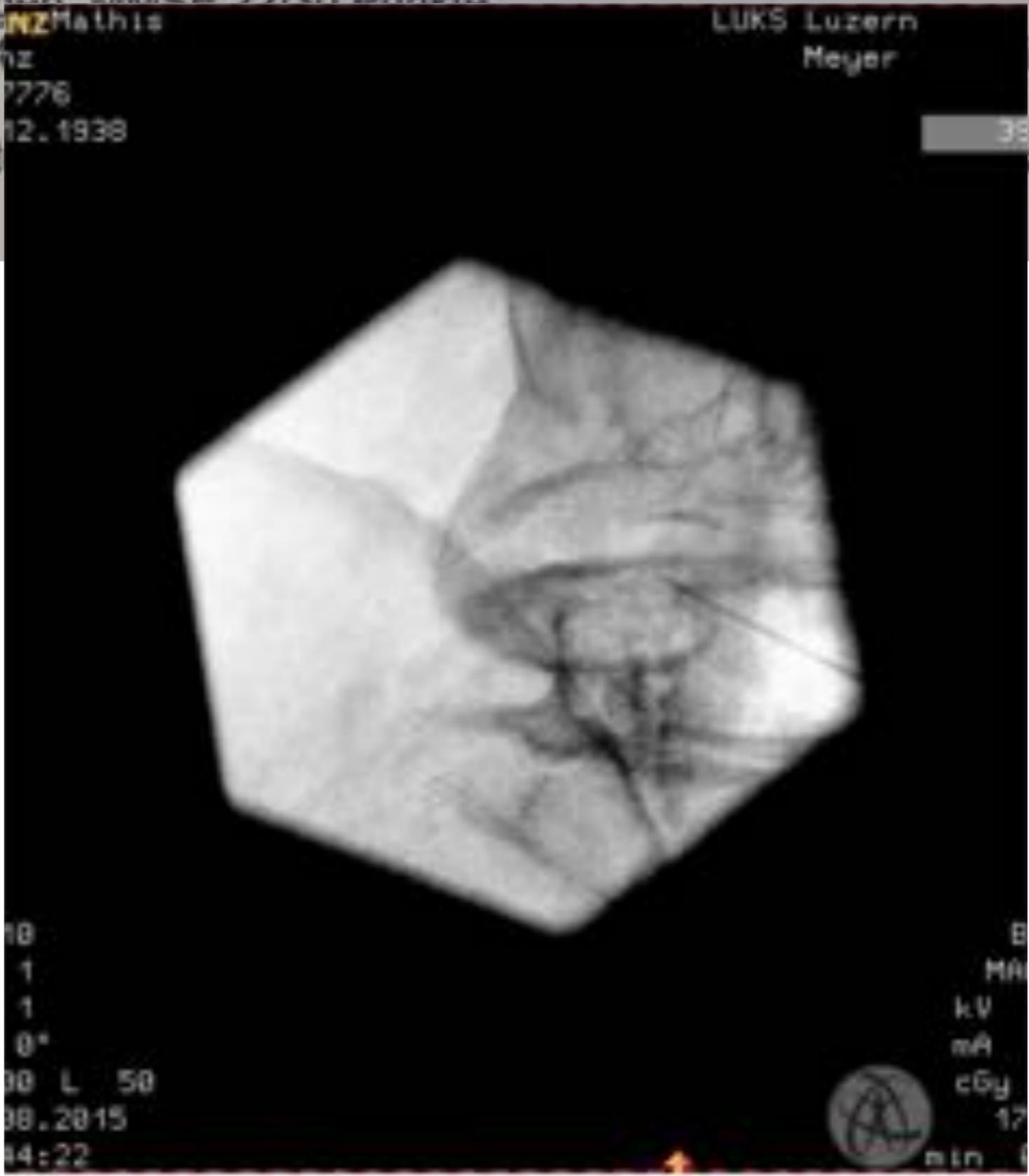


Diagnose

1. Gangstörung mit linksbetontem Parkinsonismus unklarer Ätiologie mit

- zunehmenden Gedächtnisstörungen, MMSE 22/30 Punkte
- Hinstammsonographie vom 27.04.2015 mit rechts fehlendes Schallfenster
- Schädel MRI vom 10.01.2014, alt

2. Ischialgie links



zusammenfassend

Age and Ageing 2013; 41: 11–57
doi: 10.1093/ageing/afk002

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Guidance on the management of pain in older people

Pharmacology	18
Results	18
Physiological changes in older people that affect drug handling	18
General principles of pharmacological management of pain in older people [97]	18
Paracetamol	18
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	19
Opioids	19
Adjuvant drugs	111
Topical therapies	112

Interventional therapies in the management of chronic, non-malignant pain in older people	113
Epidural steroid injections in spinal stenosis and sciatica	113
Epidural adhesiolysis	114
Facet joint injections	114
Spinal cord stimulation	115
Sympathectomy for neuropathic pain	115
Continuous neuronal infusions	115
Vertebroplasty and balloon kyphoplasty	116
Intra-articular peripheral joint injections	116
Corticosteroids	116
Viscosupplementation (intra-articular hyaluronic acid injection)	117
Post-herpetic neuralgia	117

Psychological interventions	119
Cognitive behavioural therapy	119
Mindfulness and meditation	120
Guided imagery and biofeedback	120
Assistive devices	120
Review	121
Exercise and physical activity	121
Self-management of pain	122
Complementary therapies	122
Acupuncture	123
TENS/PENS (transcutaneous/percutaneous electrical nerve stimulation)	123
Massage	123
Reflexology	123
Guidelines	123
Acknowledgements	124
References	124

zusammenfassend

- Komorbiditäten beachten
- physiologische Alterungsprozesse beachten: Kreatinin-Clearance
- Ko-medikationen beachten, Interaktionen beachten
- Intoxikationen vermeiden: Dosierungs-Schemata, Medikation überprüfen ("bag-check-ups"), In



Medikamentenplan vom: _____ für: _____

Medikament	morgens	mittags	nachmittags	abends	nachts	nach Bedarf

Quellen:

uptodate: Drug prescribing for older adults

Pharmakologie und Toxikologie, Thomas Karow, Ruth Lang-Roth, 17. Auflage 2009

IASP Refresher Courses 2012; Clinical Pharmacology

Schmerzmanagement beim älteren Menschen, M. Felder et al. 2007

Duerden et al. Polypharmacy and medicines optimisation. The Kings Fund, London 2013

