

Pharmakotherapie im Alter - was ist anders?

Dr. med. Reinhard Eicke

Leitender Oberarzt
Medizinisch-Geriatriische Klinik
Diakonissen-Krankenhaus
Markus-Krankenhaus

Pharmakotherapie im Alter - was ist anders?



Was ist Altern ?

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

2 Theorien zur Ursache:

- Genetisches Programm mit festgelegtem Zellteilungspotential, ein genetisch bedingter Immunverlust und Verlust der neuroendokrinen Steuerung
- Folge einer Abnutzung durch Bildung freier Radikale, Anhäufung von Lipofuscin und vermehrte Mutationen der Chromosomen

Was ist Altern ?

Bisher keine verlässlichen und reproduzierbaren Ergebnisse bei dem Versuch, die Altersvorgänge zu verzögern:

- Unterkühlung (Verlangsamung der Lebensvorgänge)
- Abfangen freier Radikale durch Antioxidanzien (z.B. Tocopherol = Vitamin E)
- Verhinderung von Mutationen durch Cystein
- Verhütung von Infekten durch Antibiotika
- Verhinderung der Anhäufung von Lipofuscin in Zellen alternder Gewebe durch Meclofenoxat
- Gabe von Hormonen z.B. der Hypophyse

Gibt es Geriatrika ?

Die gute Nachricht:

Es gibt unzählige !

Frischzellenextrakt, Organextrakt, Knoblauch, Vitamine, Procain, Glutaminsäure, Spurenelemente, Weiselfuttersaft, Phytopharmaka ...

Die schlechte Nachricht:

Bei keinem ist eine Wirkung erwiesen, bei vielen aber schädliche Effekte bei unsachgemäßer Anwendung !

z.B.

- Infektionen und Immunreaktionen bei Frischzellextrakten
- Kopfschmerzen, Übelkeit und Blutungsneigung bei Vitamin E in zu hoher Dosis (>400mg/Tag)

Pharmakotherapie im Alter - das ist anders:

- Die über 65jährigen (15 % der Bevölkerung) sind mit ca. 40 - 50 % am Arzneimittelverbrauch beteiligt
- 75 % der über 75jährigen nehmen täglich Medikamente ein, davon nehmen
 - 66 % 2 - 3 AM/Tag
 - 50 % 4 - 6 AM/Tag
- 50% der geriatrischen Patienten nehmen Ihre Medikamente nicht so ein, wie sie verordnet wurden

	☀	☀	☀	
Ø Tridim N2	☀	☀	☀	Osteoporose
Saroten N3			●	Psy
Ø Bronnic (Brause)			⊙	Luft
Cortisonbon	☾			♡
Digimerk 0,07	●			♡
Rhythmnorm 150	●		●	♡
Volmac 4mg	●		●	Luft
Tamoxifen	☾			• Brüste
Lanzix 40	●●●			Wasser ☞☞☞
Eridrix		●		Wasser ☞☞☞
Ø Kalinor (Brause)	⊙			Calcium
ASS 300	●			♡
Normabrain	●			Hirndurchblutung
Flunarizin 5mg			●	⊙ Δ
Zyloric 300	●			Harnsäure
Spiroonolacton		●		♡ ☞☞☞ 5g + 50 pause

18 Medikamente

30 Einzeldosen

3 Diuretika

3 AM mit ungesicherter
Wirksamkeit

8 Hub DA

	Morg	Mitt	Abd.	Nacht	
Pulmicort	✓	✓	✓	✓	Luft
Berodual (Aerosol)	✓	✓	✓	✓	Luft

Zusammenfassung

Die stationäre Aufnahme des Patienten erfolgte bei V.a GI Blutung bei einem Hb von 6,9 g/dl. Das Absetzen von Teerstuhl sowie Hämatemesis wurden verneint. Am Aufnahmetag erfolgte die Gabe von 2 EKs mit adäquatem Anstieg des Hbs auf 9,1 g/dl. In der Gastroskopie vom 20.09. zeigte n sich lediglich minimale Schleimhautrötungen, jedoch keine aktive Blutungsquelle. In der Koloskopie konnten jedoch Angiodysplasien im Coecum nachgewiesen werden, die den Hb Abfall erklären würden. Diese wurden koaguliert. Periinterventionell zeigten sich keinerlei Komplikationen. Am 21.09. wurde 2 weitere Eks substituiert.

Nebenbefundlich hat der Patient eine chronische Niereninsuffizienz (Krea: 1,8 mg/dl) und ist hierfür bei einem niedergelassenen Nephrologen () in Behandlung. Die Ursache der Niereninsuffizienz ist am ehesten prärenal bedingt durch ein low output bei Herzinsuffizienz. Sonographisch stellen sich die Nieren beidseits normal groß dar.

Wir bitten um die Optimierung der Herzinsuffizienztherapie (Digitoxinspiegel bei Aufnahme war nicht nachweisbar).

Ein Wiedervorstellungstermin bei () ist für Dienstag, den 25.09. geplant.

() wird am 22.09 bei Wohlbefinden in Ihre weitere ambulante Betreuung entlassen.

Letzte Medikation

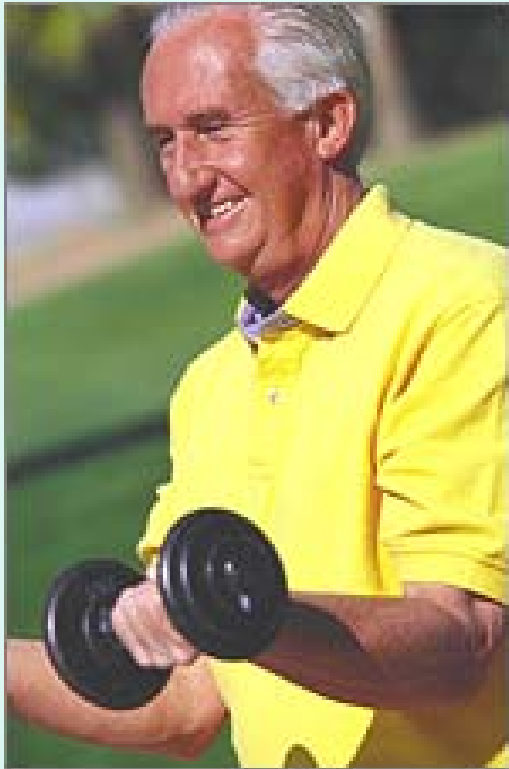
Präparat / Dosis	Freiname	Schema	Alternativ
ASS 100mg		1-0-0	
Carvediol 25		1-0-0	
Xanef 10mg		1/2-0-0	
Torasemid 10mg		1-1-0	
HCT 25mg		1-0-0	
Cordarex 200		1-0-0	
Decortin H 5mg		1-0-0	
Euglucon		Pause	
Pantozol 40mg		1-0-1	
Simvastatin 20 mg		0-0-1 1/2	
Spironolacton 25 mg		1-0-0	
Ferro sanol duodenal		1-0-0	
Digimerck 0,05mg		1-0-0-	
Allopurinol 100 mg		0-0-1	
Berodual Spray		2-2-2	
Atrovent Inhal.		1-1-1-1	
ACC Brause 600 mg		1-0-0	
Moxifloxacin 400 mg	bis einschließlich Sonntag	1-0-0	

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Gesamtbevölkerung 10.2 %
- Patienten 60 - 70 Jahre 15.4 %
- Patienten über 70 Jahre 20.3 %
- UAW sind für 5% aller Krankenhauseinweisungen verantwortlich, bei geriatrischen Patienten für 10-20%

Über welche Patienten reden wir ?



Grundlagen zum Verständnis

- Der Weg des Arzneimittels (AM) durch den Körper
- Alterstypische Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik
- Aussagekraft von Medikamentenstudien für geriatrische Patienten

Der Weg des Arzneimittels durch den Körper

1. Resorption
2. Transport durch Plasmaproteine
3. Verteilung
4. Verstoffwechslung
5. Abbau und Ausscheidung

Alterstypische Veränderungen - **Resorption**

- Verschlechterung der Peristaltik (z.B. auch durch Anticholinergika) reduziert die Resorptionsgeschwindigkeit
- Magenschleimhautatrophie mit Säuremangel führt zu pH-Anstieg
- Verschlechterung der intestinalen Durchblutung um 30-40%
- Obstipations- oder Durchfallneigung verändern die Resorptionsbedingungen

Alterstypische Veränderungen - Transport durch Plasmaproteine

- Abnehmende Eiweißsyntheseleistung, dadurch häufig Albuminmangel, oft verstärkt durch Mangel- oder Fehlernährung
- Verminderte Transportkapazität für eiweißgebundene AM bewirkt Anstieg des wirksamen freien Anteils
- Multimedikation kann durch Konkurrenz am Carriersystem zu Erhöhung des freien, wirksamen Anteils eines AM führen
Beispiel: Marcumar hat 99%ige Eiweißbindung - wird durch NSAR oder Glibenclamid nur 1% vom Carrier verdrängt führt dies zur Verdoppelung des Wirkspiegels von Marcumar mit Blutungsgefahr

Alterstypische Veränderungen - Verteilung

- Reduktion des Gesamtkörperwassers
- Reduktion der Plasmaproteine
- Relativer Anstieg des Körperfetts durch Reduktion der Muskelmasse

Dies beeinflusst das Verteilungsvolumen und die Wirkungsstärke von lipophilen und hydrophilen Arzneimitteln

Alterstypische Veränderungen - Verstoffwechslung

Wer kann sie sich alle merken?

... CytochromP1A, CYP3A4, Thiopurin-S-Methyltransferase(TPMT),
UDP-Glucuronosyltransferase 1A1...

Arzneimittel werden durch Enzyme, überwiegend aus dem CYP-450 System, umgewandelt; AM können Substrate verschiedener Zytochrome sein; sie können sowohl Hemmer als auch Induktor eines enzymatischen Prozesses sein

Die Zytochrome kommen zu 95% in der Leber vor, aber auch in der Darmwand, wo sie ebenfalls für einen first-pass-Effekt verantwortlich sind.

Die Ausstattung mit CYP-450 Enzymen wird durch viele Genloci bestimmt und unterliegt großen interindividuellen Schwankungen.

Alterstypische Veränderungen - Verstoffwechslung

Beispiele für problematische AM-Kombinationen durch
Beeinflussung der CYP-450-Enzyme

1. Clopidogrel + Atorvastatin/Simvastatin: Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel
2. Digoxin, Marcumar, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone + Johanniskraut: Wirkung der erstgenannten AM abgeschwächt
3. Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone + Antidepressiva vom SSRI-Typ: Wirkungsverstärkung der Antidiabetika
4. Benzodiazepine + Grapefruitsaft: Verstärkung der Wirkung der Hypnotika

Alterstypische Veränderungen - Abbau und Ausscheidung (Leber)

Leberperfusion und Stoffwechselleistung nehmen ab

Folge: AM mit hepatischer Elimination oder ausgeprägtem first-pass Effekt können kumulieren

Beispiele: Benzodiazepine, Betablocker, Diltiazem, Verapamil, Fentanyl, Nitrate, Nortryptilin, Imipramin, Theophyllin, Paracetamol, Clindymycin, Digitoxin, Phenytoin, Rifampicin

Alterstypische Veränderungen - Abbau und Ausscheidung (Niere)

Glomeruläre Filtrationsrate vermindert sich
jährlich um 1% - bei über 70-Jährigen ist GFR
um 30-50% vermindert

Ein normales Serumkreatinin schließt eine deutlich
verminderte GFR nicht aus !

Errechnung der GFR mittels der Cockcroft-Formel
daher unerlässlich

Alterstypische Veränderungen - Abbau und Ausscheidung (Niere)

Cockroft-Formel:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Bsp. 1) 90 Jahre, 44kg, Serumkreatinin 1,1 mg/dl (Norm bis 1,2)
Kreatininclearance: **27,8 ml/Minute** (Norm 80-170)

Bsp. 2) 20 Jahre, 70kg, Serumkreatinin 1,1 mg/dl
Kreatininclearance: **105,1 ml/Minute**

Alterstypische Veränderungen - Veränderte Reaktionen auf Organebene

Empfindlichkeit von Organen nimmt zu oder ab durch
Veränderungen der Rezeptordichte und -
empfindlichkeit

Beispiele:

Diazepam - ansteigende Empfindlichkeit mit dem Alter

Verapamil - zunehmende blutdrucksenkende Wirkung durch
schwächere adrenerge Gegenregulation im Alter

Propranolol - schlechterer Ansprechen durch verminderte
Zahl von Beta-1-Rezeptoren und Entkoppelung von
Rezeptor- und Effektoreinheit

Cumarin - stärkere Empfindlichkeit durch geringere
Syntheseleistung von Gerinnungsfaktoren in der Leber

Aussagekraft von Medikamentenstudien für geriatrische Patienten

- Das Arzneimittelgesetz fordert für die Zulassung lediglich den „...Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität“
- Die dazu durchgeführten Studien werden überwiegend an Männern mittleren Alters ohne Begleiterkrankungen oder -medikation durchgeführt
- Neuerdings wird daher zusätzlich der Nutzen eines Präparates untersucht - „...welches der auf dem Markt befindlichen AM die besten Voraussetzungen zum Erreichen des Therapiezieles unter den Aspekten Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität und Akzeptanz bietet“ (IQWiG)

Patienten im Klinikalltag sind älter als in klinischen Studien

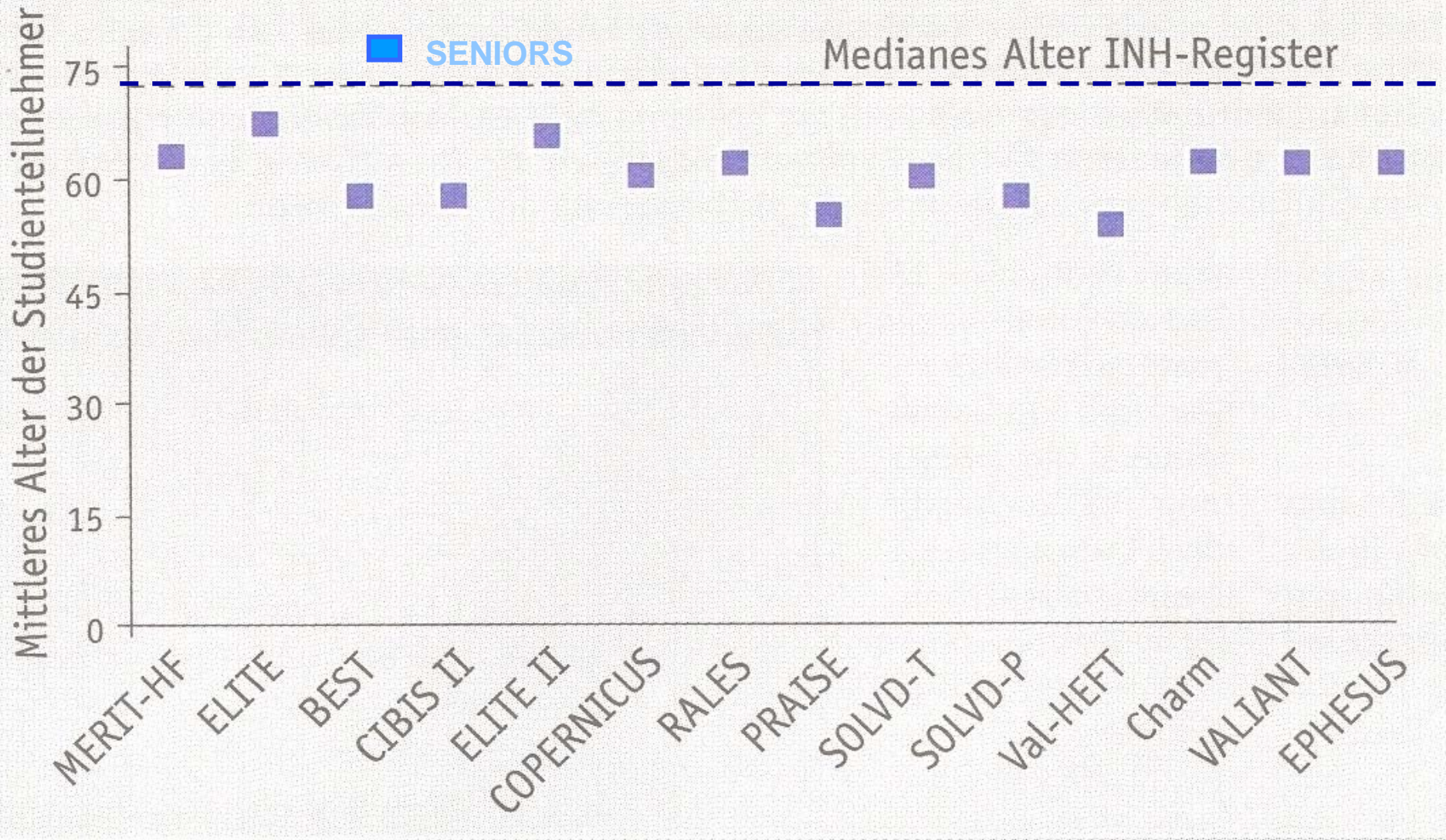


Abb. 1: Medianes Alter im Würzburger INH-Register im Vergleich zum mittleren Patientenalter in großen Herzinsuffizienz-Therapiestudien

Wissenswertes rund um Arzneimittel - Zulassungsverfahren und Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Der Vertrieb von Arzneimitteln ist in D. an eine staatliche Zulassung gebunden. Diese erteilen das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
- Innerhalb der EU können Zulassungen entweder auf dem Weg der „wechselseitigen Anerkennung“ oder über das „zentralisierte Verfahren“ erfolgen. Hier entscheiden Fachgremien der EU-Kommission. Die Zulassung gilt dann für alle EU-Länder. Änderungen oder Ergänzungen müssen dann auch über diesen Weg wieder erfolgen

Wissenswertes rund um Arzneimittel - Zulassungsverfahren

- Vor der Zulassung werden AM in klinischen Studien getestet - meist an wenigen tausend Probanden, die stark selektiert sind und damit den alltäglichen Gegebenheiten wenig entsprechen
- Seltene UAW, oder solche, die nur verzögert oder bei bestimmten Untergruppen von Patienten auftreten können oft erst nach der Markteinführung erkannt werden
- Dies gilt auch für UAW, die durch Wechselwirkungen bedingt sind

Wissenswertes rund um Arzneimittel - was passiert nach der Zulassung ?

1. Spontanmeldungen durch behandelnde Ärzte
2. Klinische Untersuchungen nach der Zulassung durch den Hersteller - sogenannte Anwendungsbeobachtungen oder Phase-IV-Studien
3. Publierte Befunde in der Literatur

Durch diese 3 Informationsquellen müssen die Bundesoberbehörden (PEI und BfArM) das neu zugelassene AM beobachten und bei einem „begründeten Verdacht, dass das AM bei bestimmungsmäßigem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“ einen sogenannten Stufenplan in Gang setzen.

Dieser kann zur Folge haben, dass die Produktinformation oder das Herstellungsverfahren geändert wird, weitere Untersuchungen zur Risikoabklärung veranlasst werden, oder die Zulassung vorübergehend oder komplett widerrufen wird

Gängige Übeltäter in der Geriatrie - Beispiele aus dem Alltag

AM die zu akuter Verwirrtheit führen können:

- Zentral wirkende Analgetika
- Zentral wirksame Antihypertonika (Clonidin, Moxonidin, Methyldopa)
- Antidepressiva - Risiko steigt mit sedativer Wirkstärke
- Parkinsonmittel - Amantadin, L-Dopa, Biperiden, Agonisten
- NSAR
- Steroide - v.a. bei Dosen > 40mg > 1 Woche
- H₂-Antagonisten - v.a. bei Cimetidin
- Theophyllin
- Neuroleptika - Risiko steigt mit sedativer Wirkstärke

Gängige Übeltäter in der Geriatrie - Beispiele aus dem Alltag

AM die zu Störungen der Blasenentleerung führen können:

- **Überlaufinkontinenz**

- Anticholinergika: Dridase, Detrusitol, Spasmo-Urgenin

- Neuroleptika: Atosil, Melperon, Haldol u.a.

- Calciumantagonisten: Dilzem, Isoptin, Bayotensin u.a.

- Trizyklische Antidepressiva: Saroten, Aponal, Tofranil

- Analgetika: alle Opiate und Abkömmlinge

- Parkinsonmedikamente: Madopar, Nacom u.a.

- Nitrate: Ismo, Isoket, Nitrolingual

- Muskelrelaxantien: Muskel-Trancopal, Lioresal

Gängige Übeltäter in der Geriatrie - Beispiele aus dem Alltag

Gefährliche Kombinationen:

- NSAR+Diuretika: Akutes Nierenversagen
- Psychopharmaka+Nitrate: Synkopen v.a. bei zerebrovaskulärer Insuffizienz
- Neuroleptika+Antidepressiva: Delir
- Midazolam+Opioid: Atem- und Herzstillstand
- Digitalis+Diuretika: Synkopen, Bradykardien, gesteigerte Digitalisempfindlichkeit über Hypokaliämie
- ACE-Hemmer+orale Antidiabetika: Hypoglykämierisiko

Nicht zu unterschätzen - andere Ursachen einer UAW/WW oder fehlenden Wirkung

- Absichtliche Non-Compliance
- Non-Compliance wegen zu hoher Tablettenzahl, fehlender Aufklärung, nicht Alltagstaugliche Verordnungszeiten, Vergesslichkeit
- Nicht bekannte Selbstmedikation (OTC-Medikamente) oder Behandlung durch mehrere Ärzte
- UAW in Zusammenhang mit Alkoholabusus (Tabuthema!)
- Nicht Patientengerechte Darreichungsform: Kindersicherung an Flaschen, Tropfendosierung bei Sehstörung, harte Blisterpackung, zu große Tabletten bei Schluckstörung, zu kleine Tabletten bei Koordinations- oder Sensibilitätsstörung

Wir sprechen über echte geriatriische Patienten !



Dr. med. Reinhard Eicke

Armer Doktor – was nun ?

Geschlechts-
Spezifische
Pharmakokinetik

Enzyminduktion

Plasmaproteinbindung

CYP 450

Over the counter
Medikamente

Wechselwirkung

Noncompliance

Rote Hand
Brief



Kompetitiver
Antagonismus

Behandlung durch
mehrere Ärzte

Kreatinin-
clearance

Genetischer
Polymorphismus

Leitgedanken für eine Altengerechte Pharmakotherapie

- Start low - go slow
- Mut zur Lücke / zum Absetzen

Im Advent 2007

Sehr geehrter Herr Professor Püllen!
Mit einem „rüßen Kopf“ aus Mün-
berg, möchte ich mich noch ganz
besgl. für Ihre Mühe um mich be-
danken. Mein ganz besonderes Dank
gilt Ihnen aber dafür, daß Sie mir
das Saroten absetzten! Viele unange-
nehmere Erscheinungen sind ver-
schwunden u. auch mein Kopf ist
viel klarer. Das ist ein ganz besou-
deres Geschenk für mich.

Ich wünsche Ihnen frohe u. fried-
liche Weihnachten und alles
gute fürs „Neue Jahr“, besonders
viel Kraft für Ihren anstrengenden
Beruf.

Mit freundlichen Grüßen!

Ihre

[Redacted signature]

Leitgedanken für eine Altengerechte Pharmakotherapie

- Start low - go slow
- Mut zur Lücke / zum Absetzen
- „....davon die Hälfte“ - Das Sir Alexander Mackenzie Prinzip
- Krankheiten priorisieren
- Indikationen hinterfragen

Hilfen im Handgemenge

- www.dosing.de (kostenloses Programm zur Ermittlung einer Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz)
- www.aidklinik.de (Interaktionscheck, UAW, elektronische Verordnung...)
- www.ifap.de (UAW, Interaktionscheck, Preisvergleich...)
- Beers-Liste

Die Beers - Liste

Nicht geeignete Medikamente für geriatrische Patienten unabhängig von der Grundkrankheit - Auszug

Quelle: Arch Intern Med 2003;163:2716-2724

- **Analgetika/Handelsname - Wichtige unerwünschte Wirkungen**
- Indometacin: ZNS-Nebenwirkungen
- Piroxicam/Felden: Lange HWZ; Herzinsuff, GI-BI
- Pentazocin/Fortral: Verwirrtheit, Halluzinationen
- **Kardiaka/Antihypertensiva**
- Digoxin/Lanitop: Toxizität bei Niereninsuffizienz
- Amiodaron/Cordarex: Torsade de pointes, kein Wirksamkeitsnachweis bei geriatr.Patienten
- Disopyramid/Rythmodul: Stark negativ inotrop, anticholinerg
- Clonidin/Catapresan: Orthostat. Dysregulation, ZNS-NW
- Nifedipin/Adalat: Orthostatische Dysregulation
- Reserpin >0,25 mg/Briserin: Depression, Sedierung
- Methyldopa/Presinol: Depression, Bradykardie

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!



Wo und wie können UAW und Wechselwirkungen (WW) entstehen?

- Konkurrenz am Carrier - abhängig von der Stärke der Plasmaproteinbindung
- Konkurrenz am Rezeptor - abhängig von der Rezeptoraffinität
- Kumulation durch verminderten Abbau oder Ausscheidung
- Wirkverlust durch verstärkten Abbau oder verminderte Umwandlung vom Prodrug in die wirksame Form
- Wirkungsverstärkung durch additiven Synergismus (z.B. Sympathomimetikum + Parasympatolytikum)

Was ist ein geriatrischer Patient ?





Dr. med. Reinhard Eicke



Das sind geriatrische Patienten !





Dr. med. Reinhard Eicke

Alterstypische Veränderungen - Verteilung

Lipophile Arzneimittel unterliegen im Alter einem erhöhten Verteilungsvolumen mit einer verlängerten Wirkdauer. Sie werden in den vergrößerten Fettdepots vermehrt und länger gespeichert.

Daraus folgt:

- Standarddosierung nach Körpergewicht führt zu Speichereffekt wegen Zunahme des Verteilungsraumes, dadurch Verlängerung der Wirkdauer
- Beispiele: Barbiturate, Diazepam, Furosemid, Amoxicillin, Prazosin
- Bei starker Gewichtsreduktion mit Fettabbau können überhöhte Wirkstoffmengen freigesetzt werden

Pharmakotherapie im Alter - was ist anders?

Krankenhaus Nordwest
22. Januar 2008

Dr. med. Reinhard Eicke
Leitender Oberarzt
Medizinisch-Geriatriische Klinik
Diakonissen-Krankenhaus
Markus-Krankenhaus

Alterstypische Veränderungen - Verteilung

Hydrophile Arzneimittel unterliegen im Alter einem erniedrigten Verteilungsvolumen mit einem Anstieg der Plasmakonzentration.

Daraus folgt:

- Standarddosierung nach Körpergewicht führt zu Kumulation und Wirkungsverstärkung

Zusätzlich droht Kumulation durch verminderte Flüssigkeitsaufnahme (Altersexsikkose) und verminderte Nierenleistung

Beispiele: ACE-Hemmer, Digoxin, Lorazepam, Metronidazol, L-Thyroxin