

# **Pharmakotherapie im Alter**

***Stephan Krähenbühl***

***Klinische Pharmakologie & Toxikologie***

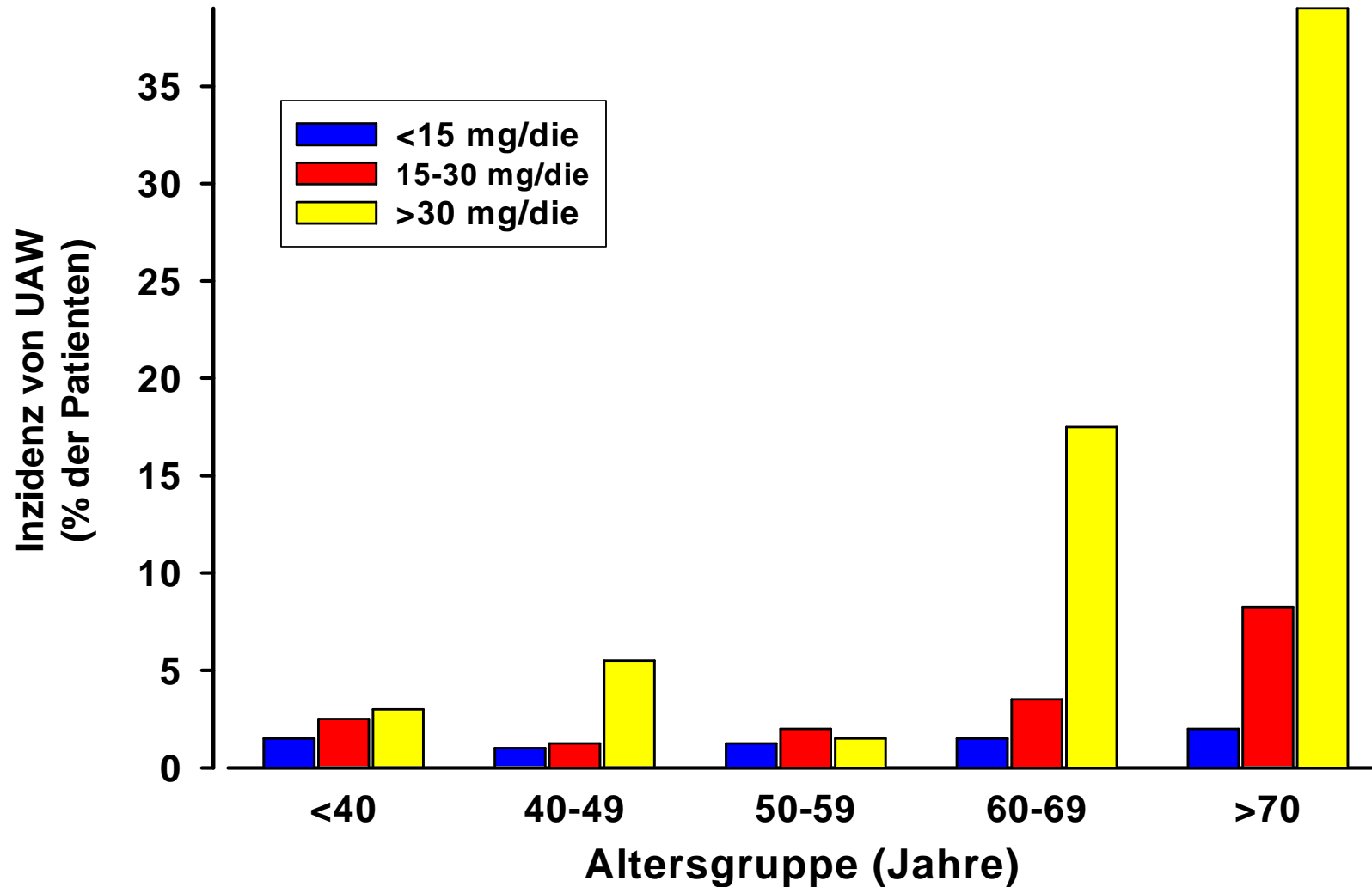
***Universitätsspital Basel***

***Kraehenbuehl(at)uhbs.ch***

# *Inhalt*

- Erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Risikofaktoren für UAW
  - Polypharmazie → Interaktionen ↑, Compliance ↓
  - Pharmakokinetik
  - Pharmakodynamik
- Massnahmen zur Erhöhung der Therapiesicherheit

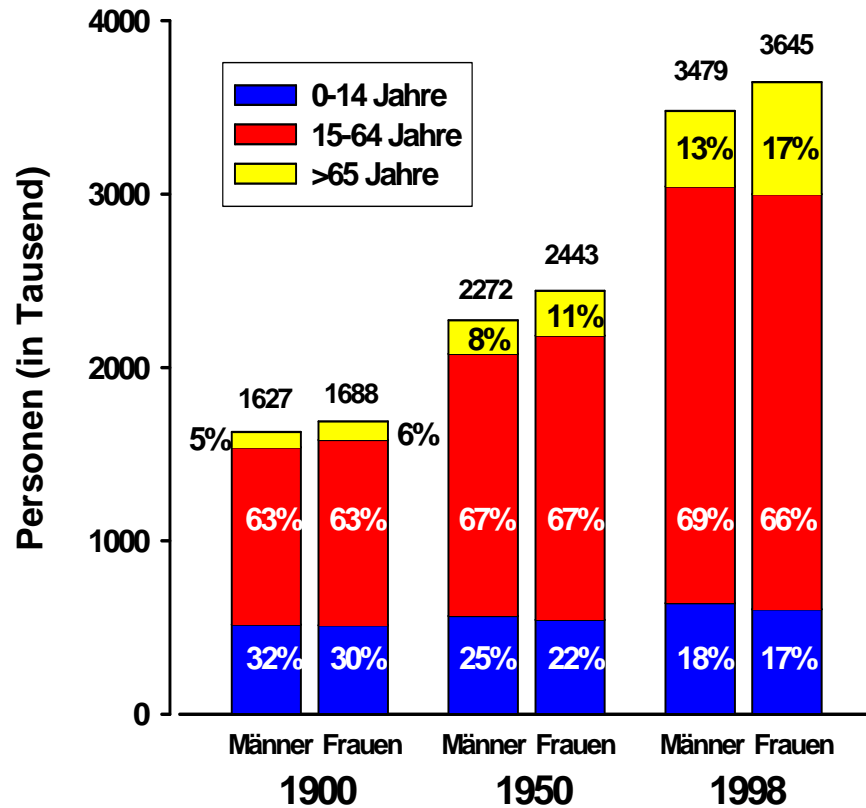
# Inzidenz von unerwünschten Wirkungen unter Flurazepam



*Clin Pharmacol Ther* 1977;21:355-61

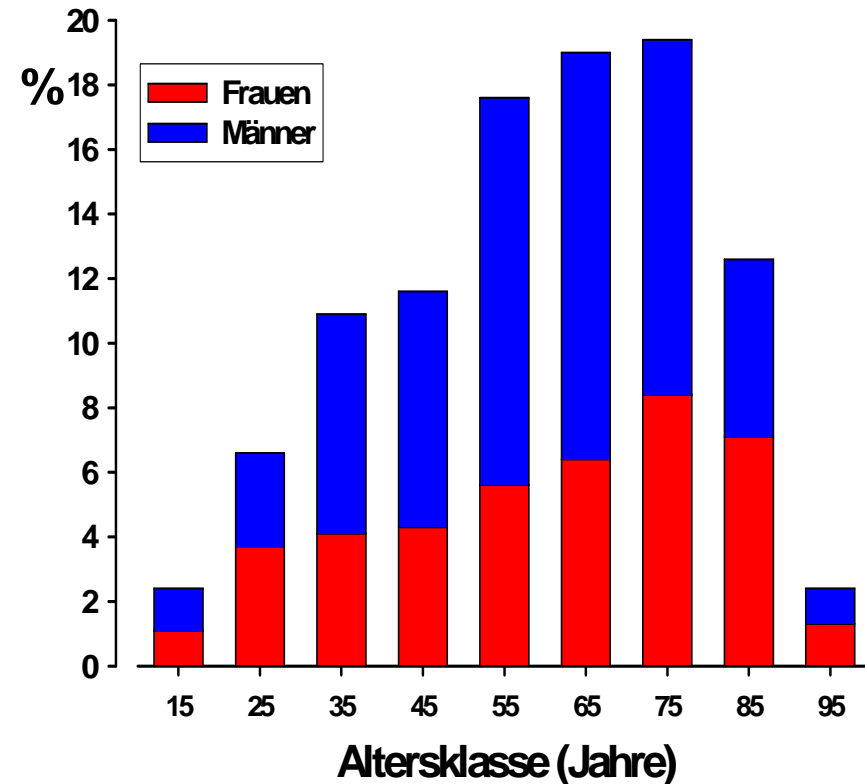
# Altersverteilung

## Wohnbevölkerung der Schweiz



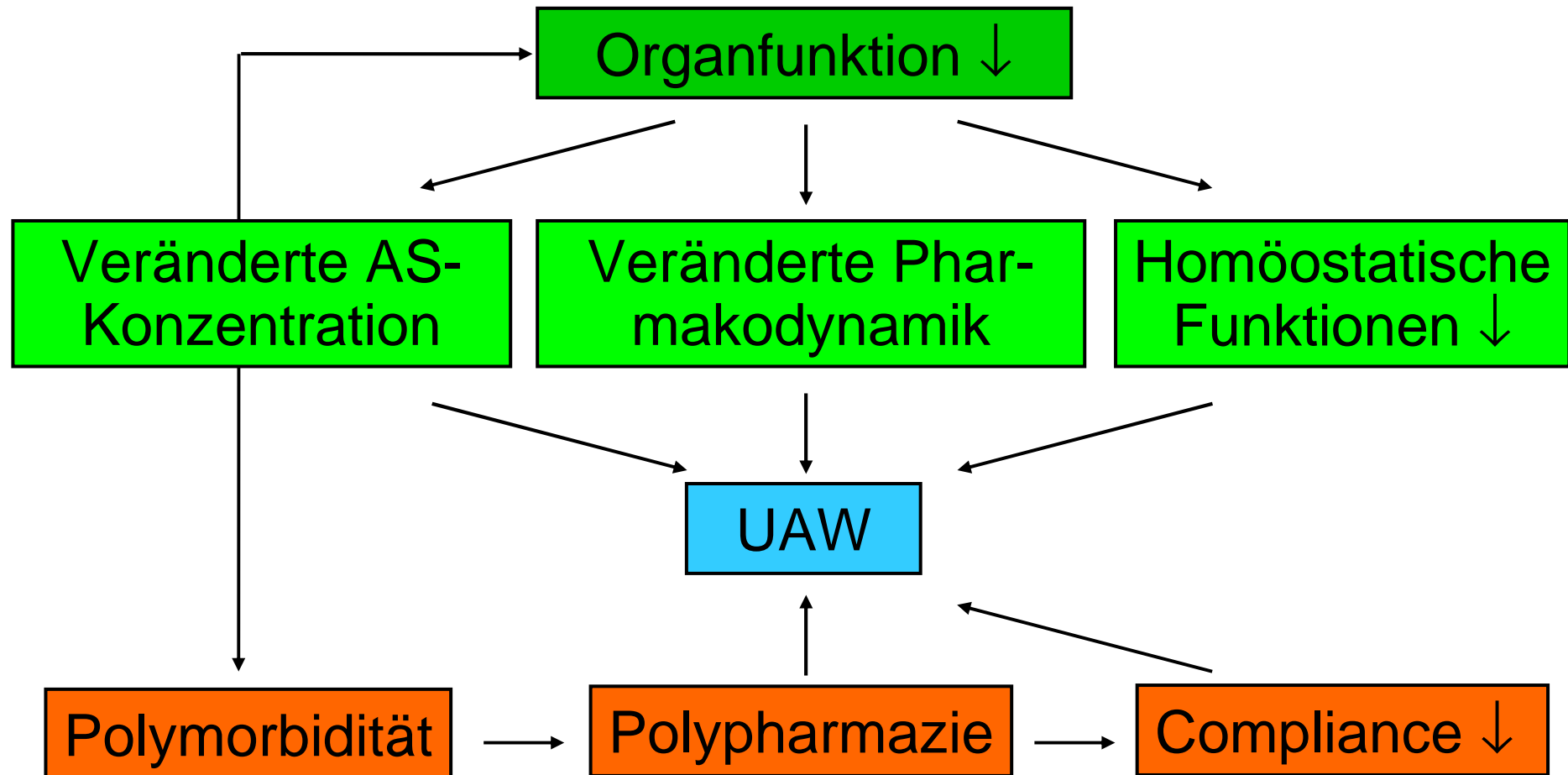
Bundesamt für Statistik, Neuenburg, 2000

## Patienten auf intern-medizinischer Abteilung



Brit J Clin Pharmacol 1999;49:158-67

# Gründe für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten



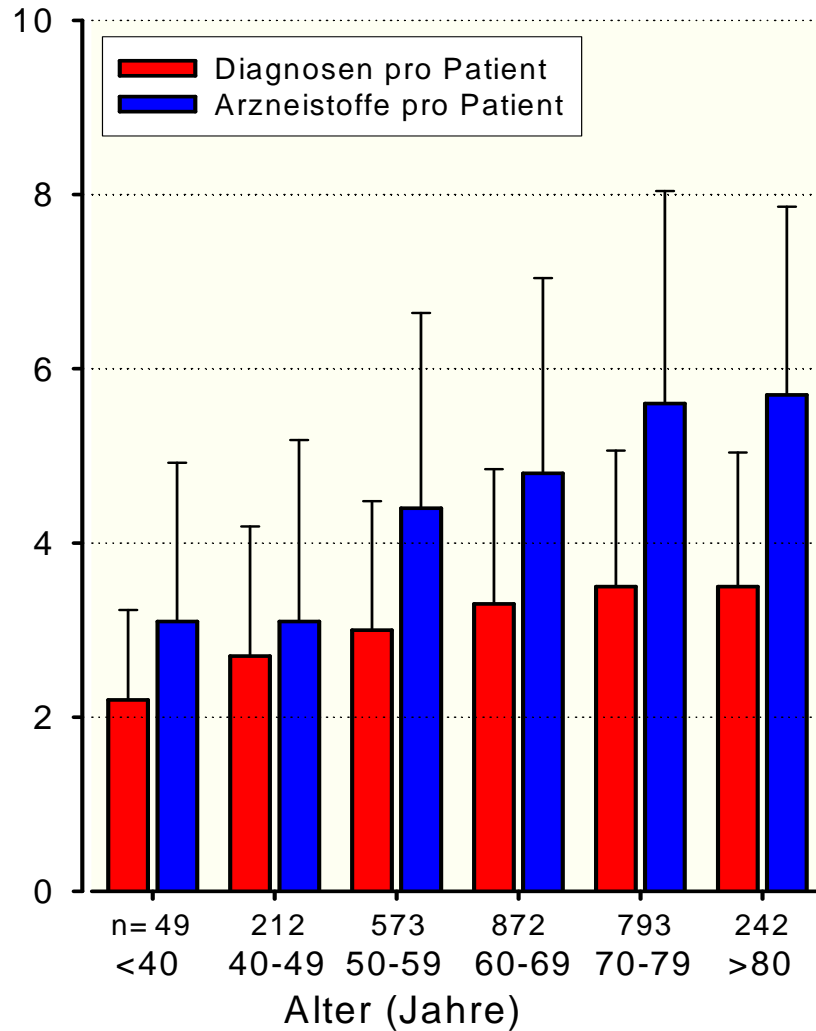
„Meiner verschreibt nicht viele  
Medikamente“



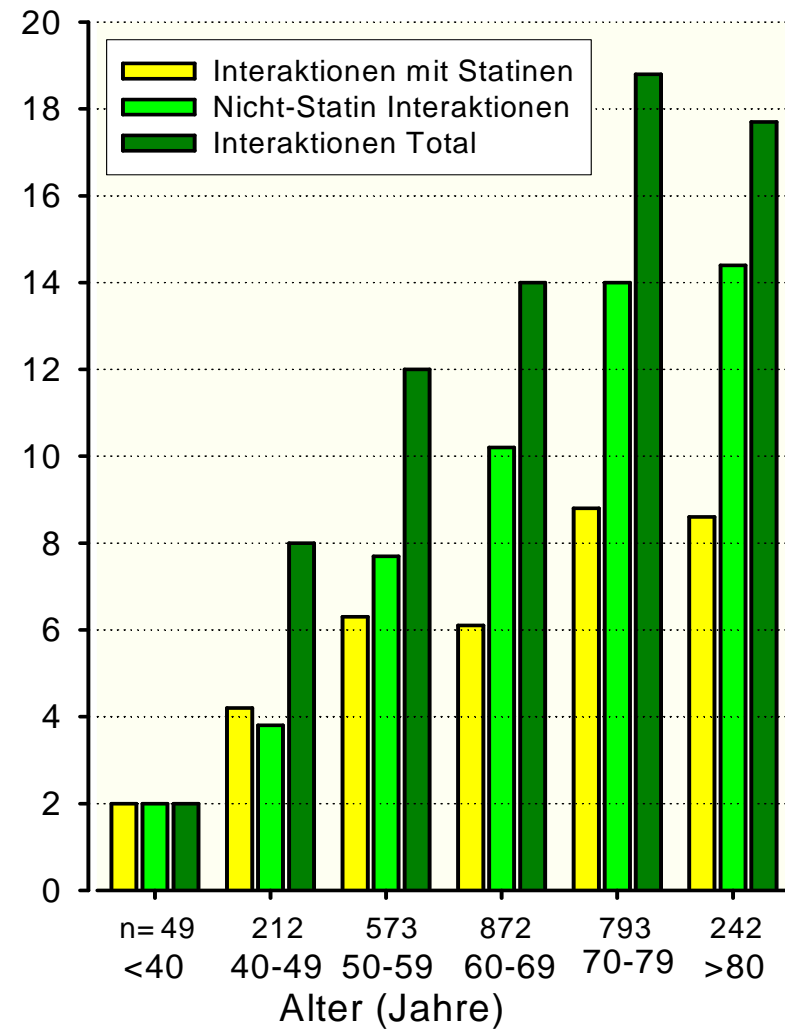
Abel Faivre, *L'assiette au beurre*, 1902 (MHIZ)

# Alter und potentielle Interaktionen

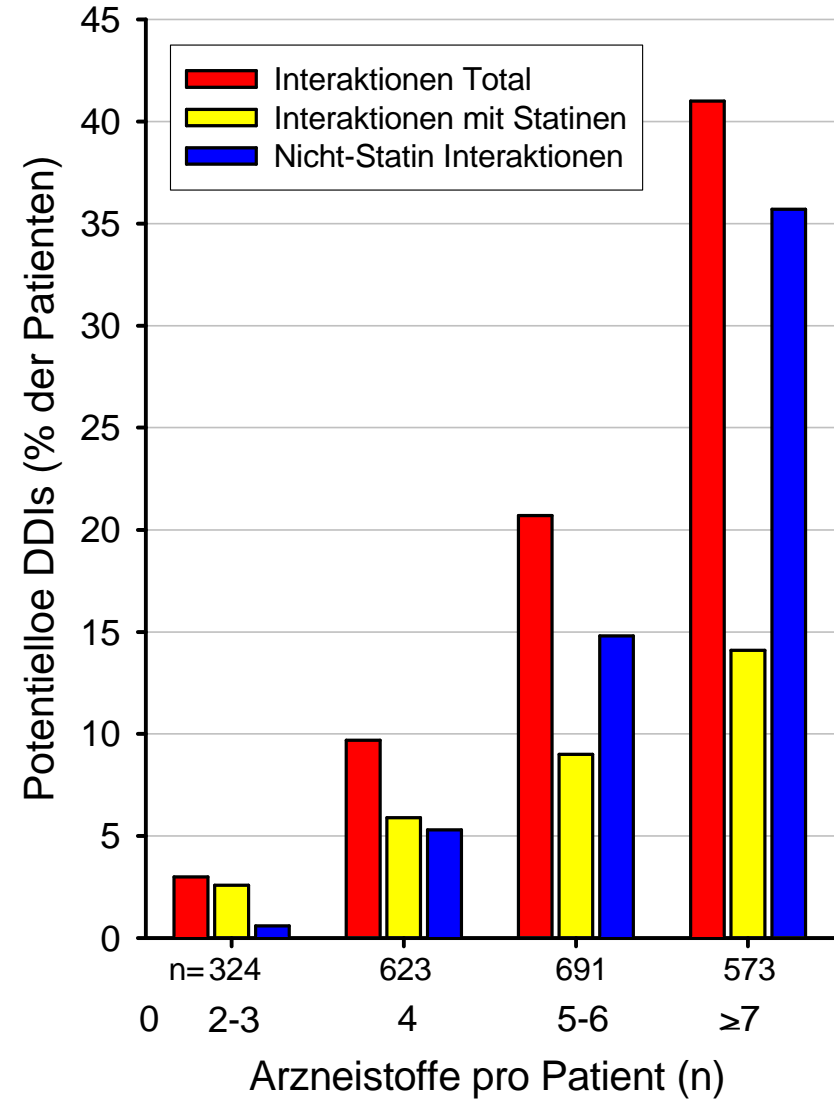
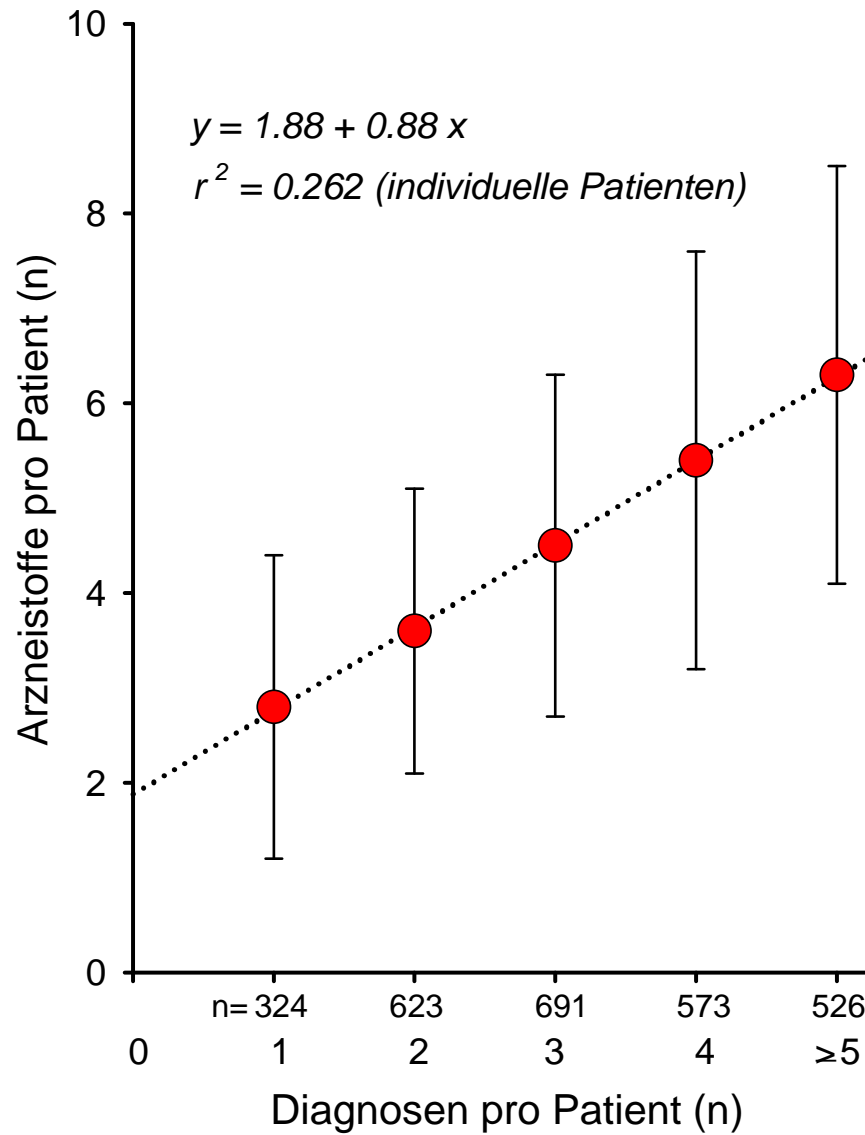
Anzahl (n)



Patienten (%)



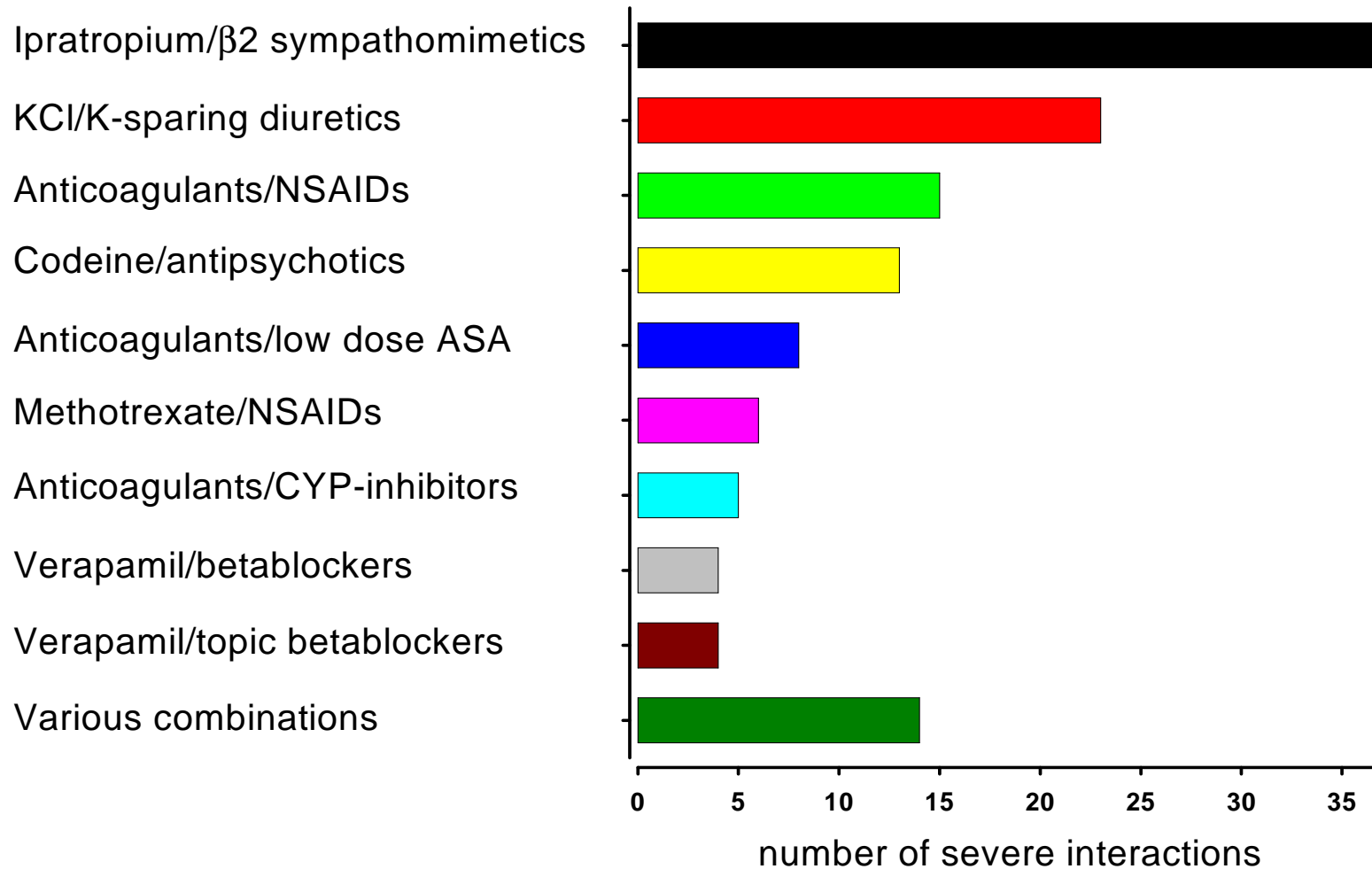
# Polymedikation und Interaktionen





# Arzneimittelinteraktionen in der Geriatrie

1601 Patienten in 6 europäischen Ländern. 129 schwerwiegende Interaktionen → Therapie vermeiden



# *Risikofaktoren für Non-Compliance*

## *Krankheit*

- chronisch
- oligo- oder asymptomatisch

## *Beziehung Arzt ↔ Patient*

- Information über Krankheit und Therapie

## *Therapie*

- komplizierte Schemata → Polypharmazie
- Änderung der Lebensgewohnheiten
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

# *Optimierung der Compliance*

## *Therapieplanung*

- Information über Krankheit und Therapie
- Patient / LebenspartnerIn einbeziehen

## *Einfache Therapie*

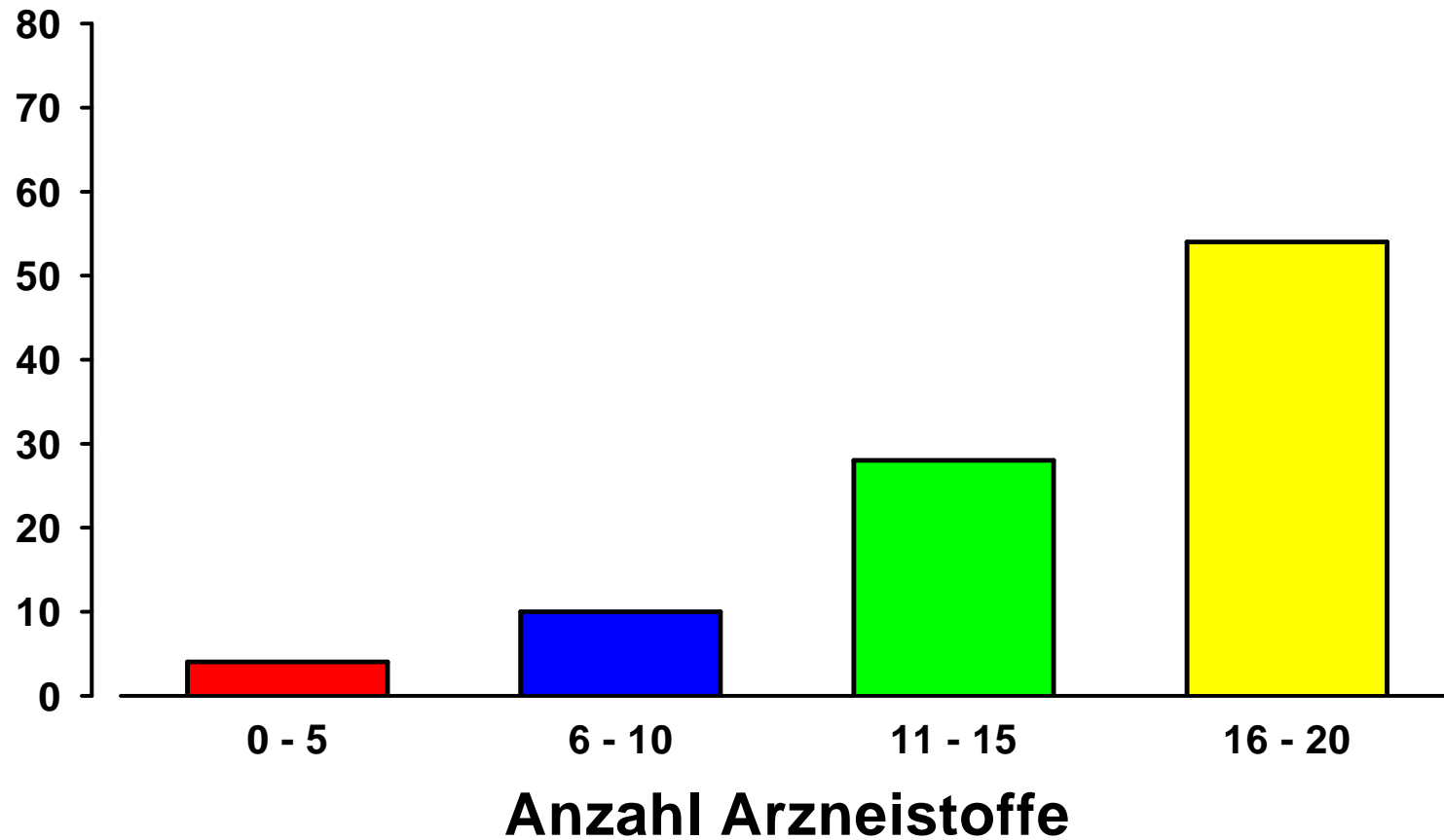
- Einnahme 1 x täglich → Kombinationspräparate ?
- Medikamentenliste überprüfen
- Dosierhilfen

## *Nachkontrollen*

- Feste Termine bei chronischen Krankheiten

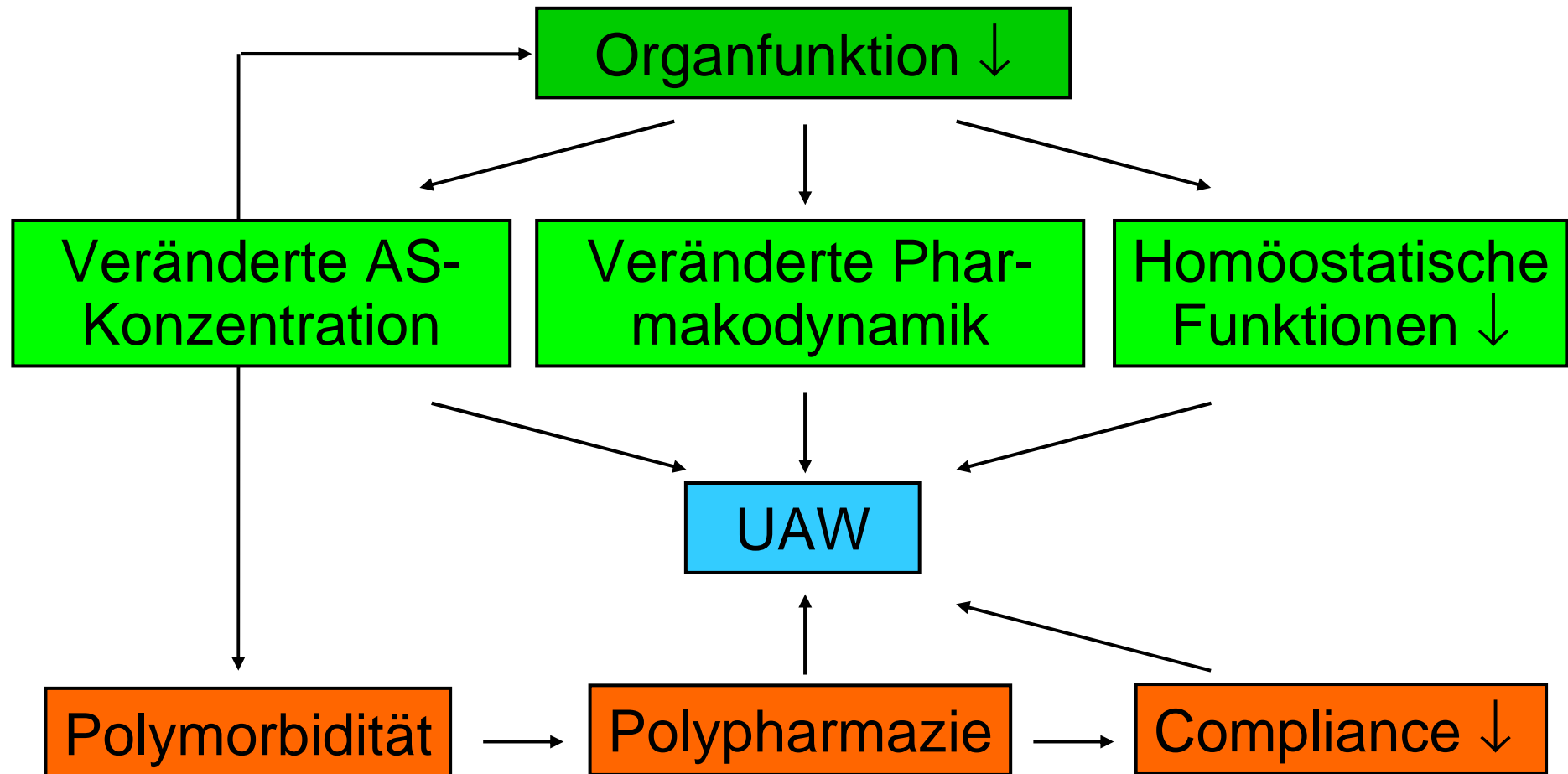
# *Polypharmazie und Risiko für UAW*

**% Patienten  
mit UAW**



*Clin Pharmacol Ther 1977;22:322-8*

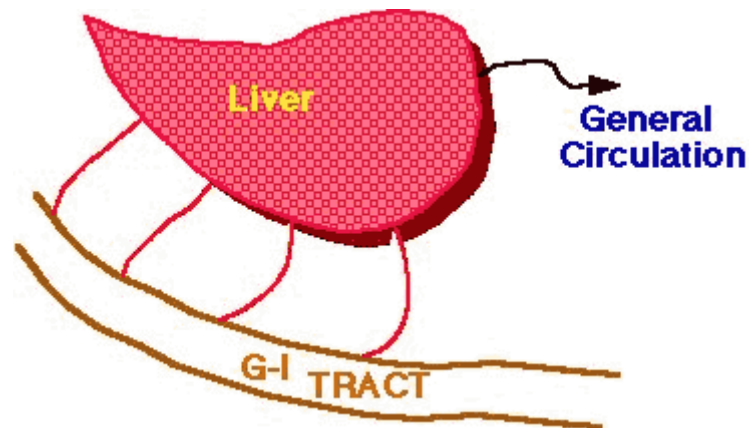
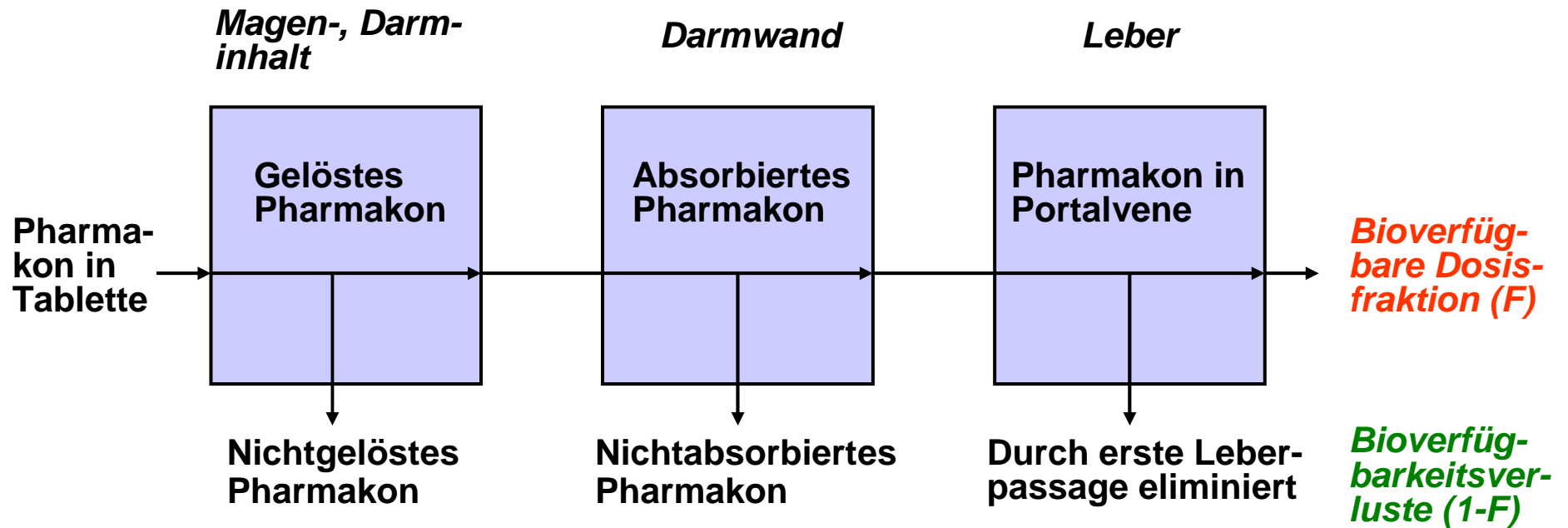
# Gründe für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten



# Veränderung der Pharmakokinetik bei älteren Patienten

- *Absorption* ± unverändert
- *Bioverfügbarkeit* ↑
  - „first-pass effect“ ↓
- *Verteilungsvolumen*
  - hydrophile Arzneistoffe ↓
  - lipophile Arzneistoffe ↑
- *Metabolismus*
  - Leber: Q ↓, Masse ↓,  $Cl_i$  ↓ ↓
- *Elimination*
  - Niere: Q ↓, GFR ↓, Sekretion ↓ ↓

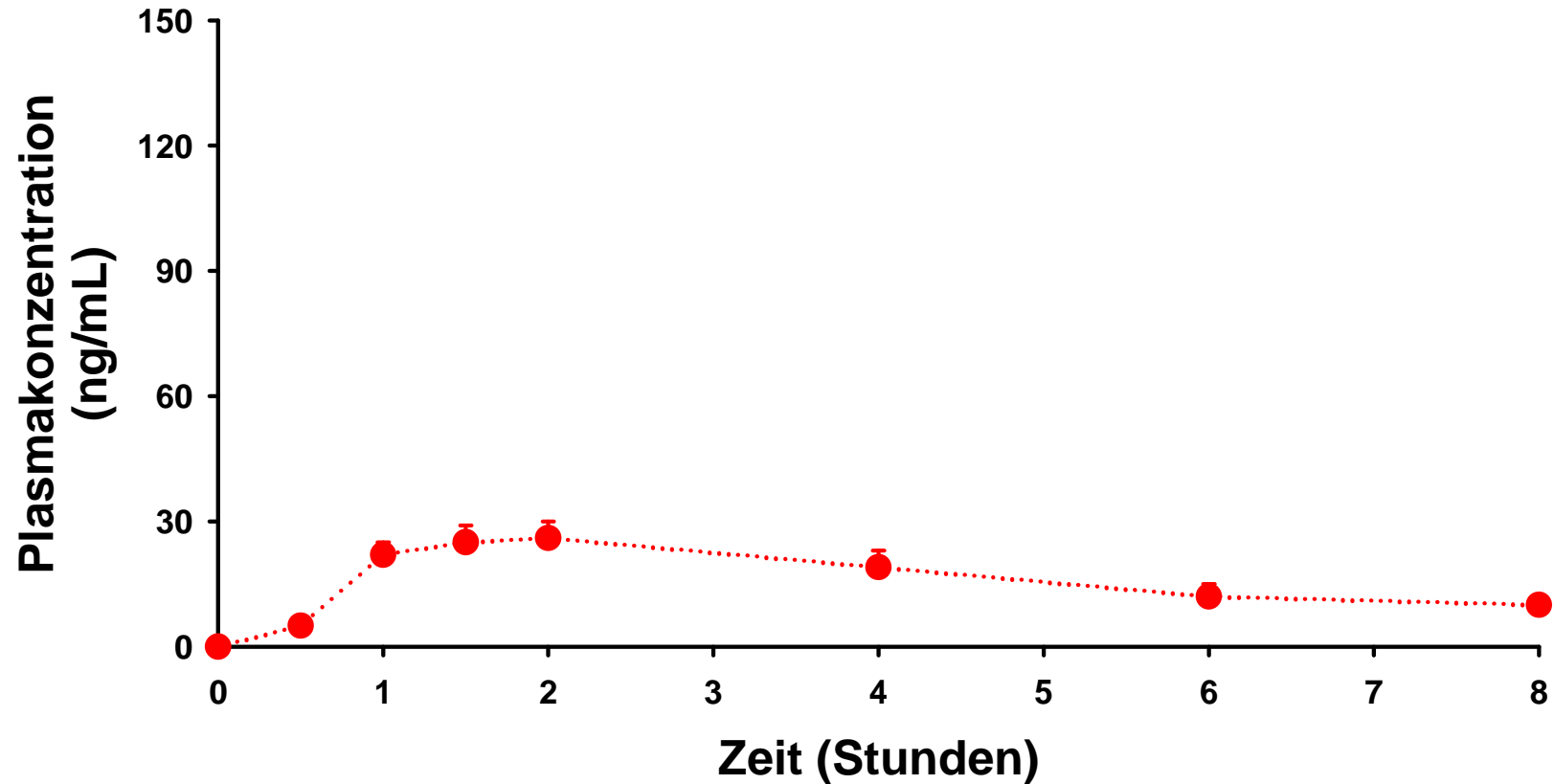
# Bioverfügbarkeit



# Kinetik von Propranolol

Plasmakonzentration-Zeit-Kurve nach 40 mg p.o.

● junge Erwachsene (n=9, 27 $\pm$ 2 Jahre)



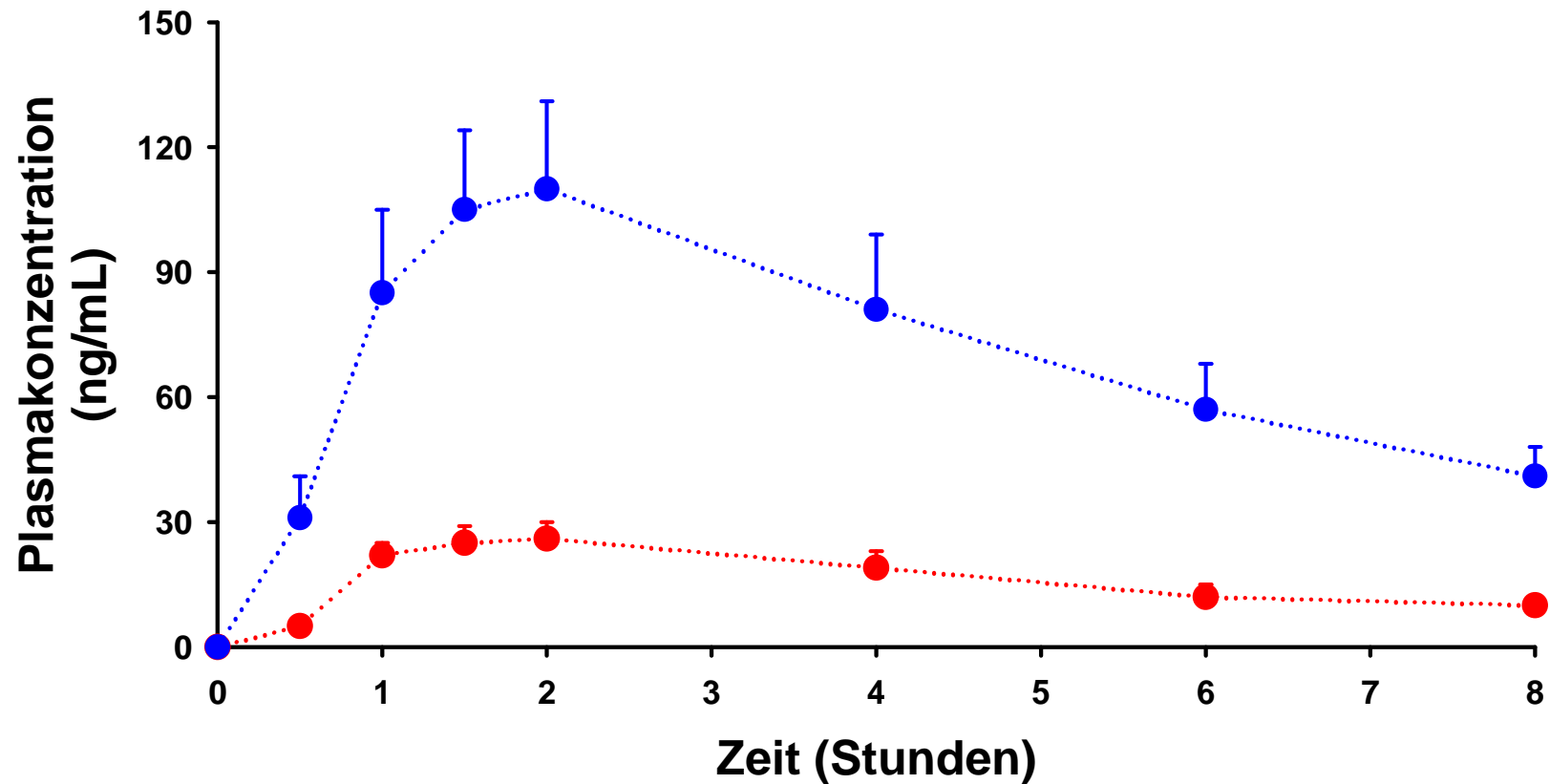
*Br J Clin Pharmacol 1095;2:303-6*



# Kinetik von Propranolol

Plasmakonzentration-Zeit-Kurve nach 40 mg p.o.

- geriatrische Patienten (n=9, 77 $\pm$ 2 Jahre)
- junge Erwachsene (n=9, 27 $\pm$ 2 Jahre)



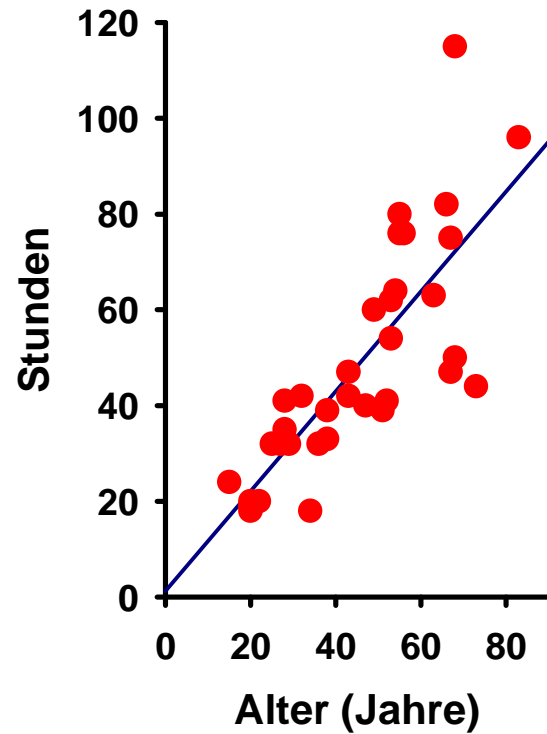
# Arzneistoffe mit „first-pass metabolism“

- *Betablocker*: Labetalol, Metoprolol, Propranolol
- *Calciumantagonisten*: Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Verapamil
- *Psychopharmaka*: Desipramin, Doxepin, Imipramin, Sulpirid
- *Sedativa/Hypnotika*: Clomethiazol, Midazolam, Triazolam
- *Opiate/Antagonisten*: Morphin, Naltrexon, Pentazocin
- *Andere*: Bromocriptin, Propafenon

# Elimination von Diazepam

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V_c}{Cl}$$

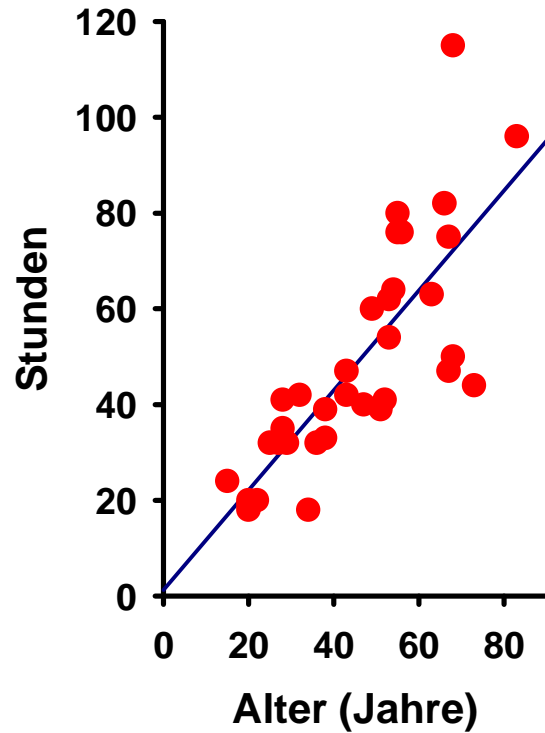
## Halbwertszeit



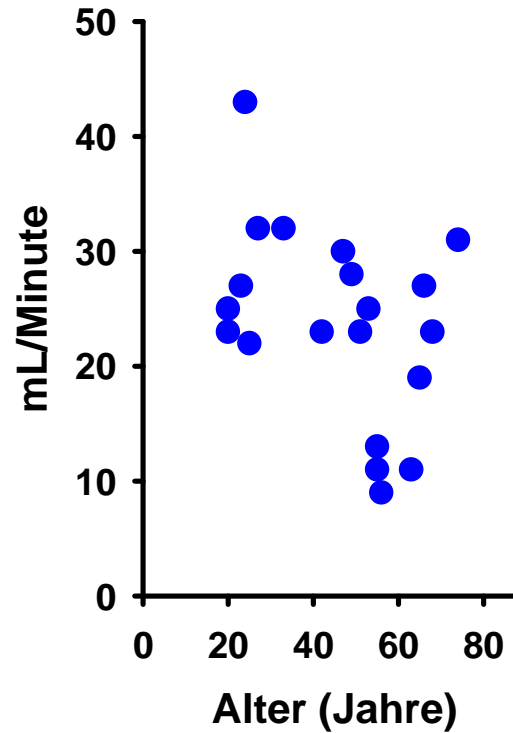
# Elimination von Diazepam

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V_c}{Cl}$$

**Halbwertszeit**



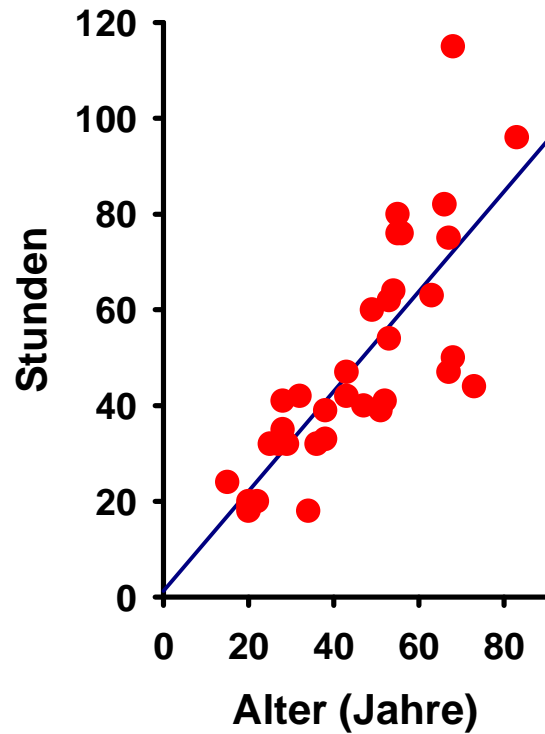
**Clearance**



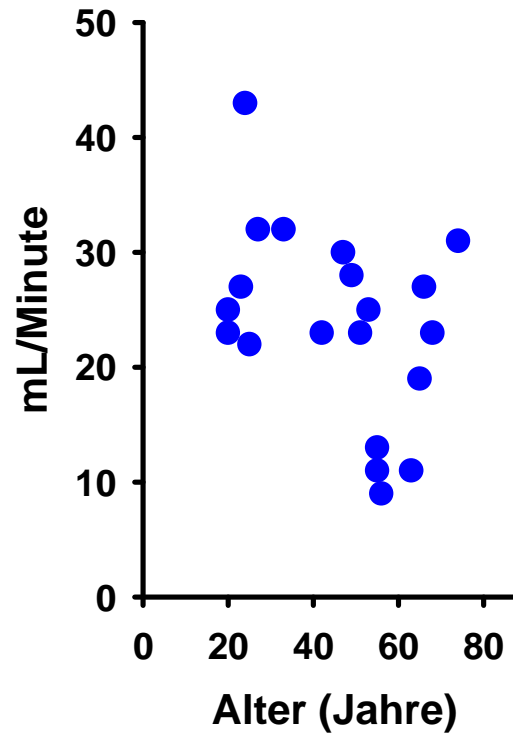
# Elimination von Diazepam

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V_c}{Cl}$$

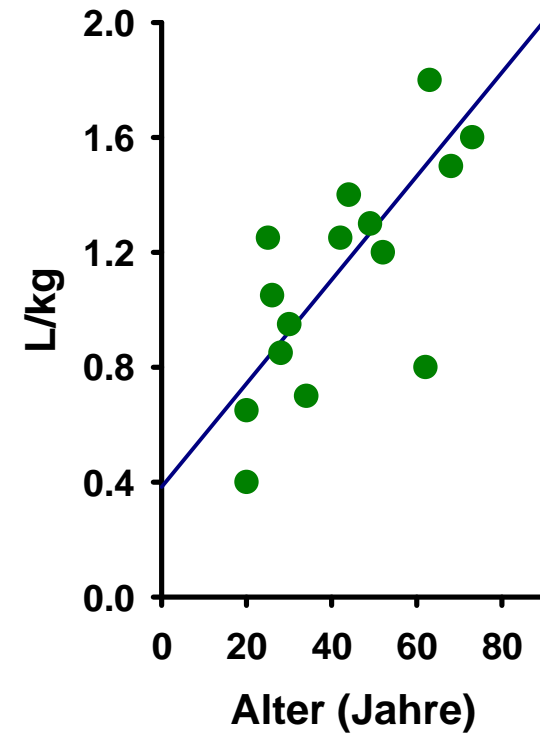
## Halbwertszeit



## Clearance



## Verteilungsvolumen

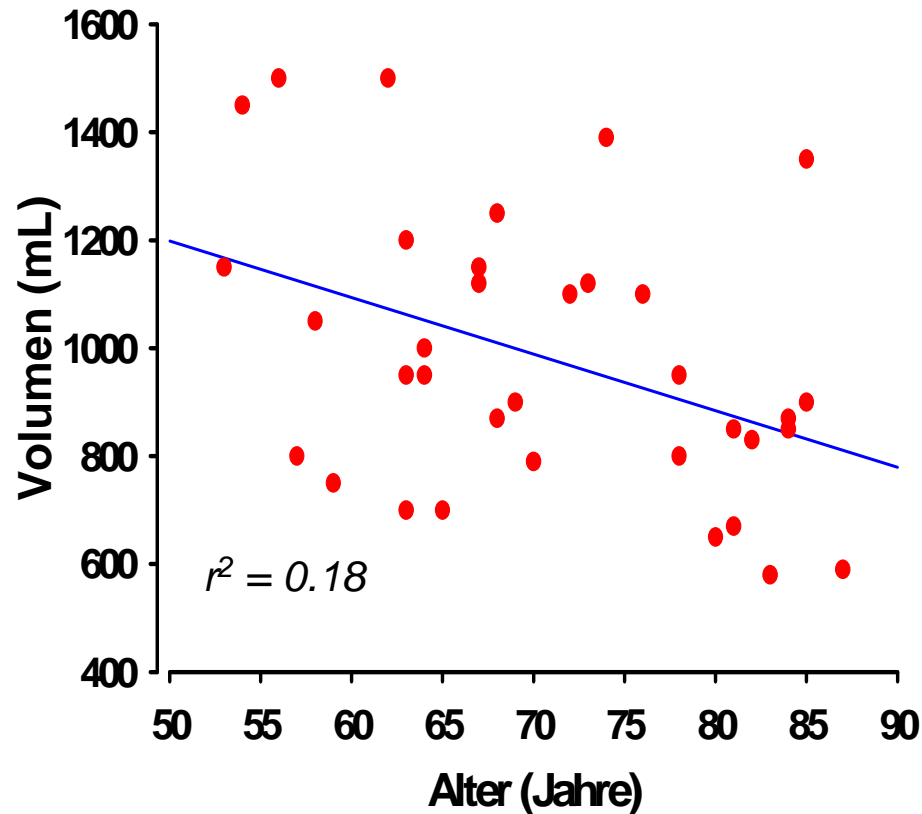


# *Hepatischer Arzneistoffmetabolismus*

- *Hepatische Clearance*
  - Hängt ab von Blutfluss, Lebermasse, intrinsischer Clearance
- *Veränderungen mit dem Alter*
  - Blutfluss durch die Leber ↓
  - Lebermasse ↓
  - Intrinsische Clearance ↓
  - *Hepatische Clearance 20 - 40% ↓*
- *Betroffene Stoffwechselwege*
  - Cytochrom P450-abhängige Reaktionen (Phase I) ↓
  - Konjugationen: wenig betroffen (Phase II)

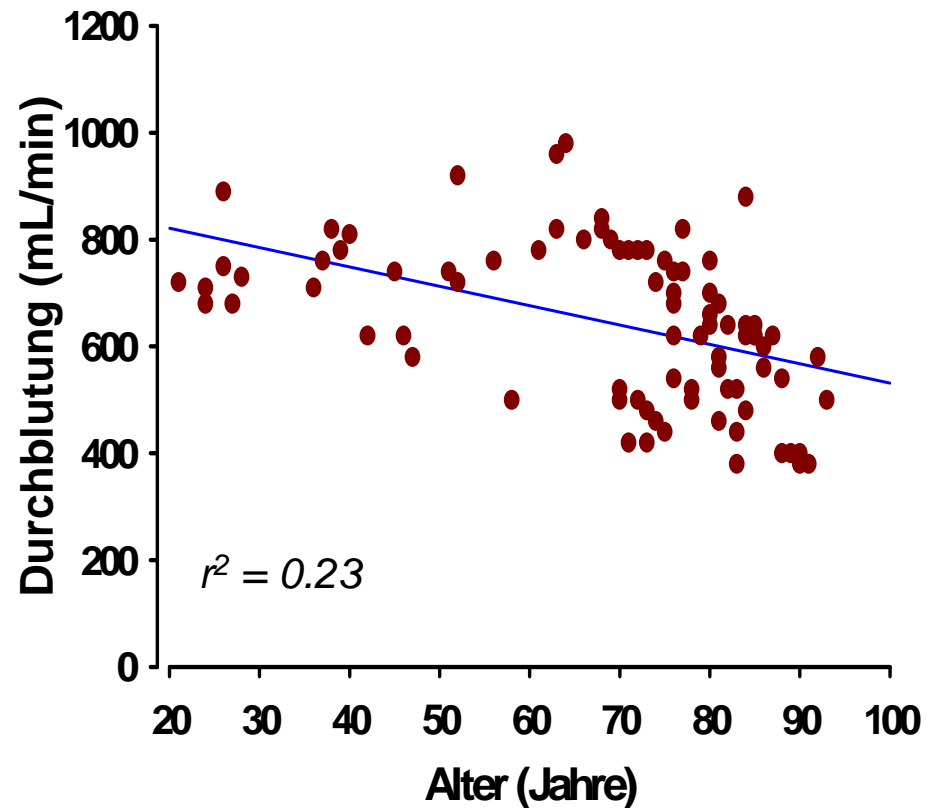
# Alter und Lebergewicht und Durchblutung

## Lebervolumen



*Br J Clin Pharmacol 1995;40:203-7*

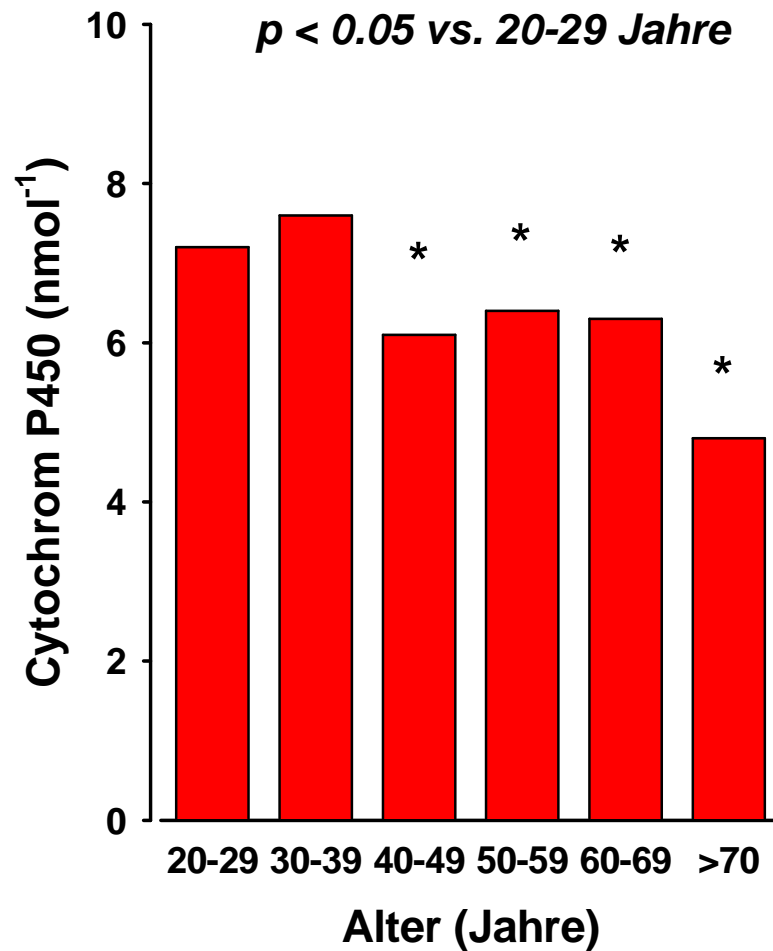
## Leberdurchblutung



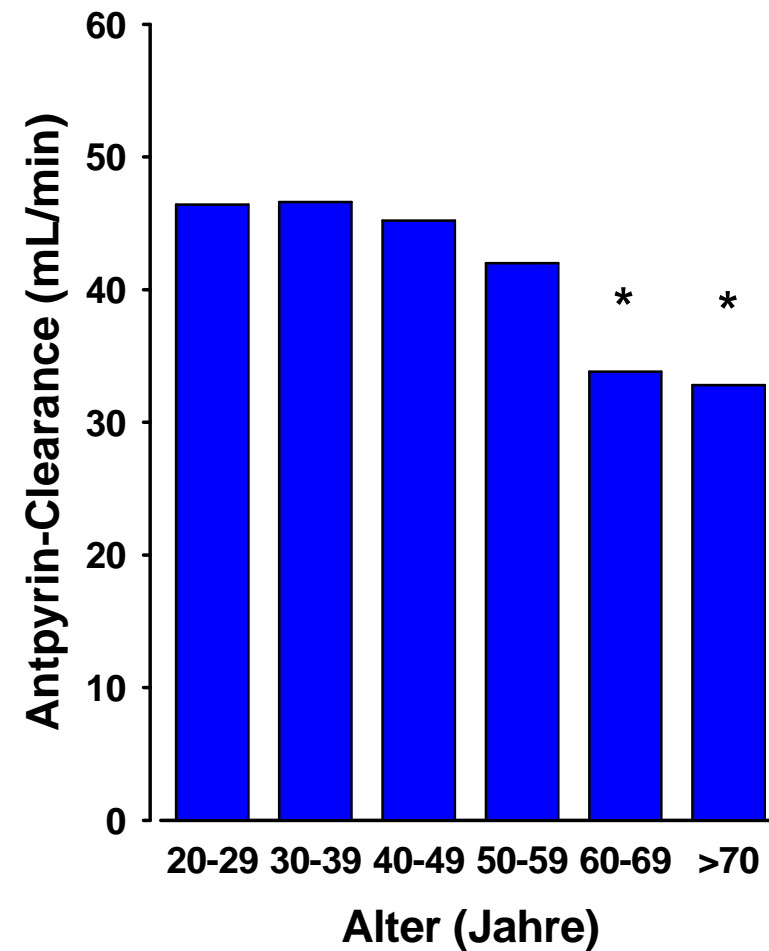
*Therapiewoche 1994;44:272-82*

# Alter und hepatisches Cytochrom P450

## Cytochrom P450

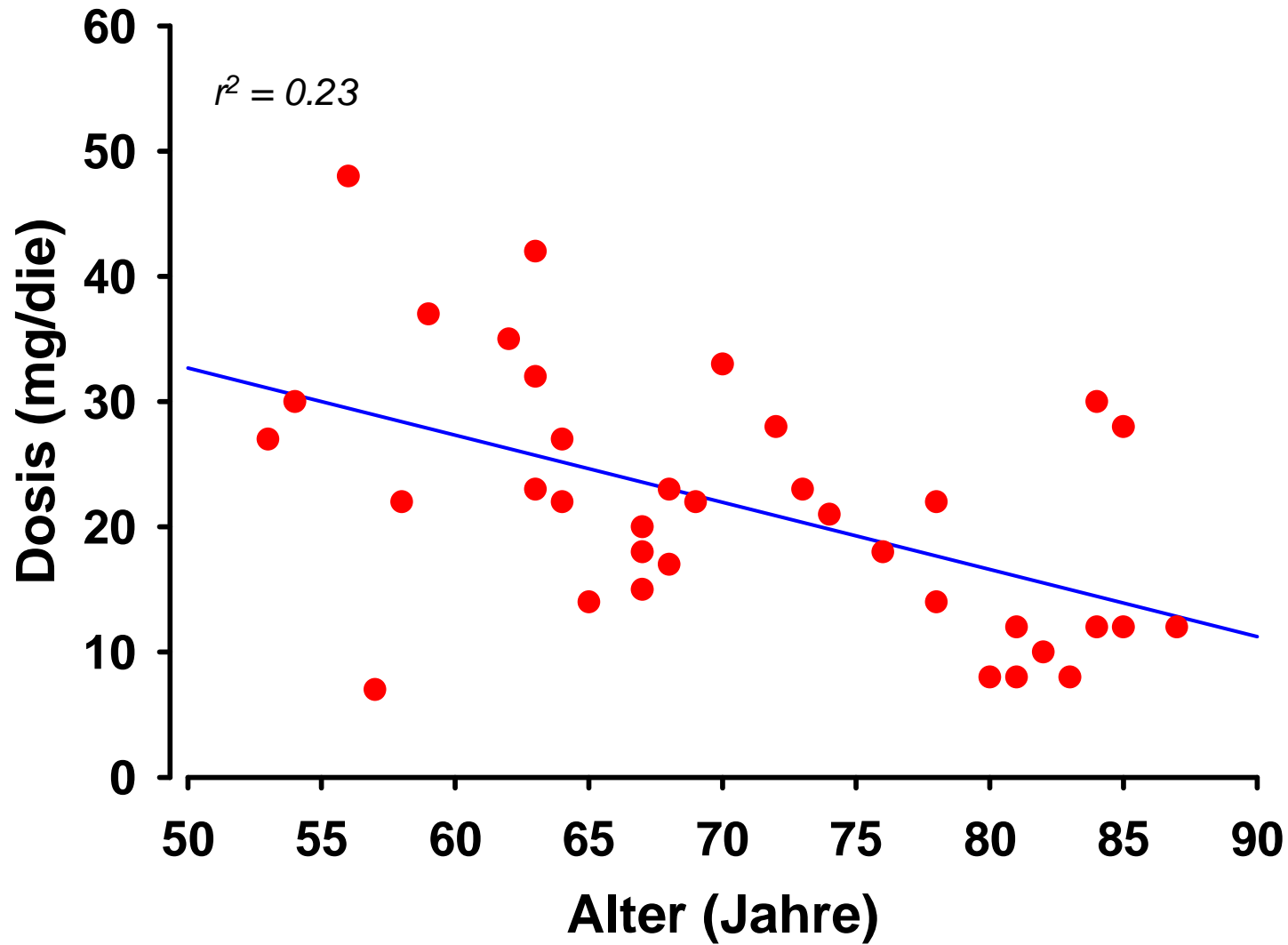


## Antipyrin-Clearance





# Alter und Warfarindosis



# *Hepatischer Metabolismus im Alter: klinische Konsequenzen*

## *Initialdosis*

- Arzneistoffe mit hohem „first-pass effect“ um ca. 50% ↓

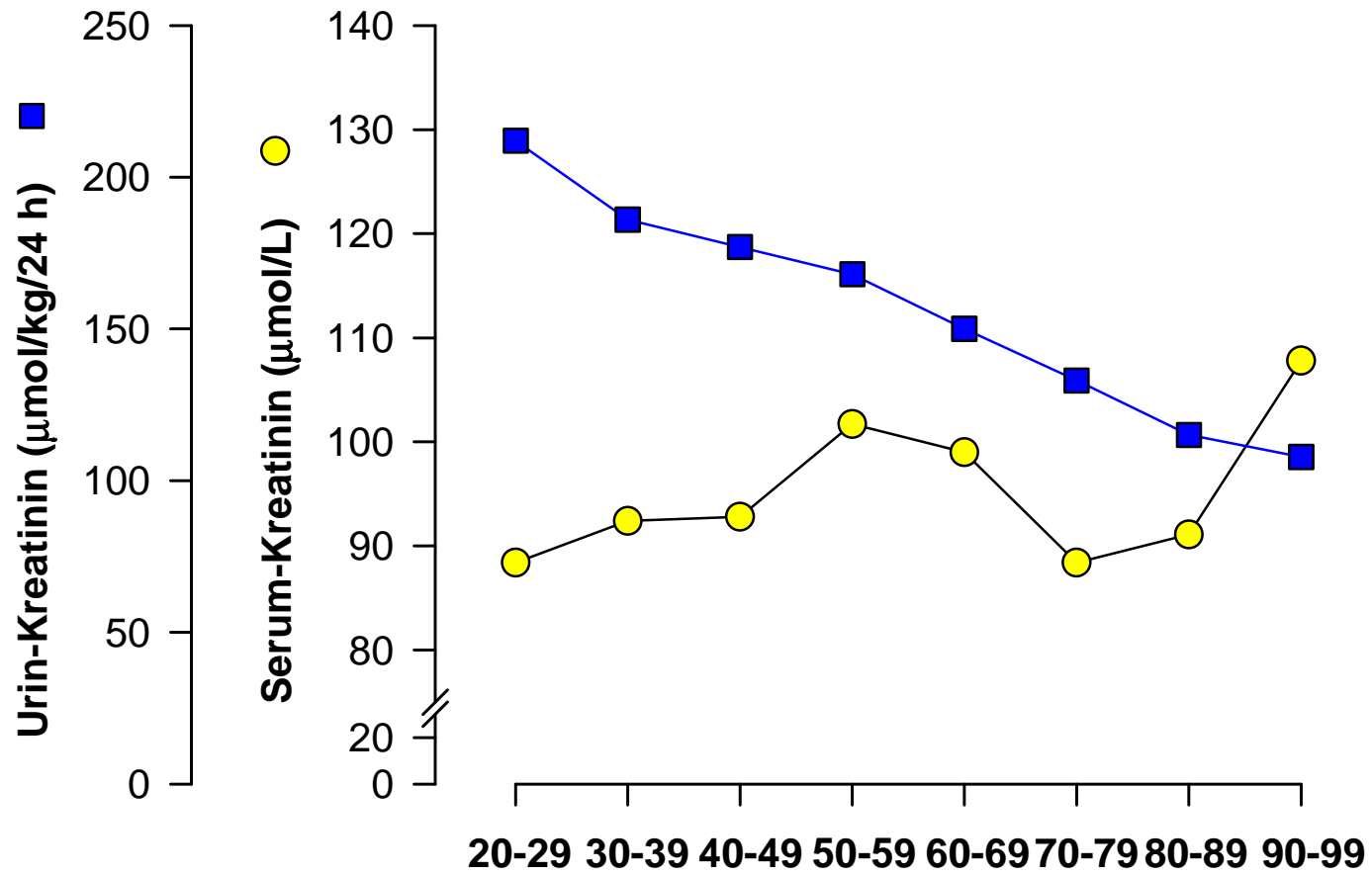
## *Erhaltungsdosen*

- hepatisch metabolisierte Arzneistoffe 20-40% ↓

## *Nur konjugierte Arzneistoffe*

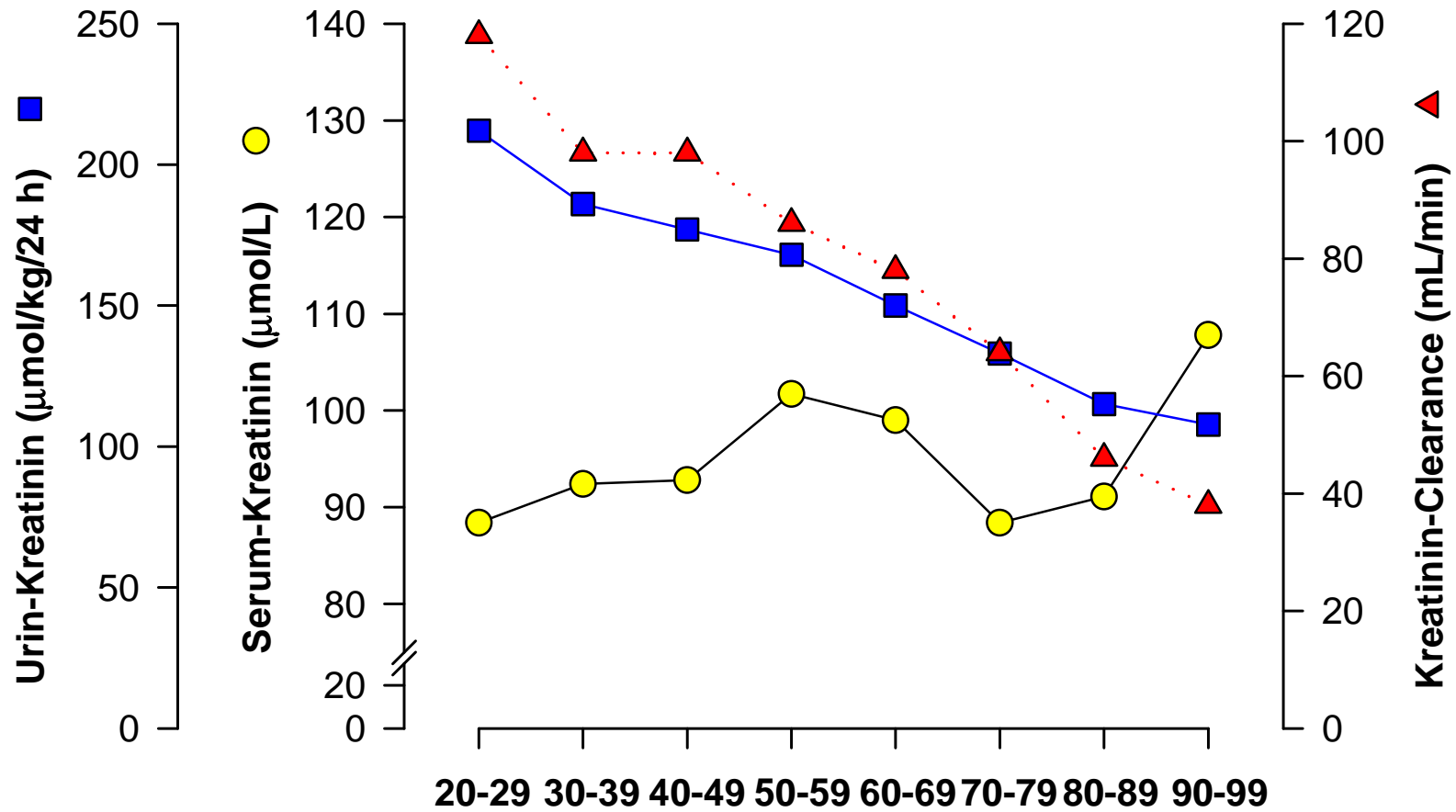
- Kinetik unverändert

# Kreatininclearance im Alter



*Federation Proceedings 1979;38:168-72*

# Kreatininclearance im Alter



*Federation Proceedings 1979;38:168-72*

# Abschätzen der Kreatininclearance

- *Serumkreatinin ist nicht immer ausreichend*

- Alter
- Leberzirrhose

- *Messung der Kreatininclearance*

- $Cl_{kr} = C_u \times V_u / C_p$
- Urinsammlung problematisch
- zeitraubend

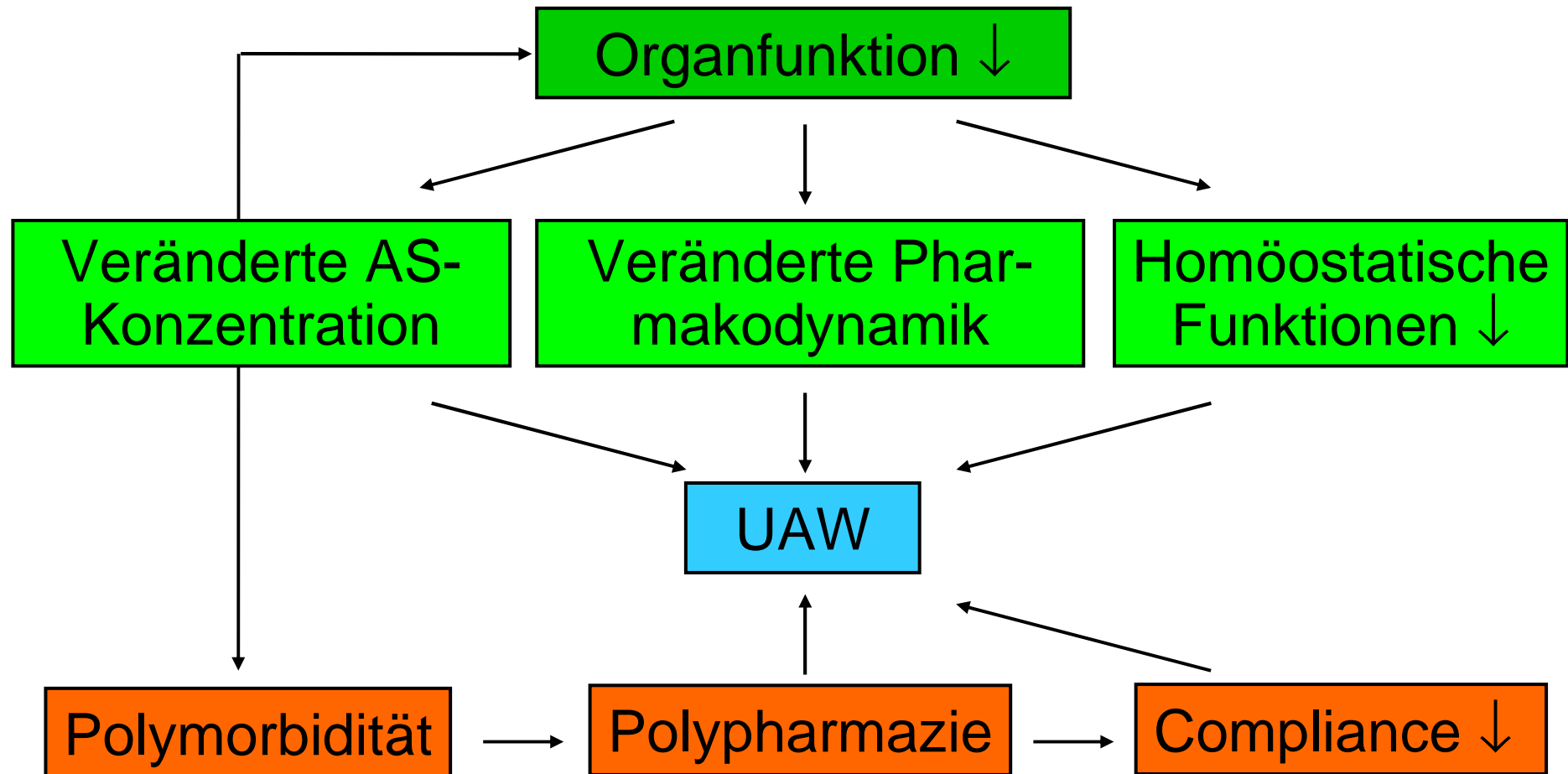
- *Schätzung der Kreatininclearance*

- $Cl_{kr} = (150 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / C_p$
- Männer +10%, Frauen -10%
- genau für  $Cl_{Kreat} > 10 \text{ mL/min}$

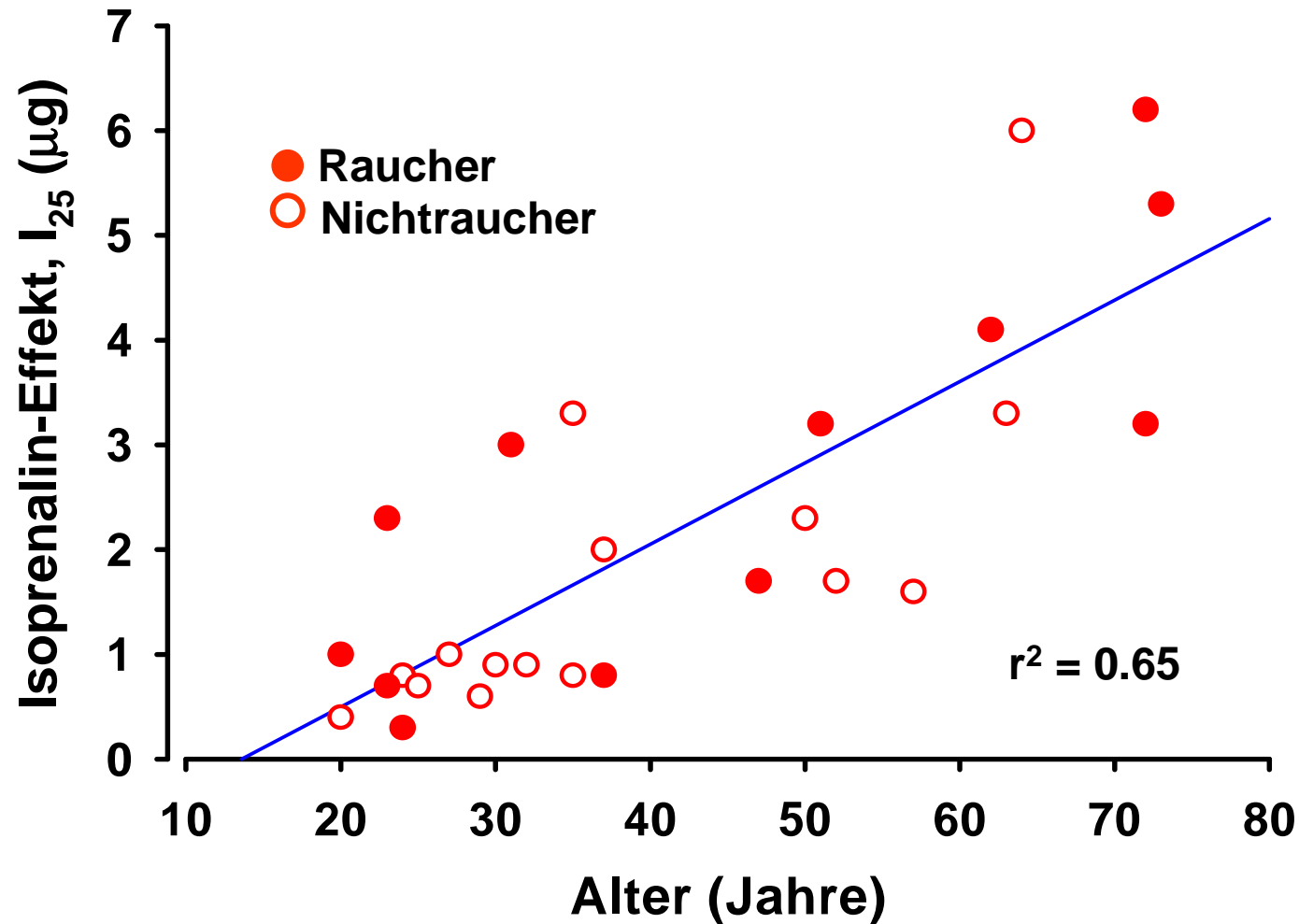
# Wichtige renal eliminierte Arzneistoffe

- *ACE-Inhibitoren*
- *Aminoglykoside*
- *Antimykotika*: Fluconazol, Flucytosin
- *Antivirale AS*: Acyclovir, Gancyclovir und andere Nukleosidanaloga
- *Betablocker*: Atenolol, Nadolol, Sotalol
- *Betalaktame*: Penicilline, Cephalosporine, Imipeneme
- *Digoxin*
- *H<sub>2</sub>-Blocker*
- *Lithium*
- *Muskelrelaxantien*
- *Zytostatika*: Methotrexat, Carboplatin, Cisplatin

# Gründe für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten



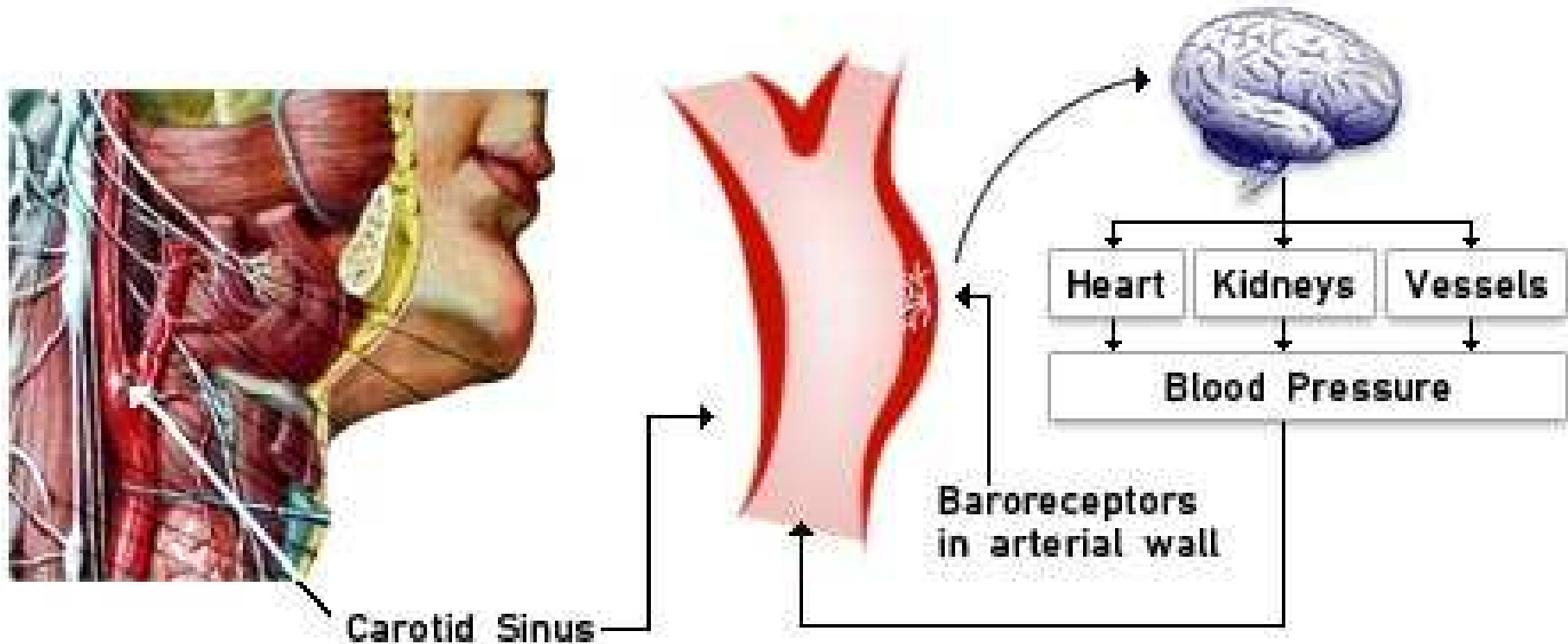
# Geringere Sensitivität auf Isoprenalin



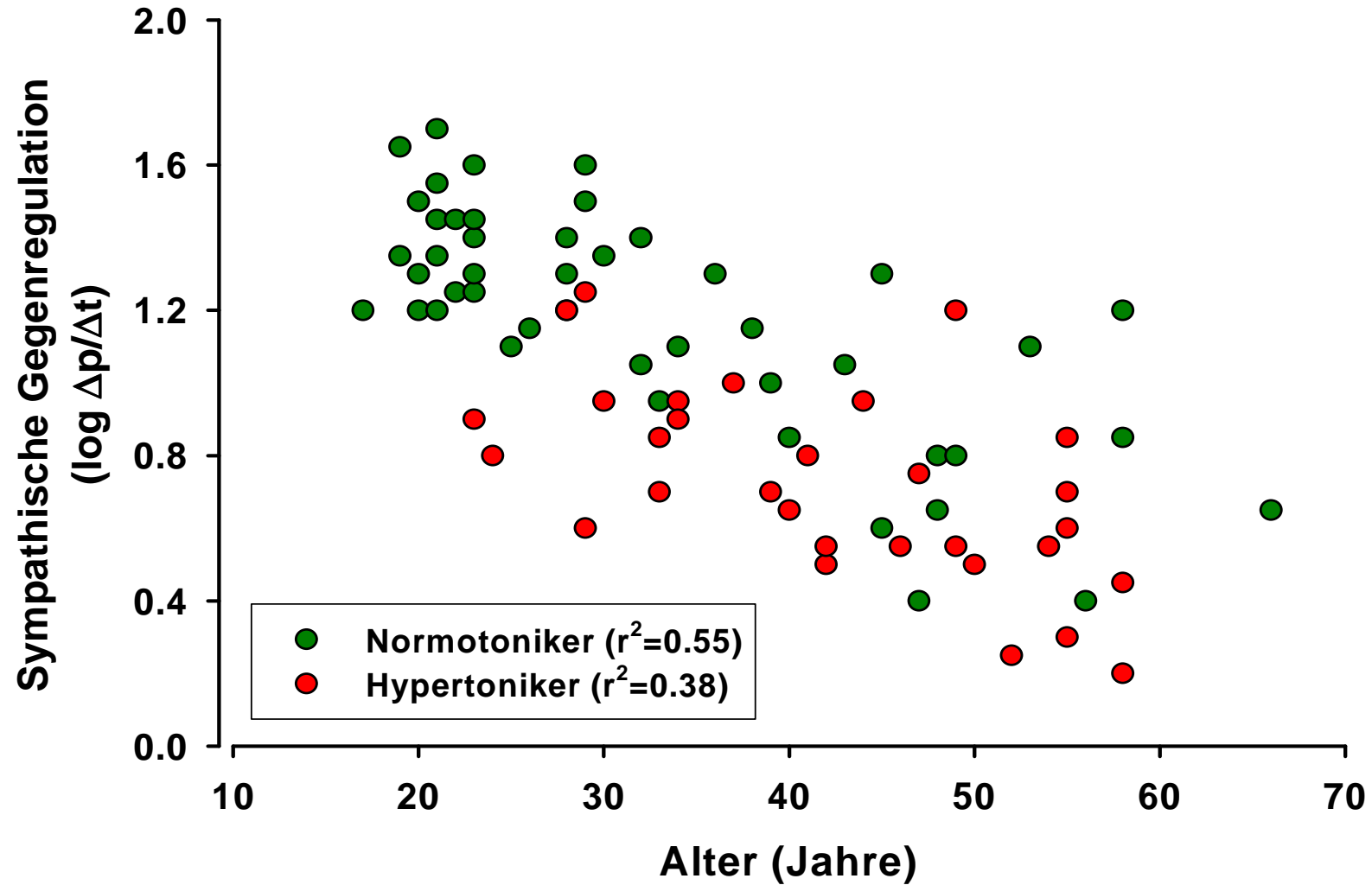
*Clin Pharmacol Ther* 1979;26:181



# *Regulation des Blutdrucks via Barorezeptoren*



# Beeinträchtigte Blutdruckhomöostase

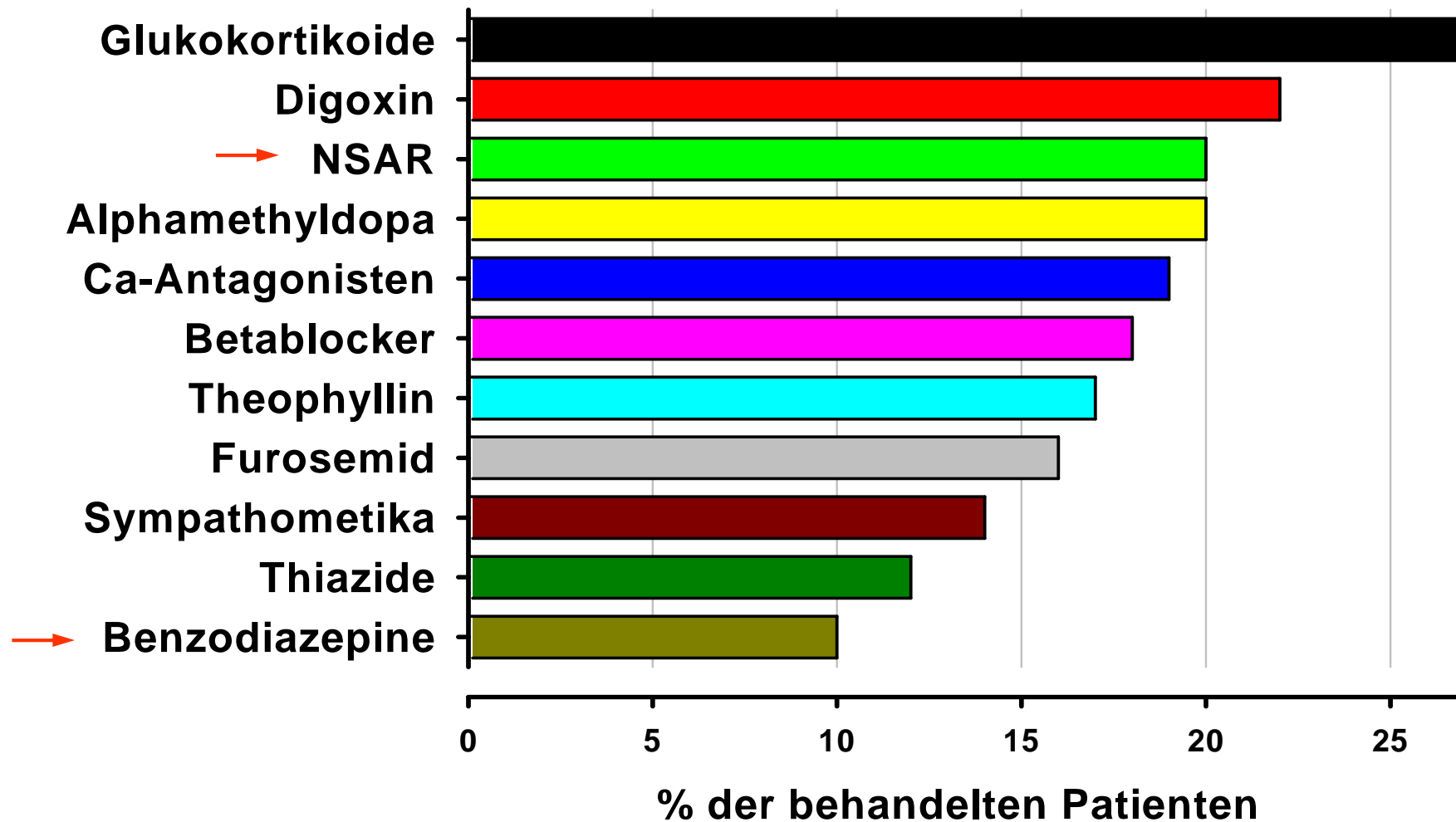


*Circulation Res 1971;24:424-30*

# *Pharmakodynamische Veränderungen bei älteren Patienten*

- *Harnblase*: Anticholinergika → Urinretention
- *Auge*: Anticholinergika → gestörte Akkommodation, akutes Glaukom
- *ZNS*: Benzodiazepine, Opiate → Sedation, Betablocker, Digoxin → Depression
- *Blutdruckregulation*: ACE-Inhibitoren, Neuroleptika → Orthostase, Hypotonie
- *Niere*: NSAIDs → Niereninsuffizienz
- *Herz*: Betablocker, Sympathomimetika → Sensitivität ↓

# Arzneistoffe mit häufigen unerwünschten Wirkungen bei älteren Patienten



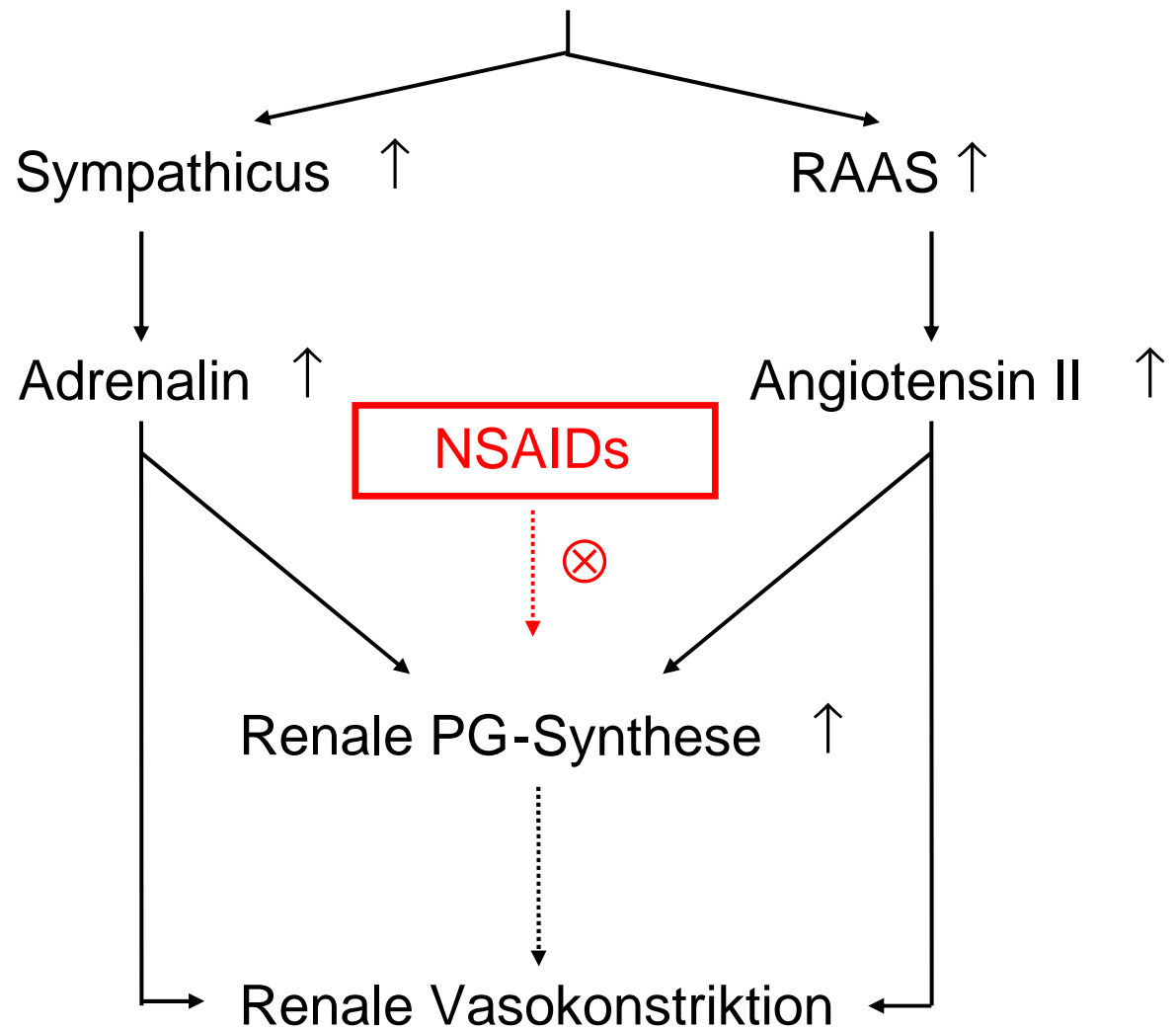
# Pharmakologische Charakterisierung von NSAR und COX 2-Inhibitoren

<i>Substanz</i>	<i>Bioverfügbarkeit (%)</i>	<i>T<sub>max</sub> (h)</i>	<i>Halbwertszeit (h)</i>	<i>Einzel-dosis (mg)</i>	<i>Dosierintervall (h)</i>
<i>Diclofenac</i>	50	2-3	1-2	25-50	6-8
<i>Ibuprofen</i>	>90	1-2	2	200-400	6-8
<i>Acetylsalicylsäure</i>	>80	0.5	2-3	500-1000	6-8
<i>Mefenaminsäure</i>	>70	1-3	2-4	500	8
<i>Indomethacin</i>	>90	2	3	25-50	6-8
<i>Naproxen</i>	>90	1-2	13	250-500	12
<i>Celecoxib</i>	≈ 40%	2-3	8-12	200-400	12-24
<i>Valdecoxib</i>	83	3	8-11	10-40	24
<i>Rofecoxib</i>	>90	2	15-20	12.5-25	24

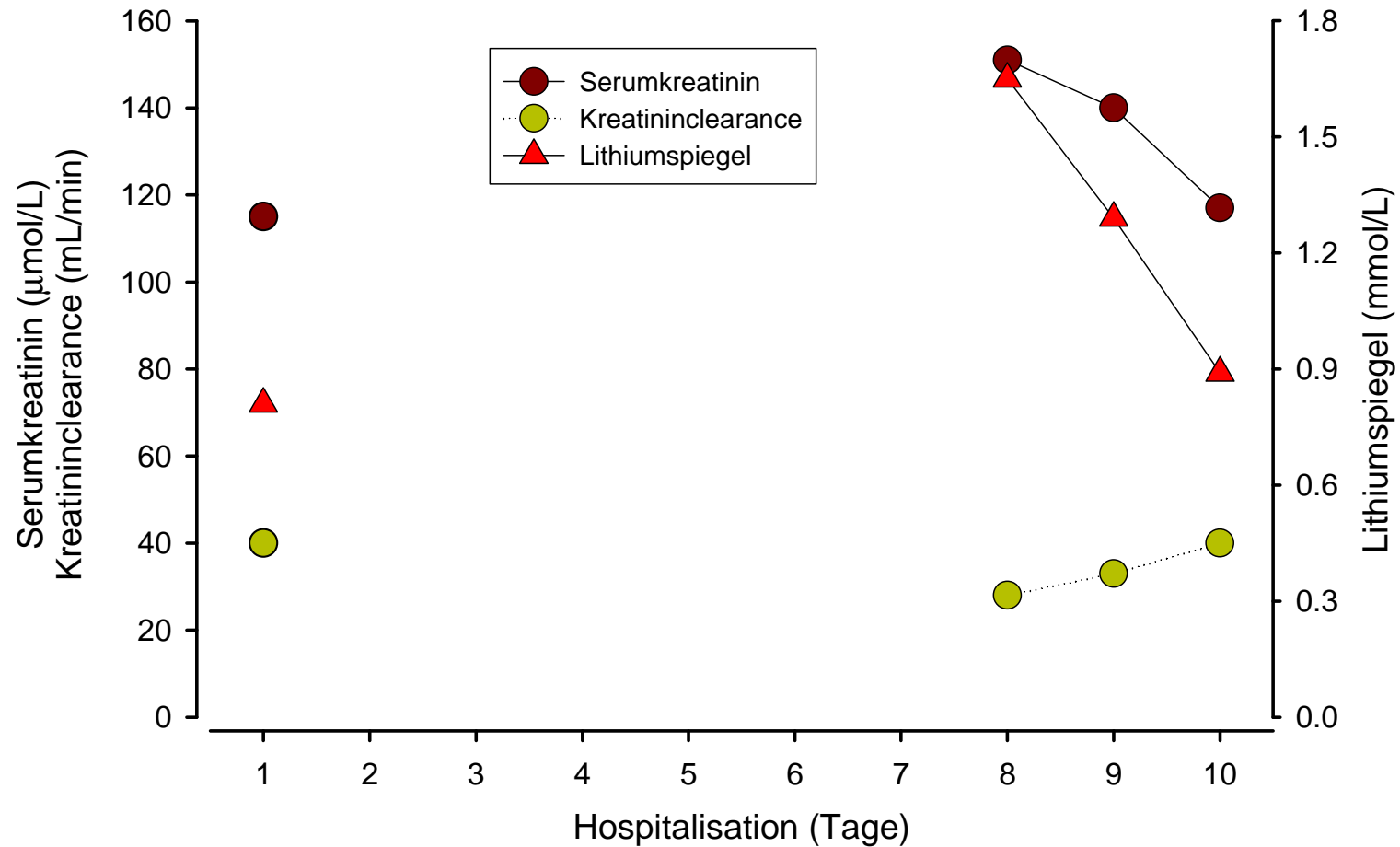
# Akute Nieren- insuffizienz unter NSAR

## Risikofaktoren

Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Aszites

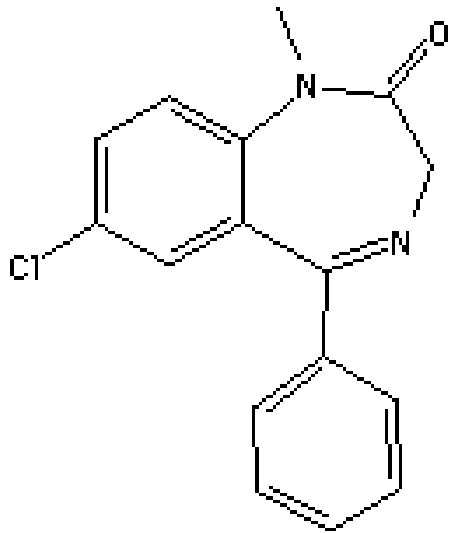


# Interaktion zwischen Rofecoxib & Lithium

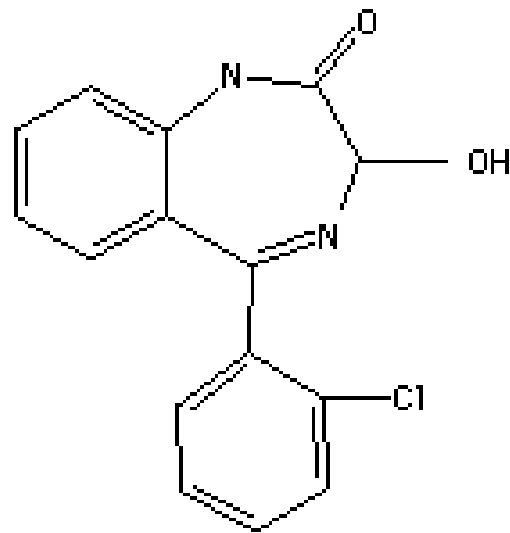


Rofecoxib 2 x 25 mg/die  
Lithium 2 x 200 mg/die

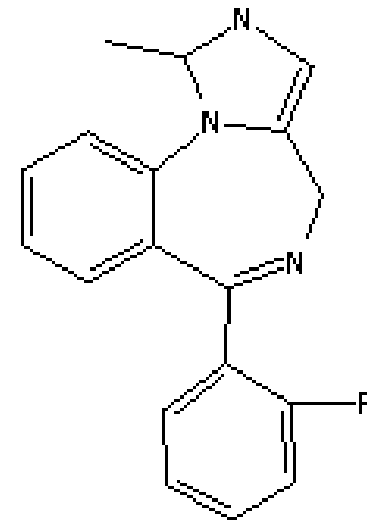
# *Benzodiazepine*



*Diazepam*



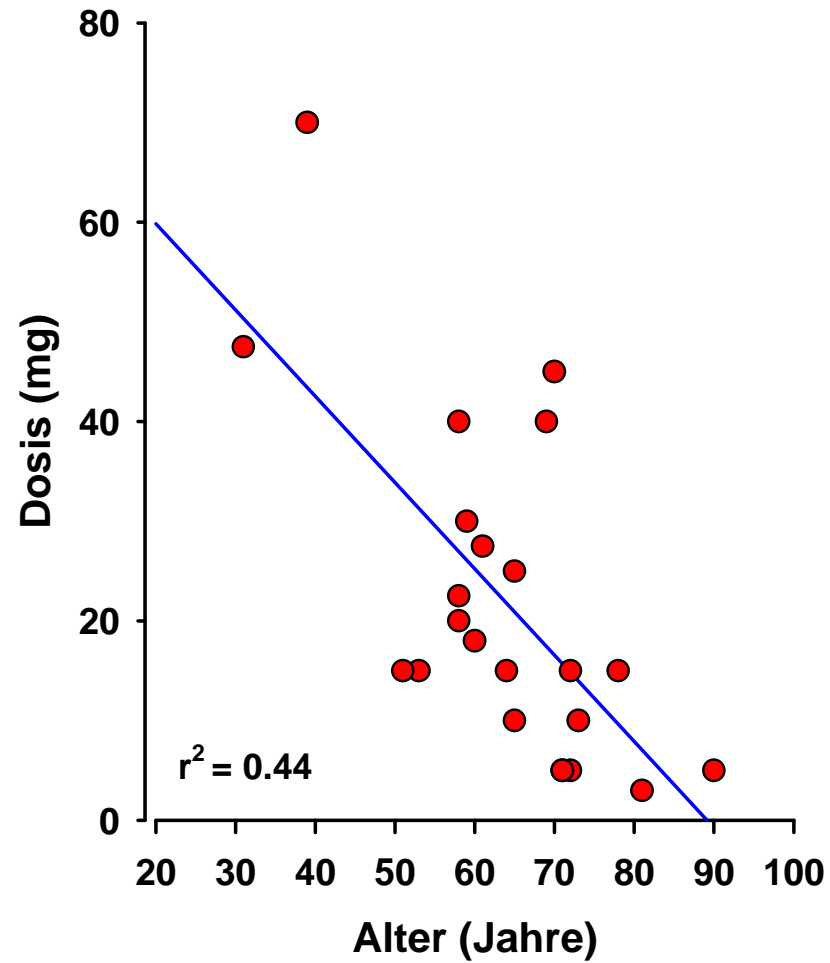
*Lorazepam*



*Midazolam*

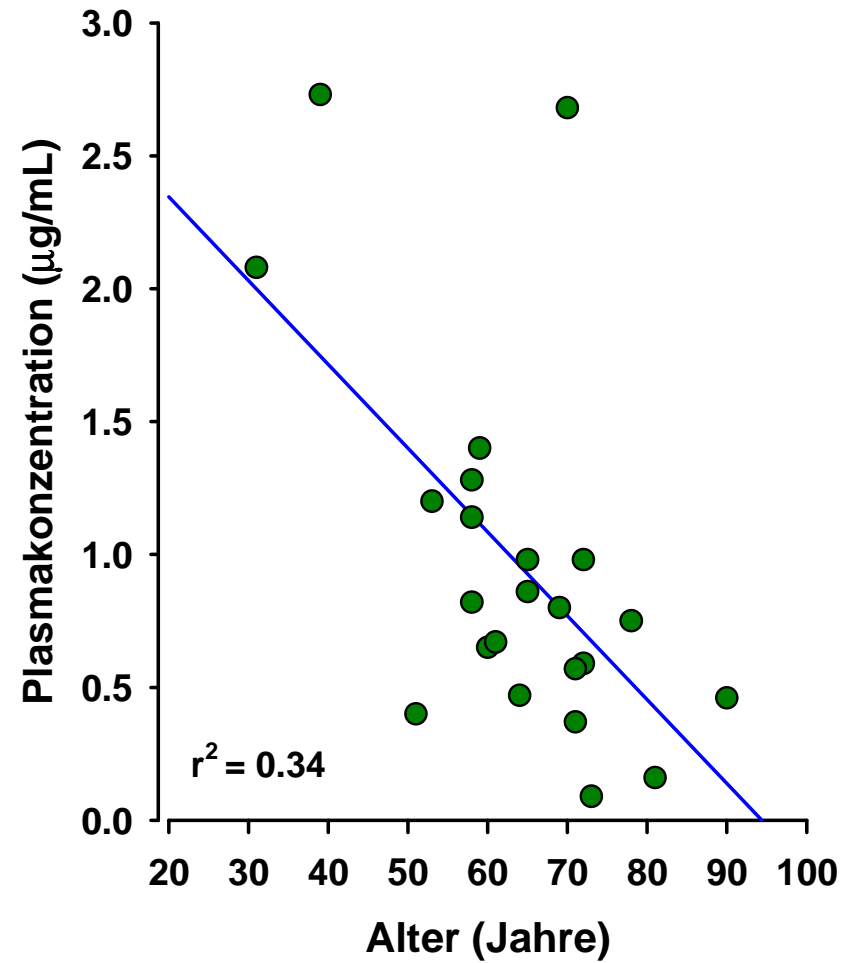
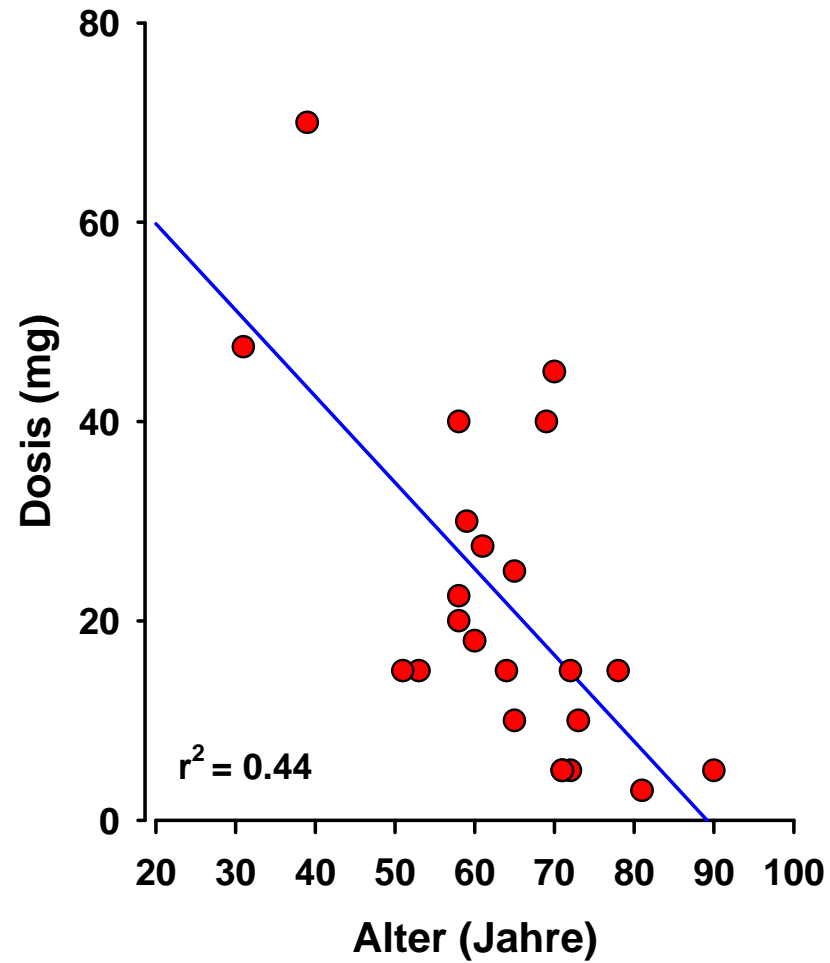


# *Erhöhte Sensitivität auf Diazepam*



*Clin Pharmacol Ther 1978;23:371-4*

# Erhöhte Sensitivität auf Diazepam



*Clin Pharmacol Ther* 1978;23:371-4

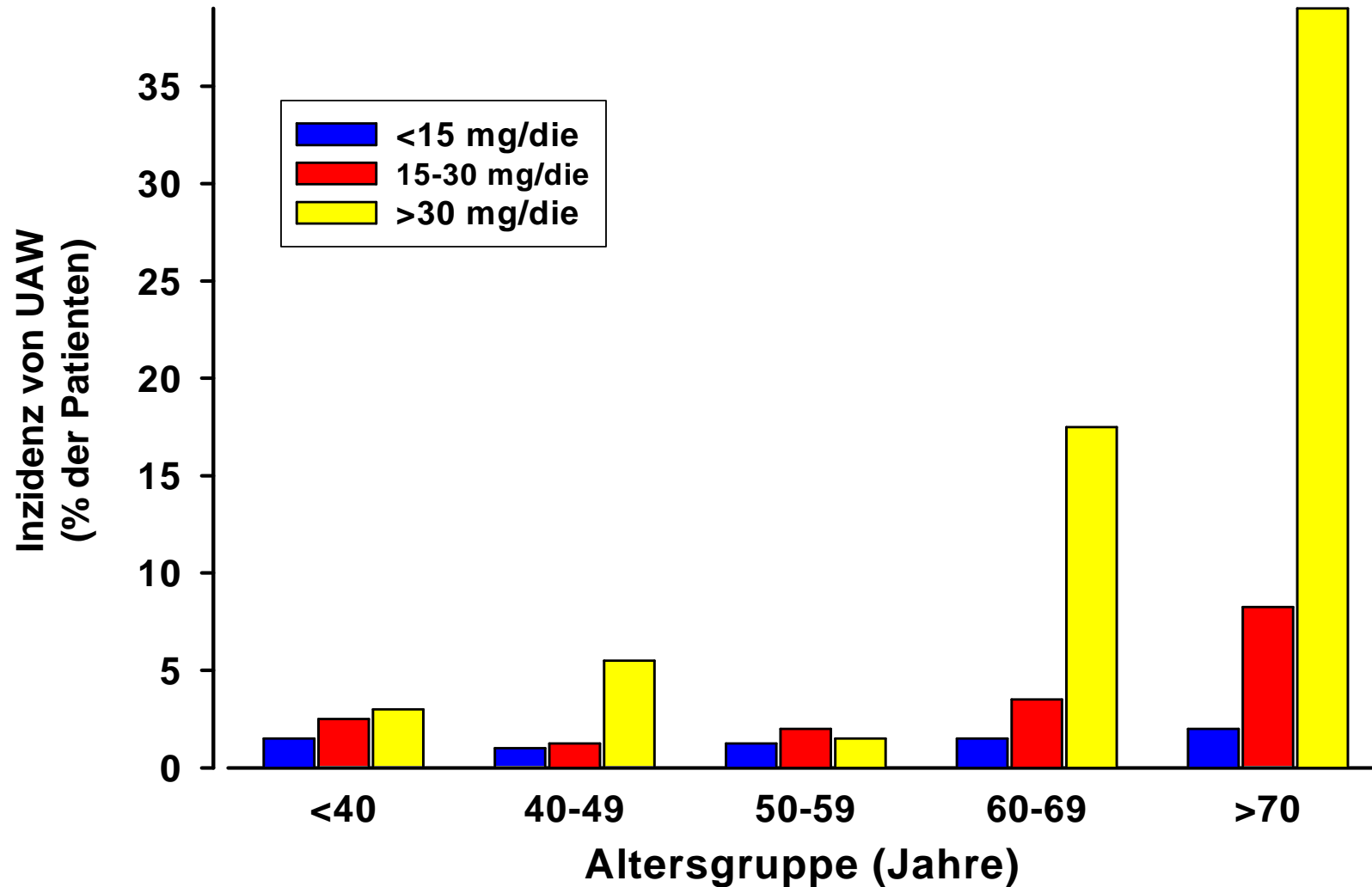
# *UAW von Benzodiazepinen*

- Benommenheit, Verwirrtheit, Koordinationsstörungen
  - Verminderte Fahrtüchtigkeit
  - Alkohol und andere psychisch aktive Substanzen verstärken Effekt
- Atemdepression
  - Ausgeprägter in Kombination mit Opiaten
- Paradoxe Reaktionen
  - Alter als Risikofaktor
- Toleranzentwicklung (wenig ausgeprägt)
- Abhängigkeitsentwicklung
  - Rebound beim plötzlichen Absetzen nach  $\geq 2$ -wöchiger ununterbrochener Therapie

# Kinetik der Benzodiazepine (BDP) und BDP-Rezeptoragonisten

<b>Substanz</b>	<b>BV (%)</b>	<b>Metabolismus Phase I/II</b>	<b>HWZ (h)</b>	<b>Aktiver Metabolit</b>	<b>HWZ Metabolit (h)</b>	<b>Einzeldosis (mg)</b>
Zaleplon (Sonata®)	31	I und II	1	Desethylzaleplon (CYP3A4)		5-10
Midazolam (Dormicum®)	30-50	I und II	1.5-2.5	Hydroxylierung (CYP3A4)	2	7.5-15
Triazolam (Halcion®)	30-50	I und II	1.5-5.5	Hydroxylierung (CYP3A4)	4	0.125-0.25
Zolpidem (Stilnox®)	70	I und II	2.4	Nicht aktiv		5-10
Temazepam (Normison®)	>90	II	7-11	Nicht aktiv		10-20
Oxazepam (Seresta®)	85	II	8	Nicht aktiv		15-30
Lorazepam (Temesta®)	95	II	12-16	Nicht aktiv		1-2
Lormetazepam (Noctamid®)	80	II	14	Nicht aktiv		1-2
Flunitrazepam (Rohypnol®)	85	I und II	20-30	N-Demethylierung	23-33	0.5-1
Diazepam (Valium®)	>90	I und II	20-50	N-Demethylierung (CYP2C19)	96	5-10
Flurazepam (Dalmadorm®)	>90	I und II	Ca.50	N-Desalkylierung	40-100	15

# Inzidenz von unerwünschten Wirkungen unter Flurazepam



*Clin Pharmacol Ther* 1977;21:355-61

# *Empfehlungen für die Pharmakotherapie bei älteren Patienten*

## **Therapieplanung**

- *Ist eine Pharmakotherapie notwendig ?*
  - Klare Diagnose
  - Nicht-pharmakologische Möglichkeiten
- *Gut dokumentierte Pharmakotherapie*
  - Vorsicht mit neuen Arzneistoffen
- *Polypharmazie minimieren*

# *Empfehlungen für die Pharmakotherapie bei älteren Patienten*

## Therapie

- *Start low, go slow*
- *Auf unübliche UAW gefasst sein*
- *Fragen bei jedem Termin*
  - Kann ein Arzneistoff gestoppt werden ?
  - Versteht der Patient die Therapie ?
  - Kann der Patient die Therapie durchführen ?