

Kantonsspital Graubünden

Spezialitäten der Medikamententherapie im Alter

12. März 2015 Schaan



Olav Rychter
Leiter Akutgeriatrie
Kantonsspital Graubünden

Kantonsspital Graubünden

Akutgeriatrie am KSGR

- ~ Akutstationäre Behandlung
- ~ Liegezeiten 15-20 Tage
- ~ Standort Kreuzspital
- ~ 14 Betten



Kantonsspital Graubünden

Akutgeriatrie am KSGR



- ~ Beginn 07. Oktober 2013
- ~ Akutgeriatrie am Kantonsspital Graubünden
- ~ Departement Medizin

Kantonsspital Graubünden

Spezialitäten der Medikamententherapie im Alter

Wenn im Vortrag ein Geschlecht genannt wird sind immer beide Geschlechter gemeint

Kantonsspital Graubünden

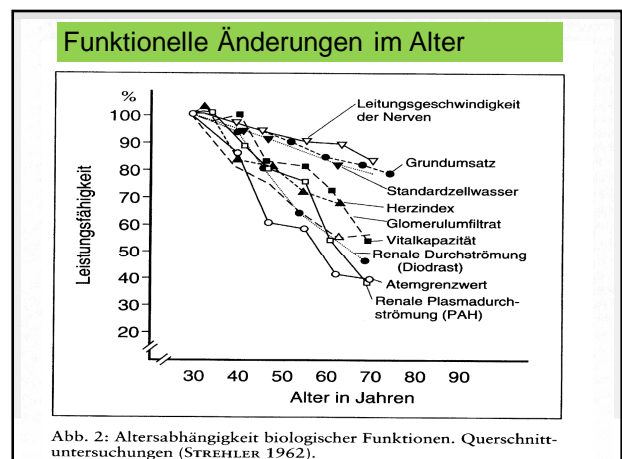
Spezialitäten der Medikamententherapie im Alter

Wann ist (frau)man alt?

Vier Altersphasen gemäss Höpflinger

1. Altersphase: erwerbstätige Senioren
2. Altersphase: Gesundes Rentenalter
3. Altersphase: Lebensalter verstärkter Fragilisierung
4. Altersphase: Pflegebedürftigkeit und Lebensende

Francois Höpflinger



Auswirkung des Alters auf die Organfunktion

Kantonsspital

Ab **30. Lebensjahr** Verlust an Organfunktion von ca. 1% pro Jahr

Lauen PM, et al. (1989). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed 24:75. 76

Auswirkung des Alters auf die Organfunktion

Kantonsspital

Altersveränderungen auf zellulärer Ebene

- Schrumpfung des Zellkerns
- Anreicherung Pigmenten im Zytoplasma
- Schwund von Glycogen
- Mitochondrien und endoplasmatische Retikuli seltener zu finden
- Golgi-Apparat zeigt Zeichen der Fragmentierung

Lauen PM, et al. (1989). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed 24:75. 76

Veränderungen im Alter

Kantonsspital

The characteristic feature of old people is diversity.
There is no homogeneous biomass called ~~the~~ elderly

Bernard Isaacs (1925 - 1995)



Pharmakologie (im Alter)

Kantonsspital

- ~ Liberation
- ~ Adsorption /Resorption
- ~ Distribution / Verteilung
- ~ Metabolismus
- ~ Elimination

- ~ Pharmakodynamische Veränderungen

Pharmakologie im Alter

Kantonsspital

- ~ Liberation
- ~ **Adsorption /Resorption**
- ~ Distribution
- ~ Metabolismus
- ~ Elimination

Absorption - Resorption

Kantonsspital

Über Struktur- und Funktionsveränderungen des Gastrointestinaltrakts im Alter ist wenig bekannt.

Man nimmt an, dass die Veränderungen vergleichsweise gering sind.

Claus Jürgen Estler, Arzneimittel im Alter

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987

Absorption - ResorptionKantonsspital
Sion

Im Bereich des **Magens** findet sich bei ca. 16 % der Über-70jährigen eine Atrophie der Schleimhaut sowie eine verminderte sekretorische Leistung.

- Achlorhydrie
- Mangel an Intrinsic-Factor
- Verminderung der Magenmotorik

Claus Jürgen Estler, Arzneimittel im Alter
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987

Absorption - ResorptionKantonsspital
Sion

Im **Duodenum** kommt es . wenn auch nicht immer - zu einer Verkleinerung der Schleimhautoberfläche um ca. 25% und einer Verminderung der Resorptionsleistung für Zucker, Vitamine und Calcium.

Die intestinale Transitzeit ist in der Regel beim alten Menschen verlängert.

Claus Jürgen Estler, Arzneimittel im Alter
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987

Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates.Kantonsspital
Sion

Kato M. Drug Metab Pharmacokinet 2008;23(2):87-94.

~ The AUCs of CYP3A4 substrates are remarkably changed by the inhibition, induction, and saturation of CYP3A4 and so prediction of intestinal first-pass metabolism is important.

Intestinaler First-pass-effekt
Altersveränderungen??

Pharmakologie im AlterKantonsspital
Sion

- ~ Liberation
- ~ Adsorption /Resorption
- ~ **Distribution**
- ~ Metabolismus
- ~ Elimination

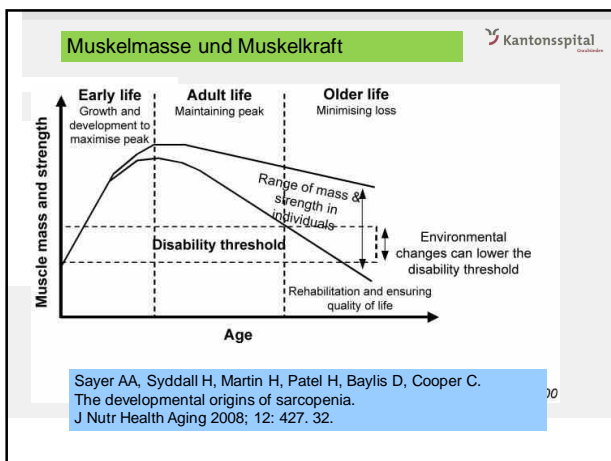
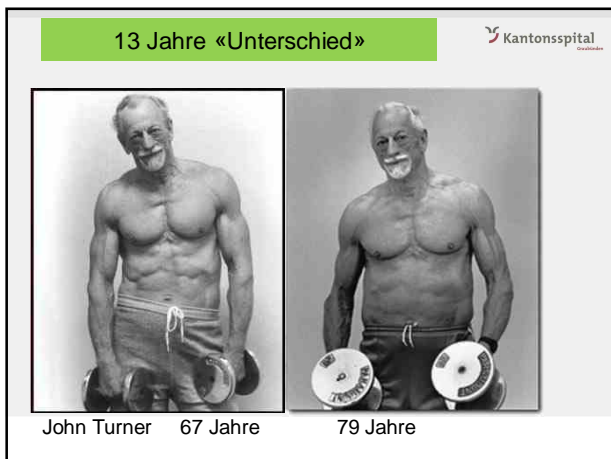
Im Alter ändern sich die absolute Grösse der Verteilungsräume und ihre GösßenrelationenKantonsspital
Sion

- ~ **Gesamtkörperwasser (10 Æ 15%)**
- ~ **Intrazelluläre Flüssigkeit**
- ~ **Muskelmasse**
- ~ **Fettarme Körpermasse**
- ~ **Anteil des Fettgewebes (20 Æ 40%)**
- ~ **Leberperfusion (ca 1%/Jahr)**

Physiologische Veränderungen im AlterKantonsspital
Sion

Körperfett > 20-40%
 Körperwasser < 10-15%
 Magensäuresekretion < Resorption< (Azole Fe)
 Magenentleerung und Veränderte Kinetik
 GI Peristaltik <
 Serumalbumin < ca 10% AM im Plasma >
 Nierenfunktion < Abnahme der GFR/a 1ml/min/J

Pharmacol. Rev. 2004; 56: 163-184



Welche Bedeutung hat die Änderung der Verteilungsräume?

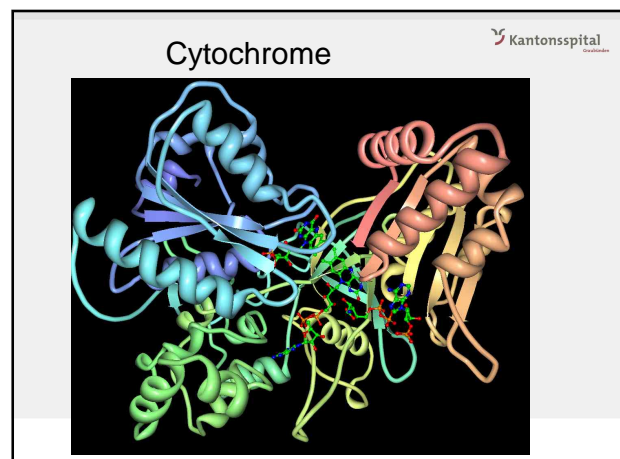
- ~ Lipophile Medikamente werden vermehrt im Fettgewebe gespeichert/gebunden und damit langsamer metabolisiert und eliminiert.
- ~ Hydrophile Substanzen werden in höherer Konzentration im Plasma vorliegen und eventuell langsamer metabolisiert

Folgen vielfältig:
Beispiel

- ~ Man führt die wesentlich längere **Halbwertszeit von einigen Benzodiazepinen (lipophil) bei Älteren teilweise** auf diese Änderung zurück.

Pharmakologie im Alter

- ~ Liberation
- ~ Adsorption /Resorption
- ~ **Distribution**
- ~ **Metabolismus**
- ~ Elimination



Wichtige Enzyme CYP P450

- ~ Mitglieder der Superfamilie der Cytochrome P450 (abgekürzt CYP) kommen in fast allen Lebewesen auf der Erde vor.
- ~ Beim Menschen wurden bisher **57 Gene** identifiziert (Reviews: z.B. Guengerich, 2006; 2003).
- ~ Viele dieser Enzyme haben **wichtige physiologische Funktionen im Metabolismus** von Steroiden, Fettsäuren, Gallensäuren, Eicosaniden, Vitaminen und weiteren endogenen Substraten.
- ~ Im endoplasmatischen Reticulum lokalisiert
- ~ Vorkommen in Leber, Darm und Lunge

Der genetische Polymorphismus Spartein/Debrisoquin-Polymorphismus

A

Pharmakogenomik und Personalisierte Medizin in der Praxis
Christoph Handschin, Urs A. Meyer Schweiz Med Forum 2012;12(22):425-433

Pharmakogenomik und Personalisierte Medizin in der Praxis

B

Pharmakogenomik und Personalisierte Medizin in der Praxis
Christoph Handschin, Urs A. Meyer Schweiz Med Forum 2012;12(22):425-433

Metabolismus

- ~ Phase-I Reaktionen sind (wahrscheinlich) altersabhängig (Kapazität nimmt ab)
 - ➔ first-pass Effekt nimmt ab *
- ~ Phase-II Reaktionen (Konjugationen) sind weniger altersabhängig *
- ~ Intestinaler Metabolismus (Cytochrome im Dünndarm) . Altersabhängigkeit ?

* Claus Jürgen Estler, Arzneimittel im Alter
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987

Lebermetabolismus - Alter

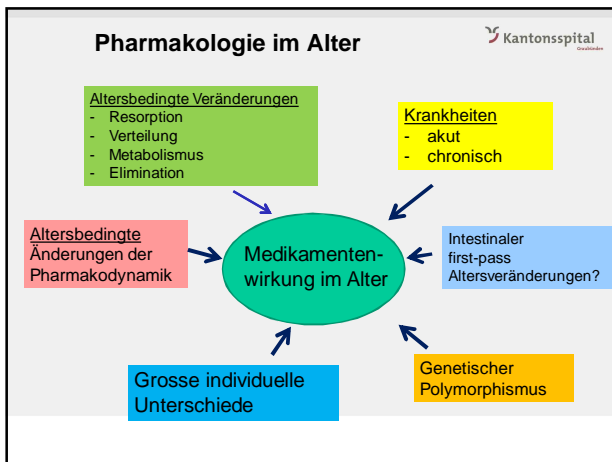
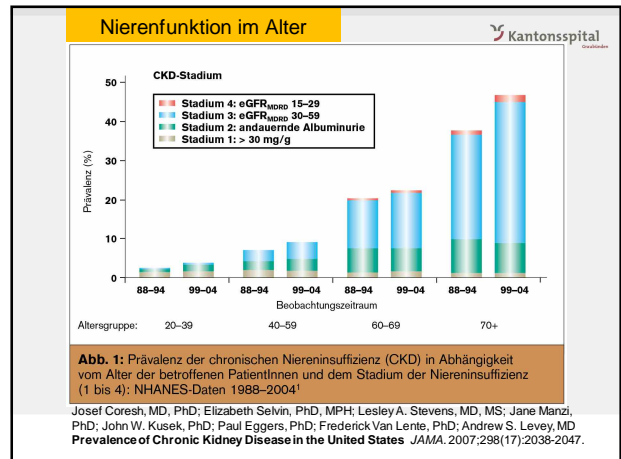
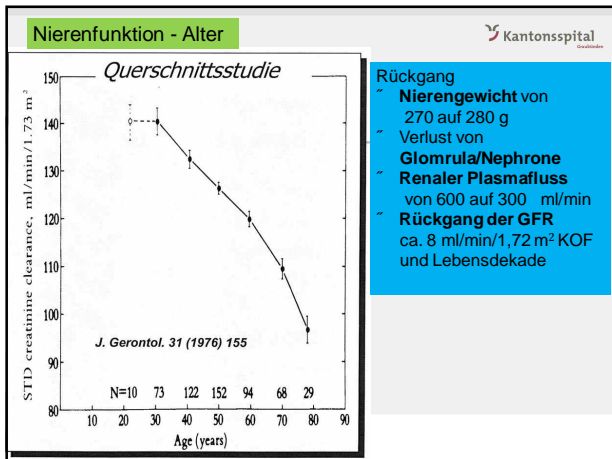
«Diese Fähigkeit (der Leber Medikamente zu **metabolisieren**) ist bei **älteren Menschen reduziert für Phase-I-Reaktionen** ..., aber nicht für Phase-II-Reaktionen»
M Schmauss, M Bergener, HJ Möller, Psychopharmakotherapie bei Erkrankungen des Zentralnervensystems S.115 in **Arzneimitteltherapie für ältere Menschen**
F. v. Bruchhausen, B. Lemmer (Hrsg.) Springer 2000

«Nach bisherigen Ergebnissen scheinen altersbedingte Veränderungen lediglich die Phase-II-Metabolisierung zu betreffen.» **Die Phase-I-Metabolisierung wird offensichtlich altersabhängig nicht verändert.**
Dieter Platt, Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die medikamentöse Behandlung S. 25 in **Pharmakotherapie und Alter** Dieter Platt (Hrsg.) Springer 1993

«...gibt es Hinweise darauf, **dass beim Menschen die Kapazität des für die Phase I-Reaktionen abhängigen microsomalen Cytochrom P450 Enzymsystems abnimmt.** Die Phase-II-Reaktionen (Konjugation) scheinen dagegen weitgehend unverändert zu sein.»
C. J Estler in **Arzneimittel im Alter** S. 56
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987

Pharmakologie im Alter

- ~ Liberation
- ~ Adsorption /Resorption
- ~ **Distribution**
- ~ Metabolismus
- ~ **Elimination**



Schlussfolgerungen

Es sind zahlreiche Einflüsse auf die Medikamentenwirkung im Alter bekannt

➔ Die Konsequenzen sind im Einzelfall schwer abzuschätzen

Spezialitäten der Medikamententherapie im Alter

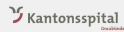
Protonenpumpenhemmer «Magenschutz»

- ~ PPI Dauermedikation Risiko für **CAP** 4,5 fach erhöht 1*
- ~ PPI Risiko für **CD** 2,5-2,9 fach 2*
- ~ PPI **Hüftfrakturen** einnahmezeitabhängig
- OR 1,4 nach 1 Jahr
- OR 2,1 nach 4 Jahren
- bei Hochdosistherapie OR 2,6 3*
- ~ PPI **Vit B12-Mangel** Risiko erhöht 4*

1* Laheji, R.J.F., et al.: JAMA 2004, 292, 1955
2* Dial, S., et al.: CMAJ 2004, 171, 33
3* Yang, Y.X., et al.: JAMA 2006, 296, 2947
4* Ho PM, JAMA, 2009. Vol 301, No. 9, S. 937-944

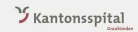
Benzodiazepine NW

Arzneimittelkompendium



- ~ **extrapyramidale Symptome**, Tremor, Vertigo, Sehstörung (wie Doppelsehen, verschwommenes Sehen), Dysarthrie/undeutliches Sprechen, Kopfschmerzen, Krämpfe/Anfälle, **Amnesie**, Koma, Suizidvorstellungen/-versuch, eingeschränkte **Aufmerksamkeit/Konzentration**, **Gleichgewichtsstörungen**.
- ~ **Gedächtnisstörungen**
- ~ **Häufig: Ataxie**, Verwirrtheit, Depression 1 . 10 %
- ~ **Häufig: Muskelschwäche, Asthenie**. 1 . 10 %
- ~ psychische und physische Abhängigkeit

Benzodiazepine NW



Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study

Billioti de Gage S, Moride Y, Ducuet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B; **BMJ 2014;349:g5205**

Kumulative Dosierungen:

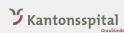
91-180 Tabletten odds ratio **1,32**
Über 180 Tabletten odds ratio **1,84**

Halbwertszeit der Benzodiazepine

Kurze Halbwertszeit odds ratio **1,43**
Lange Halbwertszeit odds ratio **1,70**

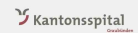
Deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz (steht nicht im Kompendium)

Zusammenfassung



- ~ Altersabhängige und altersunabhängige Veränderungen beeinflussen die Medikamentenwirkung bei Betagten
- ~ Individuelle Unterschiede nehmen mit dem Alter zu
- ~ Medikamentöse Therapie sollte bei Betagten individualisiert erfolgen

Empfehlung für die Praxis



- ~ Eine genaue Arzneimittelanamnese gibt Hinweise auf Wirksamkeit und Unverträglichkeiten
- ~ Die exakte Dokumentation bei der Arzneimittelverordnung
 - Wirkung?
 - Verträglichkeit?
 - Nebenwirkungen?
 kann helfen
- ~ Verordnung gut bekannter Substanzen, die langjährig zugelassen sind

Herzlichen
**Dank für Ihre
 Aufmerksamkeit**

Bei uns sind Sie in besten Händen

