



## Multimorbidität und Polypharmakotherapie

Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen  
Stand August 2008

Prof. Dr. Georg Kojda

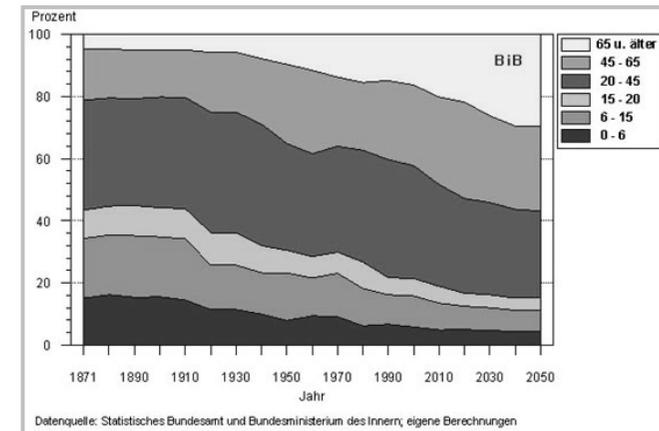
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Hinweis: Diese Vortragsfolien dürfen nur für nicht kommerzielle Fortbildungszwecke verwendet werden. Aus urheberrechtlichen Gründen konnten einige Bilder aus dem Vortrag nicht in diese Datei übernommen werden.

kojda.de

## Einleitung

Die Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen wird zukünftig immer wichtiger werden!



kojda.de

## Einleitung



Multimorbidität und Polypharmakotherapie sind besonders häufig bei alten und sehr alten Menschen.

2006 entstanden 111,1 Milliarden Euro Krankheitskosten bei Patienten über 65 Jahre. Das entspricht 47 % der Krankheitskosten insgesamt. Davon entfallen:

24,6 Mill. auf Herz-Kreislauf  
13,1 Mill. auf Muskel-Skelett  
12,7 Mill. auf Psyche/Verhalten  
9,8 Mill. auf Gastrointestinaltrakt

(Statistisches Bundesamt)

kojda.de

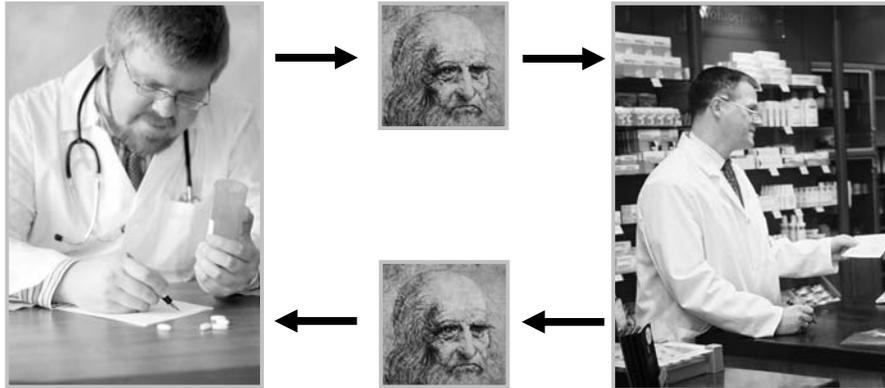
## Einleitung



Die sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen stellt hohe Anforderungen, weil die Patienten wichtige Besonderheiten aufweisen, die sich in 3 Kategorien zusammenfassen lassen.

kojda.de

„Die hohen Anforderungen an eine sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen lassen sich am besten durch kooperative Betreuung verwirklichen.“ (Mallet L., Lancet 2007)



kojda.de

## Fallbeispiel aus der Apotheke (Erste Beratung, Tag 0)



Herr D.P., 82 Jahre  
**Verapamil (240 mg/die)**  
*supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen*  
**Enalapril (10 mg/die)**  
**Hydrochlorothiazid (25 mg/die)**  
*Bluthochdruck*  
**Citalopram (20 mg/die)**  
*Depression*  
**Zopiclon (3,75 mg/die)**  
*Schlafstörungen*

Herr D.P. möchte wegen einer Erkältung mit starkem Husten einen Erkältungssaft kaufen

**Fallbeispiel aus:** Kojda G, Der geriatrische Patient in der Apotheke, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

kojda.de

## Fallbeispiel aus der Apotheke (Zweite Beratung, Tag 2)



Herr D.P., 82 Jahre

**Zusatzverordnung**  
**Clarithromycin (500 mg/die)**  
*Bronchitis*

**Interaktionscheck:**  
*Verstärkung der hypotischen Wirkung von Zopiclon*  
*Geringfügige Bedeutung*

**Fallbeispiel aus:** Kojda G, Der geriatrische Patient in der Apotheke, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

kojda.de

## Fallbeispiel aus der Apotheke (Dritte Beratung, Tag 5)



Herr D.P., 82 Jahre

**Weiterverordnung**  
**Citalopram (20 mg/die)**  
*Depression*

Herr D.P. gibt an die „Hustentabletten“ nicht zu vertragen. Er leide unter Kopfschmerz und Schwindel

Eine Woche später erfahren Sie, dass Herr D.P. wegen einer Lungenentzündung stationär aufgenommen wurde.

**Fallbeispiel aus:** Kojda G, Der geriatrische Patient in der Apotheke, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

kojda.de

## Fallbeispiel Aufarbeitung



Herr D.P., 82 Jahre

Er erhält altersgerechte Medikation

Die Anzahl der verordneten Medikamente ist überschaubar

Die Apotheke berücksichtigt seine besonderen Voraussetzungen

**ABER:**

Es liegen alterbedingte Funktionseinschränkungen vor

Clarithromycin wird „nicht vertragen“ (Interaktion)

Clarithromycin wird evtl. nicht genommen (Non-Compliance)

## Fallbeispiel Aufarbeitung



Herr D.P., 82 Jahre

Funktionelle Störungen

Verminderung kardialer, vaskulärer und autonomer Herz-Kreislauffunktionen (verstärkte Wirkung kardiovaskulärer Pharmaka)

Arzneimittel-Interaktion

Clarithromycin hemmt CYP3A4 und damit den Metabolismus von Verapamil (Schwindel und Kopfschmerz)

Non-Compliance

möglicherweise Verzicht auf Clarithromycin wegen Schwindel und Kopfschmerz (Verschlimmerung der Infektion)

Komplikation

Krankenhauseinweisung aufgrund ernsthaften Verlaufs der Infektion



## Einfluss auf Pharmakotherapie

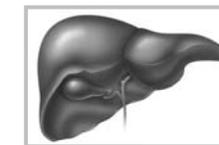
Bewegungsstörungen

Beeinträchtigung von Sinnesleistungen und Organfunktionen

Leichtere kognitive Störungen

Gerontopsychiatrische Erkrankungen

Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat enorme Bedeutung für die Effektivität und Risiken einer Pharmakotherapie



**Pharmakokinetik**

(was der Körper mit dem Arzneistoff macht)

**Pharmakodynamik**

(was der Arzneistoff mit dem Körper macht)

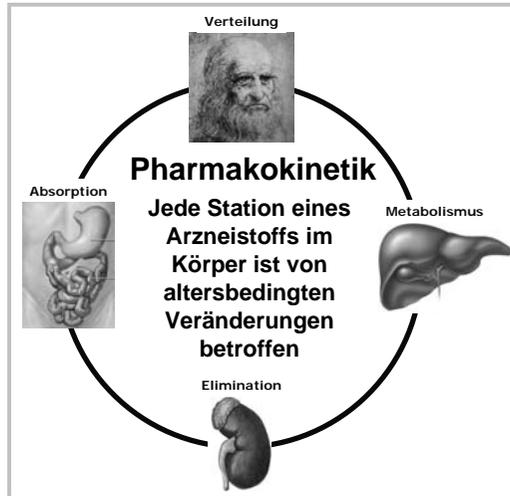


Abbildung aus: Kojda G, Der geriatrische Patient in der Apotheke. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

## Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Resorption von Arzneistoffen



**verzögerte Magenentleerung**  
**erhöhte Transitzeit im Dünndarm**  
verzögerte/verminderte Resorption,  
beispielsweise bei Furosemid und Morphin

**verminderte aktive Resorption**  
verzögerte/verminderte Resorption,  
beispielsweise Kalzium, Eisen, Vitamin B<sub>12</sub>

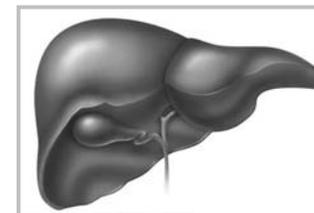
## Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Verteilung von Arzneistoffen



**weniger Körperwasser, weniger Skelettmuskel, mehr Körperfett**  
vermindertes Verteilungsvolumen,  
beispielsweise bei Morphin, Digoxin,  
Lithium, Theophyllin  
erhöhtes Verteilungsvolumen,  
beispielsweise bei Diazepam, Lidocain

**vermindertes Plasmaalbumin**  
verminderte Plasmaeiweißbindung,  
beispielsweise Phenytoin, Phenprocoumon

## Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für den Metabolismus von Arzneistoffen



**CYP1A2, CYP2C19-Aktivität reduziert**  
**CYP3A4, CYP2C9-Aktivität leicht reduziert**  
verminderter Phase-I-Metabolismus,  
erhöhte Plasmaspiegel  
höhere Arzneistofftoxizität

## Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Elimination von Arzneistoffen



weniger funktionelle Nierenkörperchen,  
weniger renaler Blutfluss,  
Abnahme der GFR

langsamere Elimination (Kumulation)

vergleichsweise niedrigere Kreatininspiegel  
wegen weniger Skelettmuskel

cave: Überschätzung der nach Cockcroft  
geschätzten GFR

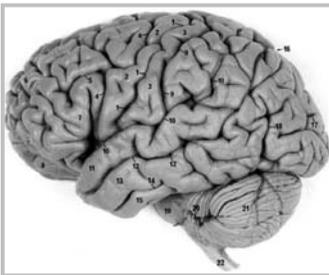
kojda.de

## Fazit:

**Altersbedingte Veränderungen  
der Pharmakokinetik führen  
meist zu einer Verstärkung der  
Wirkungen und Nebenwirkungen  
von Arzneistoffen.**

kojda.de

## Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem



**Geriatrische Patienten reagieren  
empfindlicher auf ZNS-Pharmaka**

Benzodiazepine, Opioide

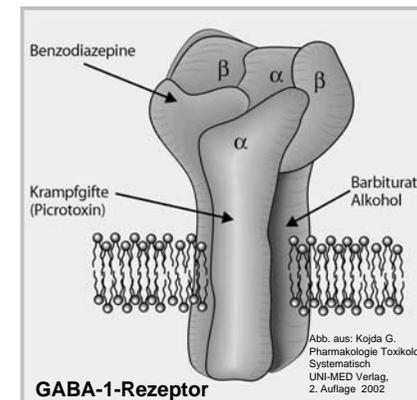
weitere sedierend/hypnotisch wirksame  
Pharmaka

(z.B. Neuroleptika, Antidepressiva),

Nebenwirkungen ZNS-gängiger Pharmaka,  
beispielsweise können ZNS-gängige  $\beta$ -  
Blocker Depressionen auslösen/verstärken\*

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



**Geriatrische Patienten  
reagieren empfindlicher auf  
Benzodiazepine (Beers!)**

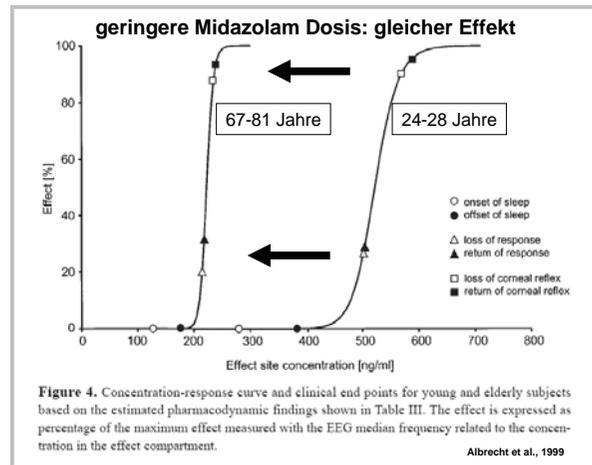
sedierend, hypnotisch  
muskelrelaxierend, anxiolytisch,  
(antikonvulsiv)

paradoxe Reaktionen

cave: Selbstmedikation, Alkohol,  
Interaktionen

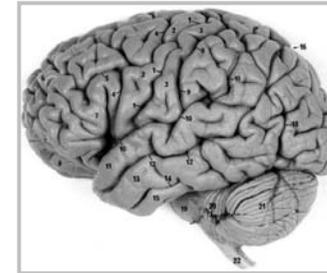
kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



### Geriatrische Patienten reagieren empfindlicher auf Benzodiazepine

sedierende, hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung sind problematisch

Somnolenz  
kognitive Einschränkungen (Compliance!)  
Stürze

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide



Papaver somniferum

### Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf zentral vermittelte Opioid-Wirkungen

Analgesie  
Atemdepression  
Blutdrucksenkung  
Emesis  
Euphorie (Dysphorie)  
Hustendämpfung  
Hypothalamusdämpfung  
Miosis  
Sedation  
Sucht und Abhängigkeit  
Toleranz

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide

Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf peripher vermittelte Opioid-Wirkungen

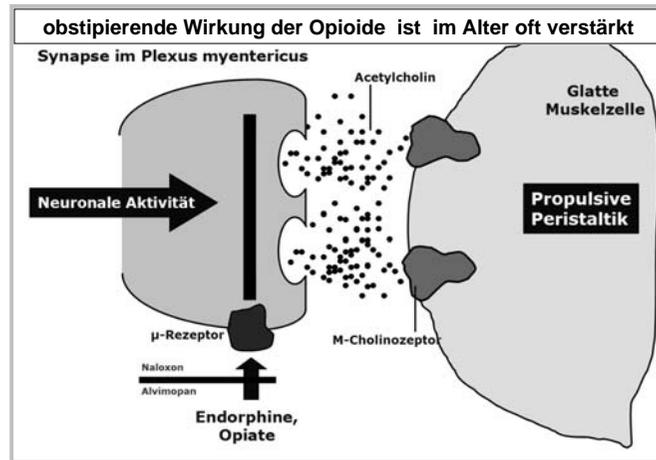
Histaminausschüttung  
Blutdrucksenkung  
Bronchokonstriktion  
Flush-Phänomen  
Urtikaria  
Magenentleerung verzögert  
(cave: Reflux)

### Obstipation

Pruritus  
Spasmen im Harntrakt  
(Miktionsstörungen)  
Spasmen in Gallewegen  
Ductus choledochus  
Sphincter Oddi,  
(cave: Kolik!)

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opiode



kojda.de

## Zusammenwirken pharmakokinetischer und -dynamische Veränderungen bei geriatrischen Patienten Beispiel Morphin

**Kinetik**  
Bildung von Morphin-6-Glukuronat  
Metabolit flutet im ZNS an  
Metabolit 5-fach höher im Plasma  
bei Niereninsuffizienz 20-fach

**Dynamik**  
Empfindlichkeit im ZNS höher  
Empfindlichkeit in der Peripherie höher  
(Einschränkungen der Peristaltik)

**Gegenseitige Verstärkung der zentralen und  
peripheren Wirkungen von Morphin**  
(Alternativen sind Oxycodon und Buprenorphin\*)

kojda.de

\*Consensus Statement Opioids in the Elderly, 2008

## Consensus Statement „Opioids in the Elderly“, 2008

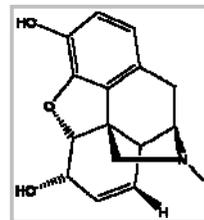
Folgende Gründe schränken die Verwendung von Morphin bei geriatrischen Patienten ein\*:

Höhere Empfindlichkeit gegenüber Opioideffekten

Häufige Überschätzung der Nierenfunktion

Häufigkeit des Vorkommens eingeschränkter Nierenfunktion

Wenig Kontrollmechanismen in der Praxis der ambulanten Versorgung



kojda.de

\*Consensus Statement Opioids in the Elderly, 2008

## Effekte von Arzneistoffen im Herz-Kreislaufsystem

Geriatrische Patienten reagieren mehr oder weniger empfindlich auf kardio-  
vaskuläre Pharmaka

abgeschwächte chronotrope und inotrope  
Wirkungen von  $\beta$ -Mimetika und  $\beta$ -Blockern

verstärkte proarrhythmische Wirkungen

verstärkte blutdrucksenkende Wirkungen

vermehrt orthostatische Dysregulation  
(Barorezeptor-Reflex eingeschränkt)

kojda.de

## Fazit:

**Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik führen meist zu einer Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneistoffen.**

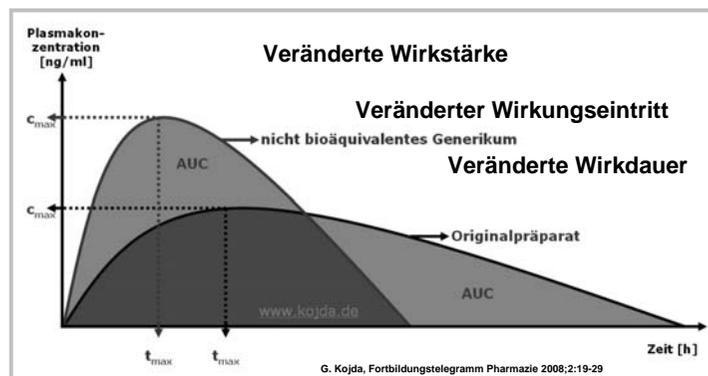
[kojda.de](http://www.kojda.de)

## Der Standard Bioäquivalenz

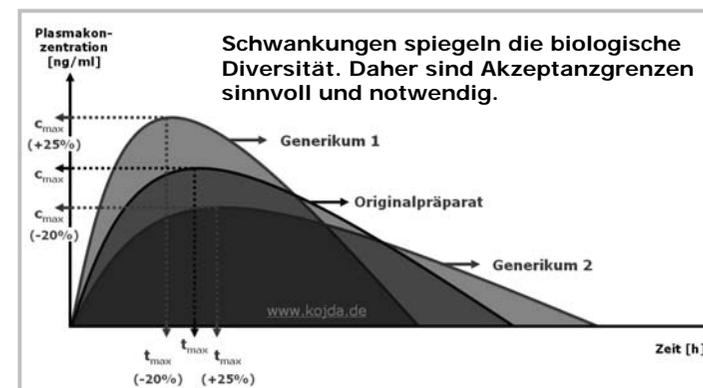
Bioäquivalente Arzneimittel weisen eine **gleichartige Bioverfügbarkeit** auf, d.h. die Resorption der Wirkstoffe erfolgt nach Applikation der Zubereitungen **mit identischem Ausmaß** und (relative Bioverfügbarkeit = 1) **mit gleicher Geschwindigkeit** ( $c_{\max}$  und  $t_{\max}$  identisch)

[kojda.de](http://www.kojda.de)

## Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz

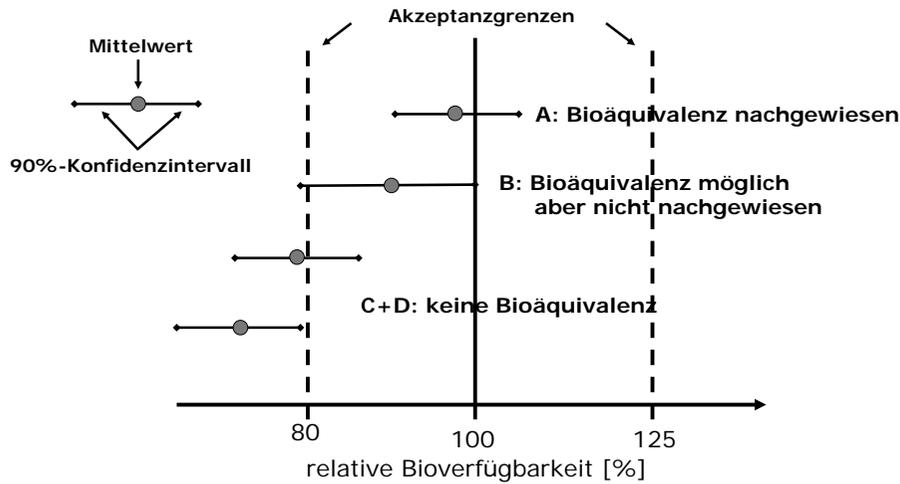

[kojda.de](http://www.kojda.de)

## Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen


[kojda.de](http://www.kojda.de)

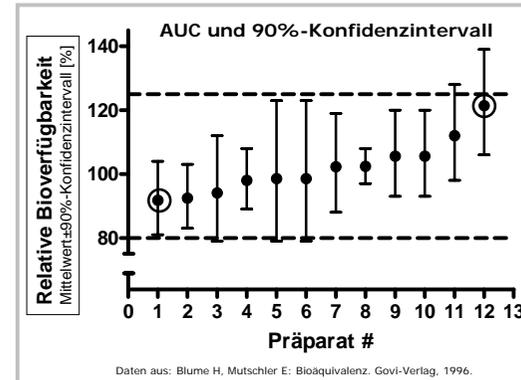
## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Prüfung auf Bioäquivalenz für Generika untereinander:  
Alles ist möglich, nichts ist geprüft!



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Beispiele für Bioäquivalenznachweis bei  
Verapamil 80 mg Filmtabletten Generika  
(Referenz Isoptin® 80 mg)



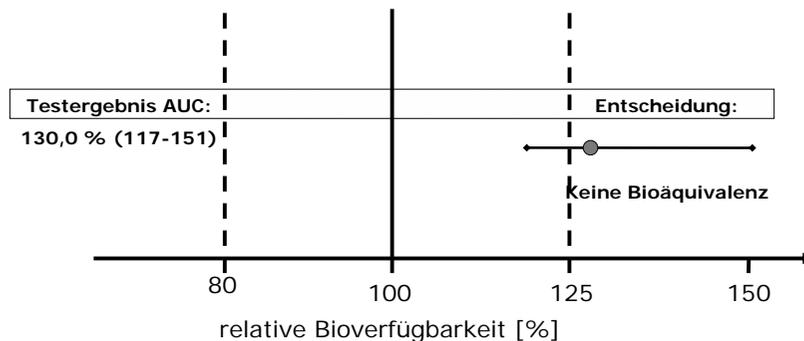
Präparat	Hersteller
Azapamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
VeraHexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u.Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada 80	STADApHarm

Daten aus: Blume H, Mutschler E: Bioäquivalenz. Govi-Verlag, 1996.

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Ein Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit  
verschiedener Generika ist nicht statthaft  
(unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

Berechnung beruht darauf, dass Generikum 1 als  
Referenzpräparat und Generikum 2 als Testpräparat definiert ist.



## Arzneimittelinteraktionen



Most major drugs are effective in only 25 to 60 percent of patients and more than 2 million cases of adverse drug reactions occur annually in the United States, including 100,000 deaths.

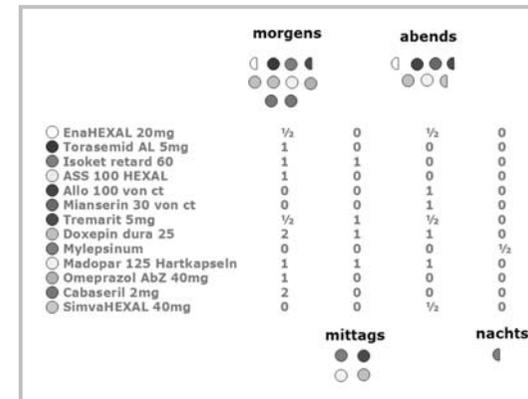
„Die meisten Menschen sterben an ihren Medikamenten und nicht an ihren Krankheiten.“

“Der eingebilddete Kranke”, Jean Molière

Jean Molière (1673)  
1622-1673,  
Französischer Kommödiendichter

## Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis

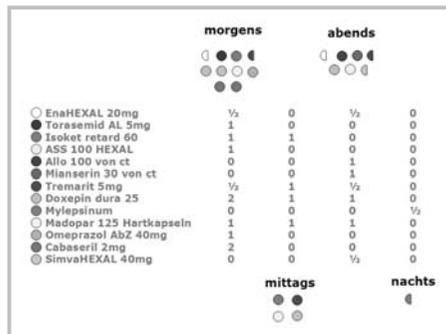
### Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten



Diagnosen:  
Herz-Kreislauf-Erkrankungen,  
Depressionen,  
psychotische Störungen,  
Arthritis,  
HWS-Syndrom,  
künstlicher Hüfte links,  
Morbus Parkinson,  
multiple Abdominalbeschwerden

Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

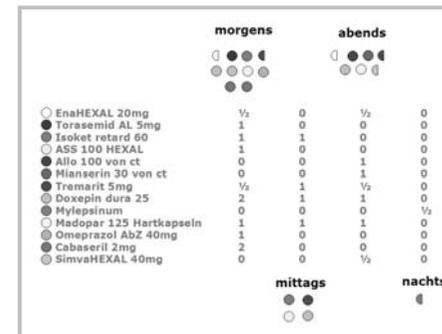
## Was zeigt das Cave-Modul der ABDA-Datenbank an?



**Bedeutung mittelschwer:**  
ACE-Hemmer – Allopurinol  
**Effekt:** erhöhte Gefahr immunologischer Reaktionen wie Leukopenie und Stevens-Johnson-Syndrom  
**Mechanismus:** unbekannt  
**Massnahmen:** gleichzeitige Behandlung mit Allopurinol und ACE-Hemmern relativ kontraindiziert, Risikofaktor Niereninsuffizienz

Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

## Was zeigt das Cave-Modul der ABDA-Datenbank an?



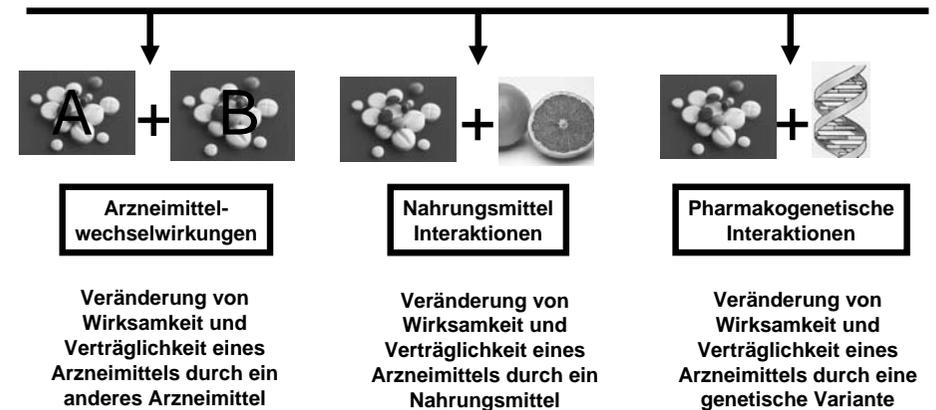
**Bedeutung mittelschwer:**  
Mexiten (Tremarit) – Alkohol  
**Effekt:** Verstärkung von Sedierung, Benommenheit und Aufmerksamkeitsstörungen (Compliance gefährdet!)  
**Mechanismus:** additive Wirkung  
**Massnahmen:** Patienten informieren, dass selbst geringe Mengen Alkohol problematisch sein können, dabei auch an alkoholhaltige Medikamente denken

Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

Zur Überprüfung auf Interaktionen sind Patientendateien (z.B. Arzneimittelpässe, Kundenkarten) bestens geeignet, wenn

- 1) die Dateien regelmäßig gepflegt werden
- 2) die Auswertung fachlich kompetent erfolgt
- 3) der Patient nicht in bestimmten Fällen die Apotheke wechselt, z.B. preiswerte Selbstmedikation in Kettenapotheken „peinliche Präparate“ bestimmter Facharzt weiter weg

## Arzneimittelinteraktionen



Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels durch eine genetische Variante

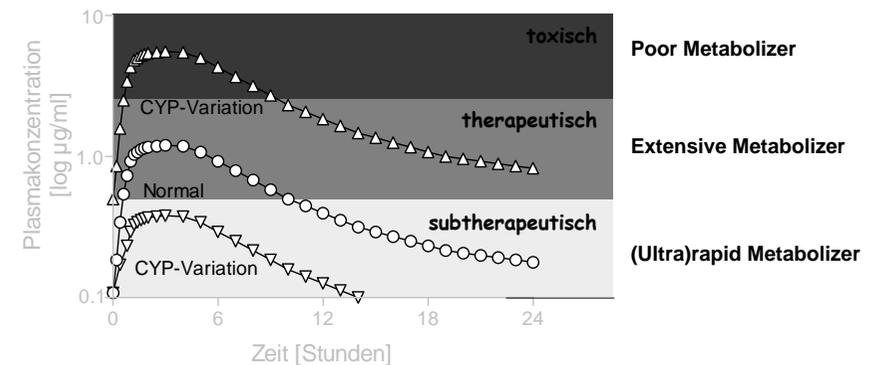
## Pharmakokinetik

genetisch bedingte Veränderungen von Resorption, Metabolismus und Elimination, die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

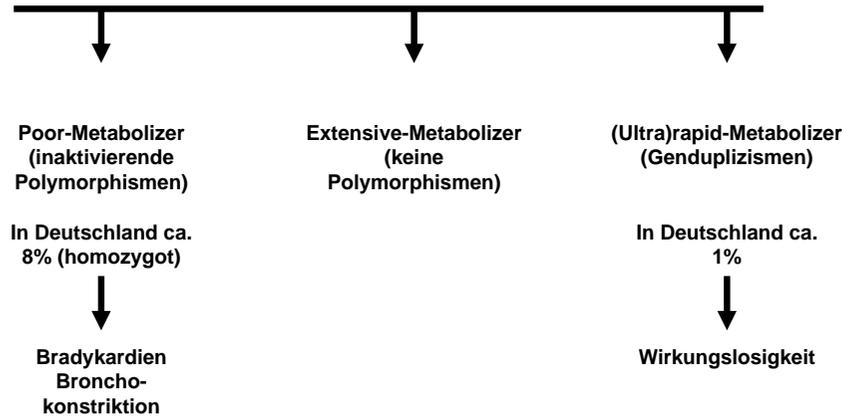
## Pharmakodynamik

genetisch bedingte Veränderungen des Arzneistoffziels (Enzym, Ionenkanal, Transporter, Rezeptor), die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

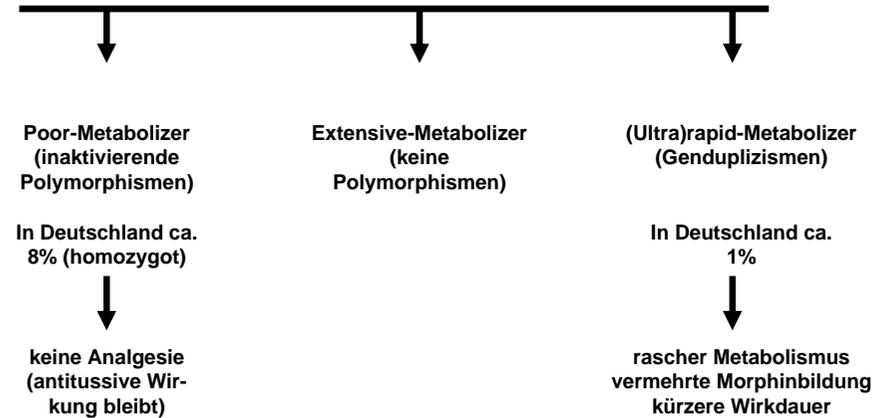
Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-Metabolismus von Metoprolol



## Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-Metabolismus von Metoprolol



## Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-O-Demethylierung von Codein zu Morphin



## Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten

	morgens		abends	
○ EnaHEXAL 20mg	1	0	1	0
● Torasemid AL 5mg	1	0	0	0
● Isoket retard 60	1	1	0	0
○ ASS 100 HEXAL	1	0	0	0
● Allo 100 von ct	0	0	1	0
● Mianserin 30 von ct	0	0	1	0
● Tremaril 5mg	1/2	1	1/2	0
● Doxepin dura 25	2	1	1	0
● Mylepsinum	0	0	0	1/2
○ Madopar 125 Hartkapseln	1	1	1	0
○ Omeprazol AbZ 40mg	1	0	0	0
● Cabaseril 2mg	2	0	0	0
● SimvaHEXAL 40mg	0	0	1/2	0

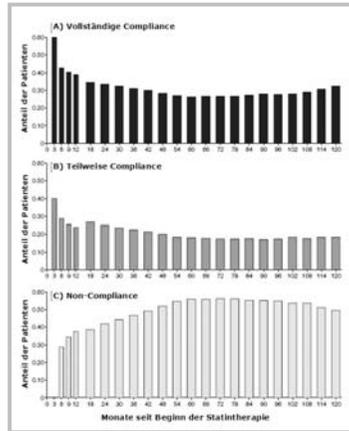
**mittags**      **nachts**  
 ● ●      ○

Wegen HWS-Syndrom, künstlicher Hüfte und Arthritis könnte es schwierig werden alle Arzneimittel rechtzeitig zu beschaffen

Wegen Depressionen und psychotischer Störungen könnte es schwierig werden, alle Arzneimittel wie verordnet einzunehmen



„Die unwirksamsten und teuersten Arzneimittel sind jene, die nicht bzw. nicht regelmäßig wie verordnet eingenommen werden.“



**Statintherapie bei 34.501  
älteren Patienten (80 % weibl.)**

**Schon nach 3 Monaten haben sich 40  
% der Patienten nur noch teilweise an  
die Einnahme gehalten**

Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

kojda.de

## Risikofaktoren für Non-Compliance



mentale Probleme (insbes. Depression)  
kognitive Defizite (Demenz)  
Behandlung asymptomatischer Erkrankungen (z.B. Hypertonie)  
nicht adäquate Therapieplanung  
zu komplexe Behandlungsschemata  
Nebenwirkungen der Behandlung  
versäumte Arzttermine  
Patient glaubt nicht an den Nutzen der Behandlung  
fehlender Einblick des Patienten in seine Erkrankung  
schlechtes Arzt/Patienten-Verhältnis  
hohe Arzneimittelkosten  
strukturelle Barrieren innerhalb des Gesundheitssystems wie z.B.:  
den Arztbesuch limitierende Faktoren  
hohe Zuzahlungsgebühren  
hohe Kosten bei Selbstzahlung  
konsequentes Aut-Idem-Verfahren

kojda.de

## Zusammenfassung

**Empfehlung: Start low, Go slow, Keep low**



**Komplette Arzneimittelanamnese**  
**Strenge Indikationsstellung**  
**vorsichtig dosieren**  
**laufende Therapie immer überprüfen**  
**Verschiebungskaskaden vermeiden**  
**Leitlinien bei prognostischen Therapien meist nicht für geriatrische Patienten gültig**  
**Apotheken einbeziehen**  
**Angehörige einbeziehen**

kojda.de

## Bewertung klinischer Studien

1. Jahrgang, Juli/August 2007, 75-87  
--- Rubrik Fortbildungsartikel ---

## Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) ist das erste für die Fortbildung zertifizierte Online-Fachmagazin rund um pharmazeutische Wissenschaften mit therapieorientiertem Schwerpunkt für die Apothekenpraxis.

Das FORTE-PHARM fühlt sich zuallererst den ApothekerInnen verpflichtet, die durch ihre Arbeit in öffentlichen Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland leisten.

Zur Kontrolle der Unabhängigkeit, Qualität und Praxisrelevanz dient dem FORTE-PHARM ein Lektorat, welches aus unabhängigen Hochschul- bzw. Universitätsklinik-Experten sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen besteht (peer-review).

Fortbildung verbessert die Versorgung von Patienten und damit letztlich von uns allen! Fortbildung darf deshalb nicht von monetären Interessen bestimmt werden. Deshalb verzichtet das FORTE-PHARM als universitäres und kostenloses Fortbildungsangebot auf Anzeigenkunden, Sponsoren und Autorenhonorare.

Wenn Sie aktiv mitmachen möchten, d.h. Artikel, Fallberichte etc. beitragen, wenden Sie sich bitte an: [kojda@uni-duesseldorf.de](mailto:kojda@uni-duesseldorf.de).

kojda.de