

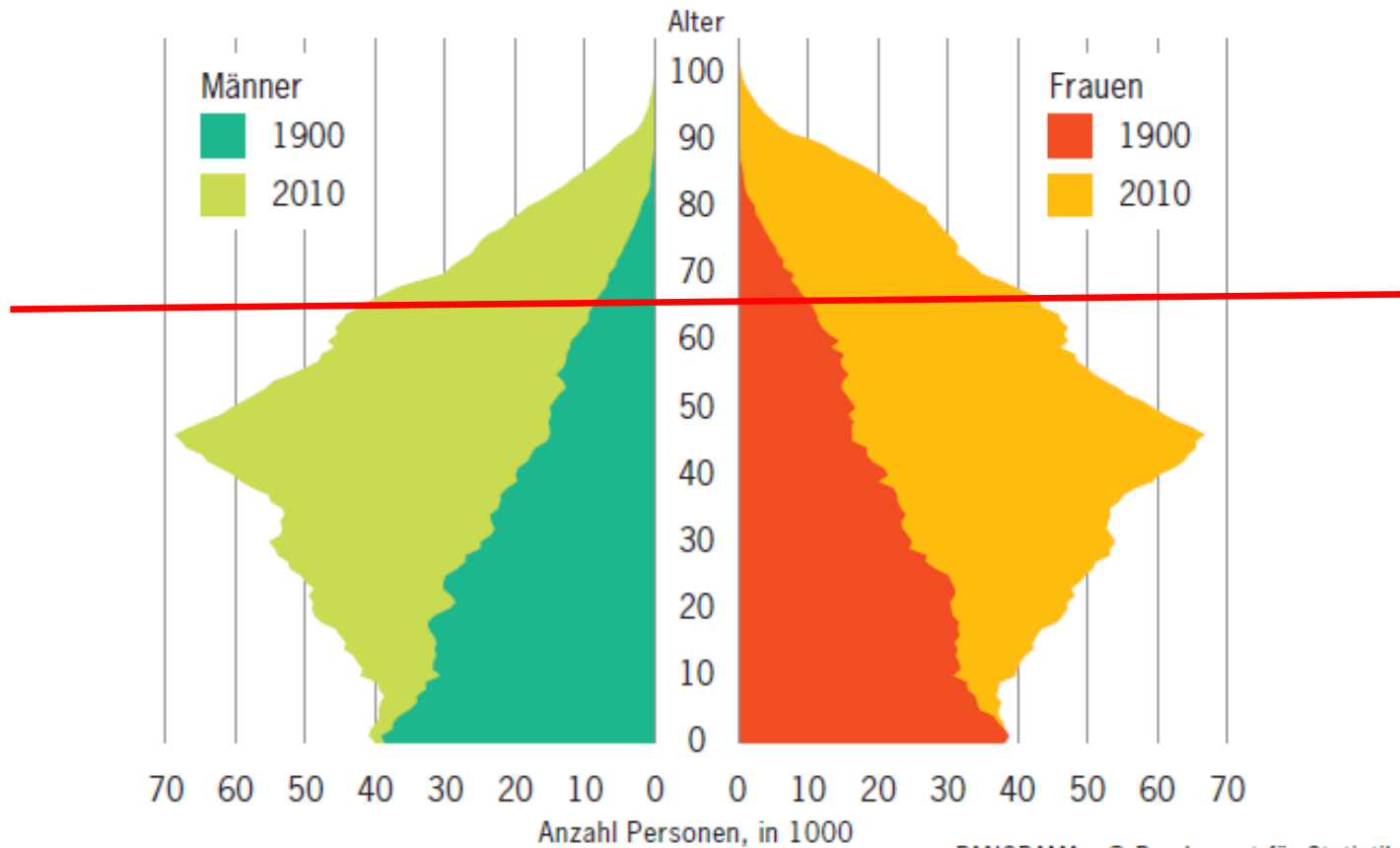
Mehrfachmedikation und Wechselwirkungen in der Altersmedizin

Labormedizin

Klinische Chemie

Katharina Rentsch

Altersaufbau der Bevölkerung in der Schweiz



PANORAMA © Bundesamt für Statistik, Februar 2012

Notfall- Hospitalisationen wegen unerwünschten Arzneimittelwirkun- gen von älteren Amerikanern

DS Budnitz et al., New Engl
J Med 365:2002 (2011)

Table 1. Number of Cases and National Estimates of Emergency Department Visits and Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Patient and Case Characteristics, 2007–2009.*

Characteristic	No. of Cases (N = 5077)	Hospitalizations		Emergency Department Visits Not Resulting in Hospitalization		
		Annual National Estimate (N = 99,628)		No. of Cases (N = 7,589)	Annual National Estimate (N = 166,174)	
		no.	% (95% CI)		no.	% (95% CI)
Age						
65–69 yr	801	14,179	14.2 (12.0–16.5)	1669	36,380	21.9 (19.7–24.1)
70–74 yr	924	18,257	18.3 (16.6–20.1)	1546	32,575	19.6 (18.4–20.8)
75–79 yr	1001	19,248	19.3 (18.2–20.5)	1628	35,702	21.5 (20.1–22.9)
80–84 yr	1110	22,619	22.7 (20.9–24.5)	1366	31,266	18.8 (17.2–20.4)
≥85 yr	1241	25,326	25.4 (23.0–27.9)	1380	30,251	18.2 (16.6–19.8)
Sex†						
Female	2969	59,278	59.5 (57.4–61.6)	4511	99,495	59.9 (57.7–62.0)
Male	2106	40,302	40.5 (38.4–42.5)	3076	66,604	40.1 (37.9–42.3)
Type of adverse event						
Unintentional overdose	3375	65,450	65.7 (60.1–71.3)	3608	75,982	45.7 (40.7–50.7)
Adverse effect	1390	27,613	27.7 (22.3–33.1)	2313	50,240	30.2 (26.0–34.4)
Allergic reaction	267	5,617	5.6 (3.4–7.9)	1388	33,838	20.4 (17.0–23.7)
Other‡	45	948	1.0 (0.7–1.2)	280	6,115	3.7 (2.9–4.4)
No. of implicated medications						
1	4204	82,050	82.4 (78.5–86.3)	6471	141,939	85.4 (82.5–88.3)
2	873	17,578	17.6 (13.7–21.5)	1118	24,235	14.6 (11.7–17.5)
No. of concomitant medications						
None documented	773	18,324	18.4 (12.0–24.8)	2103	56,082	33.7 (22.8–44.7)
1–4	1459	26,731	26.8 (21.9–31.8)	2156	43,819	26.4 (21.2–31.5)
5–9	2115	40,443	40.6 (35.0–46.2)	2554	50,420	30.3 (24.0–36.7)
≥10	730	14,130	14.2 (9.2–19.1)	776	15,853	9.5 (6.8–12.3)

Table 1. Number of Cases and National Estimates of Emergency Department Visits and Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Patient and Case Characteristics, 2007–2009.*

Characteristic	Hospitalizations			Emergency Department Visits Not Resulting in Hospitalization				
	No. of Cases (N=5077)	Annual National Estimate (N=99,628)		No. of Cases (N=7,589)	Annual National Estimate (N=166,174)			
		no.	% (95% CI)		no.	% (95% CI)		
Age								
65–69 yr	65 – 69 Jahre	14.2%	59	36,380	21.9 (19.7–24.1)			
70–74 yr	70 – 74 Jahre	18.3%	66	32,575	19.6 (18.4–20.8)			
75–79 yr	75 – 79 Jahre	19.3%	78	35,702	21.5 (20.1–22.9)			
80–84 yr	80 – 84 Jahre	22.7%	66	31,266	18.8 (17.2–20.4)			
≥85 yr	≥ 85 Jahre	25.4%	80	30,251	18.2 (16.6–19.8)			
Sex†								
Female			2969	59,278	59.5 (57.4–61.6)	4511	99,495	59.9 (57.7–62.0)
Male			2106	40,302	40.5 (38.4–42.5)	3076	66,604	40.1 (37.9–42.3)

DS Budnitz et al., New Engl J Med 365:2002 (2011)

Table 1. Number of Cases and National Estimates of Emergency Department Visits and Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Patient and Case Characteristics, 2007–2009.*

Characteristic	Hospitalizations			Emergency Department Visits Not Resulting in Hospitalization		
	No. of Cases (N=5077)	Annual National Estimate (N=99,628)	% (95% CI)	No. of Cases (N=7,589)	Annual National Estimate (N=166,174)	% (95% CI)
Type of adverse event	Unabsichtliche Überdosierung			65.7%		
Unintentional overdose	Unerwünschte Wirkung			27.7%		
Adverse effect	Allergische Reaktion			5.6%		
Allergic reaction	Andere			1.0%		
Other‡						
No. of implicated medications						
1	4204	82,050	82.4 (78.5–86.3)	6471	141,939	85.4 (82.5–88.3)
2	873	17,578	17.6 (13.7–21.5)	1118	24,235	14.6 (11.7–17.5)
No. of concomitant medications	Keine Komedikation dokumentiert			18.4%		
None documented	1 – 4 zusätzliche Medikamente			26.8%		
1–4	5 – 9 zusätzliche Medikamente			40.6%		
5–9	≥ 10 zusätzliche Medikamente			14.2%		
≥10						

Table 2. National Estimates of Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Therapeutic Category, 2007–2009.*

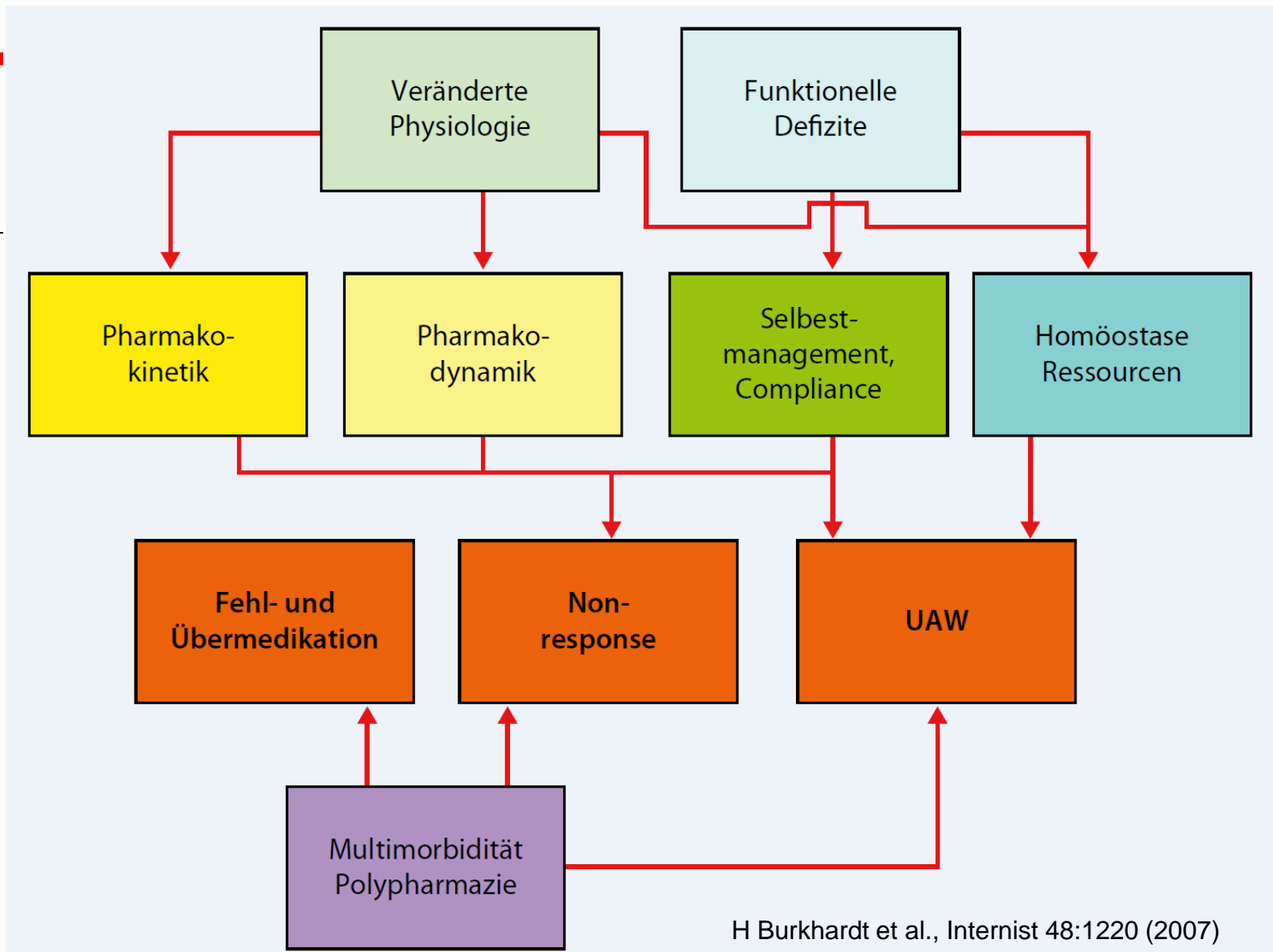
Therapeutic Category	Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	no.	% (95% CI)	%
Hematologic agents	42,104	42.3 (35.5–49.0)	44.6
Endocrine agents	22,726	22.8 (16.7–28.9)	42.1
Cardiovascular agents	9,800	9.8 (7.1–12.5)	42.3
Central nervous system agents	9,621	9.7 (7.6–11.8)	32.2
Antiinfective agents	3,759	3.8 (2.6–4.9)	17.4
Antineoplastic agents	2,882 [†]	2.9 (0.9–4.9) [†]	51.0
Other agents	3,211	3.2 (2.6–3.8)	15.0
Medications not stated or not known	957	1.0 (0.5–1.5)	20.6
Medications in more than one therapeutic category	4,568 [†]	4.6 (2.7–6.5)	41.2

DS Budnitz et al., New Engl J Med 365:2002 (2011)

Table 4. National Estimates of Medications Commonly Implicated in Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, 2007–2009.*

Medication	Annual National Estimate of Hospitalizations (N=99,628)	Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
Most Warfarin		33.3%
W Insulin		13.9%
In Orale Plättchenaggregationshemmer		13.3%
O Orale hypoglykämische Medikamente		10.7%
Opioid analgesics	4,778	4.8 (3.5–6.1)
Antibiotics	4,205	4.2 (2.9–5.5)
Digoxin	3,465	3.5 (1.9–5.0)
Antineoplastic agents	3,329‡	3.3 (0.9–5.8)‡
Antiadrenergic agents	2,899	2.9 (2.1–3.7)
Renin–angiotensin inhibitors	2,870	2.9 (1.7–4.1)
Sedative or hypnotic agents	2,469	2.5 (1.6–3.3)
Anticonvulsants	1,653	1.7 (0.9–2.4)
Diuretics	1,071‡	1.1 (0.4–1.8)‡

DS Budnitz et al., New Engl J Med 365:2002 (2011)



Medikamente in der Altersmedizin

- Inhomogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlich starkem physiologischen Zerfall
- Multiple Ko-Morbiditäten
- Häufig Kommunikationsprobleme
- Klinische Studien selten in dieser Altersgruppe durchgeführt
- Oft zusätzliche Selbstmedikation

Altersunterschied in der Kreatinin-Ausscheidung

Table 4. Cross-Sectional Age Differences in Creatinine Clearance, Serum Creatinine, and 24-Hour Creatinine Excretion

Age (y)	No. of subjects	Creatinine clearance* (mL/min per 1.73 m ²)	Serum creatinine concentration* (mg/100 mL)	Creatinine excretion* (mg/24 h)
17-24	10	140.2±3.7	0.808±0.026	1790±52
25-34	73	140.1±2.5	0.808±0.010	1862±31
35-44	122	132.6±1.8	0.813±0.009	1746±24
45-54	152	126.8±1.4	0.829±0.008	1689±18
55-64	94	119.9±1.7	0.837±0.012	1580±22
65-74	68	109.5±2.0	0.825±0.012	1409±25
75-84	29	96.9±2.9	0.843±0.019	1259±45

*Values indicate mean ± 1 SEM.

Adapted from Rowe et al,⁵⁵ with permission from The Gerontological Society of America.

R Bressler et al., Mayo Clin Proc 78:1564 (2003)

Medikamentenmetabolismus bei jüngeren und älteren Personen

Table 1. Drug Metabolism of Selected Drugs Taken Orally by Younger and Older Patients*

Drug	Half-life (h)			Clearance (mL/min per kg)			V_D (L/kg)			Young/old age ranges (y)	Reference
	Young	Old	<i>P</i> value	Young	Old	<i>P</i> value	Young	Old	<i>P</i> value		
Alprazolam	11.1	19.0	>.01	1.33	0.64	>.01	1.17	0.97	>.05	24-45/62-77 (all male patients)	33
Amitriptyline	14.7	27.2	>.05	0.032	0.012	>.01	40.6	26.6	NA	21-25/65-74	34
Diltiazem	3.8	4.7	>.01	35.4	21.5	>.02	13.3	9.8	NA	30/68 (mean age)	35
Dipyrrone	2.6	4.5	>.005	3.97	2.65	>.01	1.19	1.14	NA	21-30/73-90	36
Prazosin	2.05	3.23	>.005	3.94	3.53	NA	0.63	0.89	>.05	22-32/66-78	37
Sotalol	7.1	11.4	>.025	5.93	3.32	>.05	1.76	0.94	>.05	19-35/60-74	38
Warfarin	37	44	NA	0.06	0.05	NA	0.193	0.200	NA	27-40/65-94	39

*NA = not available; V_D = volume of distribution.

R Bressler et al., Mayo Clin Proc 78:1564 (2003)

Eliminationshalbwertszeit bei jüngeren und älteren Personen

Drug	Half-life (h)		P value
	Young	Old	
Alprazolam	11.1	19.0	>.01
Amitriptyline	14.7	27.2	>.05
Diltiazem	3.8	4.7	>.01
Dipyron	2.6	4.5	>.005
Prazosin	2.05	3.23	>.005
Sotalol	7.1	11.4	>.025
Warfarin	37	44	NA

R Bressler et al., Mayo Clin Proc 78:1564 (2003)

Medikamente in der Altersmedizin

- Inhomogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlich starkem physiologischen Zerfall
- Multiple Ko-Morbiditäten
- Häufig Kommunikationsprobleme
- Klinische Studien selten in dieser Altersgruppe durchgeführt
- Oft zusätzliche Selbstmedikation

Ursachen für eine erhöhte Frequenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Alten

- **Veränderte Pharmakokinetik**
- Veränderte Pharmakodynamik
- Medikamenteninteraktionen
- Dem Alter unangepasste Medikation
- Ko-Morbidität

Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik

- Relative Abnahme der Körperflüssigkeit
- Relative Abnahme der Skelettmuskulatur
- Relative Zunahme der Körperfettgewebe
- Abnahme der renalen Filtration (GFR)
- Abnahme der hepatischen Clearance (Phase I)

Änderungen der Pharmakokinetik

Table 3: Some important alterations in pharmacokinetics of drugs with aging

Drug	Vd	t ½	Cl	Recommendations
Aminoglycoside	U	I	D	Reduce dose or increase dosing interval
Atenolol	U	I	D	Assess efficacy clinically
Diazepam	I	I	D	Assess efficacy clinically
Digoxin	D	I	D	Reduce dose
Frusemide	I	I	D	No change in dose required as there is decrease in receptor sensitivity
Lidocaine	I	I	D	Reduce dose
Lithium	?	I	D	Reduce dose
Phenytoin	I	?	I	Monitor drug levels, adjust dose with caution
Quinidine	U	I	D	Reduce dose
Ranitidine	?	I	D	Reduce dose
Theophylline	U	I	D	Measure drug levels

U- Unchanged; D- Decreased; I- Increased, Vd- Volume of distribution; t ½ - Half – life; Cl- Clearance

RN Chaurasia et al., J Indian Academ Geriatrics 2:82 (2005)

Ursachen für eine erhöhte Frequenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Alten

- Veränderte Pharmakokinetik
- **Veränderte Pharmakodynamik**
- Medikamenteninteraktionen
- Dem Alter unangepasste Medikation
- Ko-Morbidität

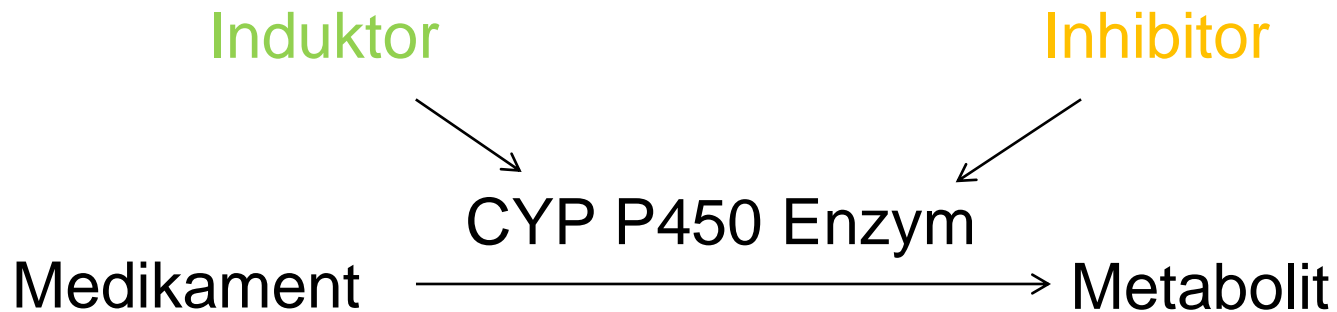
Änderungen der Pharmakodynamik

- Erhöhte Sensitivität gegenüber zentralnervös wirksamen Substanzen
- Erniedrigte Sensitivität gegenüber β -adrenergen Substanzen

Ursachen für eine erhöhte Frequenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Alten

- Veränderte Pharmakokinetik
- Veränderte Pharmakodynamik
- **Medikamenteninteraktionen**
- Dem Alter unangepasste Medikation
- Ko-Morbidität

Medikamenteinteraktionen



- Risiko durch Polypharmazie erhöht
- Risiko durch teilweise eingeschränkte hepatische Kapazität erhöht

CYP3A4

Table 2. Common Drug Substrates, Inhibitors, and Inducers of CYP3A, According to Drug Class.*

CYP3A Substrates	CYP3A Inhibitors	CYP3A Inducers
Calcium-channel blockers Diltiazem Felodipine Nifedipine Verapamil	Calcium-channel blockers Diltiazem Verapamil	Rifamycins Rifabutin Rifampin Rifapentine
Immunosuppressant agents Cyclosporine Tacrolimus	Azole antifungal agents Itraconazole Ketoconazole	Anticonvulsant agents Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin
Benzodiazepines Alprazolam Midazolam Triazolam	Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin Troleandomycin (Not azithromycin)	Anti-HIV agents Efavirenz Nevirapine
Statins Atorvastatin Lovastatin (Not pravastatin)	Anti-HIV agents Delavirdine Indinavir Ritonavir Saquinavir	Others St. John's wort
Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin	Others Grapefruit juice Mifepristone Nefazodone	
Anti-HIV agents Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir		
Others Losartan Sildenafil		

N Engl. J. Med. 352:2211;2005

Ursachen für eine erhöhte Frequenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Alten

- Veränderte Pharmakokinetik
- Veränderte Pharmakodynamik
- Medikamenteninteraktionen
- **Dem Alter unangepasste Medikation**
- Ko-Morbidität

Dem Alter unangepasste Medikation – z.B. Priscus - Liste

TABELLE

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten (Kurzfassung) (die Hinweise der Hersteller in den Fachinformationen sind zu beachten)

Arzneimittel	wesentliche Bedenken (Auswahl)	mögliche Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll
Analgetika, Antiphlogistika			
NSAID – Indometacin – Acemetacin* – Ketoprofen* – Piroxicam – Meloxicam* – Phenylbutazon – Etoricoxib	– sehr hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang – Indometacin: Zentralnervöse Störungen – Phenylbutazon: Blutdyskrasie – Etoricoxib: Kardiovaskuläre Kontraindikationen	– Paracetamol – (schwach wirksame) Opiode (Tramadol, Codein) – ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen)	– Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln, z. B. PPI – Kontrolle auf Magen-Darm-Beschwerden (Gastritis, Ulzera und Blutungen) – Kontrolle Nierenfunktion – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion (Blutdruck, Herzinsuffizienz-Zeichen) – Dosierungsempfehlung: möglichst kurze Therapiedauer – Phenylbutazon: zusätzlich Blutbild-Kontrolle

Holt S et al., Dt. Aerzteblatt 107:543;2010

Dem Alter unangepasste Medikation – z.B. Priscus - Liste

TABELLE 2

PIM-Prävalenz nach Wirkstoffklasse und Geschlecht

PIM: Potentiell inadäquate Medikation

Wirkstoffklasse (ATC-Code)	Prävalenz in % (pro 100 Versicherte)		
	alle* ¹	Männer* ²	Frauen* ²
Psycholeptika (N05)	10,92	7,14	13,66
Psychoanaleptika (N06)	6,56	3,88	8,51
Antiphlogistika/Antirheumatika (M01)	3,40	2,75	3,87
Herztherapie (C01)	3,33	2,84	3,70
Muskelrelaxantien (M03)	2,28	1,95	2,52
Urologika (G04)	2,16	2,80	1,70
Antihypertonika (C02)	2,05	2,62	1,63

Amann U et al., Dt. Aerzteblatt 109:69;2012

Ursachen für eine erhöhte Frequenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Alten

- Veränderte Pharmakokinetik
- Veränderte Pharmakodynamik
- Medikamenteninteraktionen
- Dem Alter unangepasste Medikation
- **Ko-Morbidität**

Komorbidität

- 72-jährige Patientin mit Typ 2 Diabetes und hohem Blutdruck seit Jahren
 - Metformintherapie
- Sturz im Garten und Hospitalisation
 - Verordnung eines nicht-steroidalen Analgetikums
- Entlassung nach Hause
- Nach einigen Tagen: Dyspnoe, Abdominalschmerzen
 - Vorstellung beim Hausarzt
 - Nierenfunktion: massiv eingeschränkt

Komorbidität

- Hospitalisation auf der Intensivstation
 - Schwere Azidose
 - Stark erhöhte Metforminkonzentration
 - Hämofiltration
- Patientin hat sich wieder erholt

Wo kann das Labor helfen?

- Therapeutic Drug Monitoring und Unterstützung bei der Interpretation der Werte
- Klassische Laborwerte (Albumin, Elektrolyte, Nierenfunktion, Leberfunktion, Glucose, Gerinnung, Blutbild etc.)

Schlussfolgerungen

- Medikamententherapie in der Altersmedizin vor allem bei Polymorbidität und daraus folgender Polypharmazie ist anspruchsvoll
- Nutzen von elektronischen Hilfsmitteln empfohlen (Dosierung, potentiell inadäquate Medikation, Interaktionen)