

Psychopharmaka im Alter

- **Pharmakologische Besonderheiten**
- **Interaktionen**
- **Checkliste(n)**

Prof. Dr. med. Markus Jüptner
Professor für Neurologie und Psychiatrie
der Universität Duisburg-Essen
markus.jueptner@uni-duisburg-essen.de



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Häufigste Pharmaka bei Medikamentennebenwirkungen im Alter

- Antihypertensiva 36% (davon 20,5% Diuretika)
- ➡ ■ **Psychopharmaka 24,8%**
- Nichtsteroidale Analgetika und Antiphlogistika 17,8%



In den meisten Fällen wird eine UAW nicht erkannt

Hauptproblem: relative Überdosierung im Alter



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Medikamentennebenwirkungen im Alter

Differenzierter Blick auf die Medikation bei

- Sturz
- Verwirrtheit
- Depression
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Inkontinenz
- Harnverhalt, Obstipation



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Psychopharmaka-Nebenwirkungen mit potentiell dramatischen Folgen im Alter

Sedierung	→ Sturzgefahr
Parkinsonoid	→ Sturzgefahr
Anticholinerge NW	→ Delirgefahr, Synkopen, Tachykardie, Demenzverschlechterung
Orthostase	→ Sturzgefahr
Kardiale NW	→ Synkopen, cQT / Torsade de Pointes Tachykardie, Bradykardie
Metabolische NW	→ Diabetesdekompensation, Risikoerhöhung kardio- oder cerebrovaskulärer Ereignisse



Letalität bei Stürzen bei Alterspatienten: 20%* !



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Psychopharmaka im Alter

- Clozapin + Fluvoxamin => Clozapin↑
- Metoprolol + Paroxetin => Metoprolol↑
- Omeprazol + Clomipramin => Clomipramin↑
- Butyrophenone (z.B. Haloperidol) + schwarzer Tee
=> Präzipitate
- Quetiapin + Grapefruit-Saft => Quetiapin↑



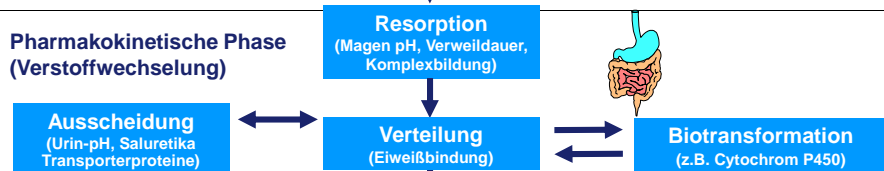
Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Reaktionskette

Pharmazeutische Phase



Pharmakokinetische Phase (Verstoffwechslung)

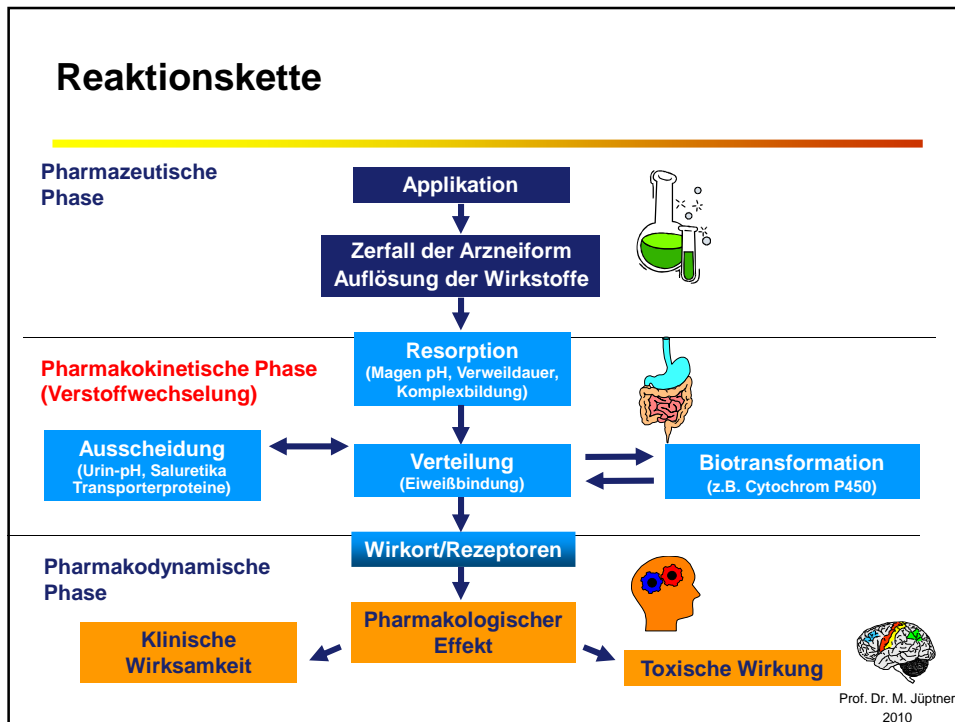


Pharmakodynamische Phase



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Reaktionskette

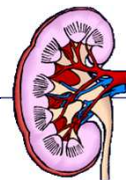


Pharmakokinetik: Ausscheidung

Altersbedingte Veränderungen	Klinische Konsequenzen
Renale Durchblutung ↓	Verzögerte Elimination vorwiegend renal ausgeschiedener Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> ■ Amphotericin ■ Aminoglykoside ■ Gyrase-Hemmstoffe ■ Atenolol ■ Digoxin
Anzahl der Nephrone ↓	
GFR um ca. 1 ml / min / Jahr ↓	
Tubulusfunktion, ca. 1% / Jahr ↓	

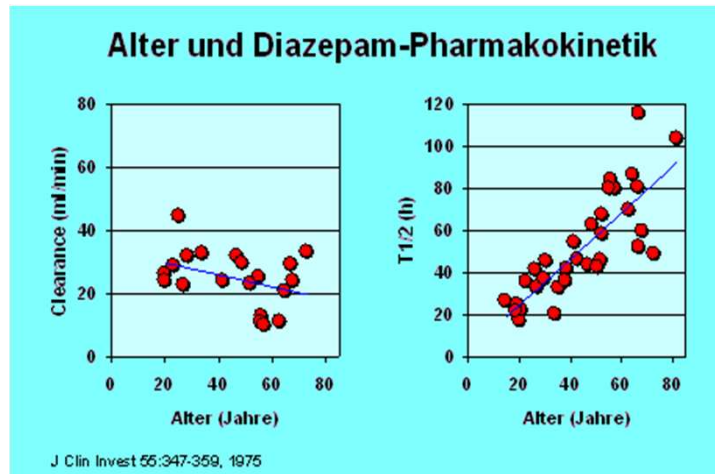
$$Cl_{cr} (\text{männlich}) = \frac{98 - 0.8 \times (\text{Alter} - 20)}{\text{Serum Creatinin}}$$

$$Cl_{cr} (\text{weiblich}) = Cl_{cr} (\text{männlich}) \times 0,90$$



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Pharmakokinetik: Verteilung



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Pharmakokinetik

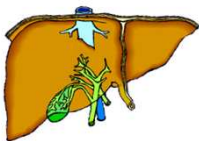
Veränderung der HWZ von Benzodiazepinen im Alter

Benzodiazepin	Halbwertszeit (HWZ)	% Zunahme der HWZ
Alprazolam	10 – 15 h	+ 40
Bromazepam	10 – 20 h, keine Metabol.	+ 75
Diazepam	20 – 40 h + langw. Metabol.	+ 125 - 200
Flunitrazepam	10 – 30h, langw. Metabol.	0
Flurazepam	2 h aber langw. Metaboliten	+ 35 -115
Lorazepam	12-15 h, keine akt. Metabol.; keine cytochrom. Verstoffw.	0
Nitrazepam	15 – 30 h; keine Metabol.	+ 40
Oxazepam	4 –15 h, keine akt. Metabol. Keine cytochrom. Verstoffw.	0
Temazepam	5 – 14 h; keine akt. Metabol.	0



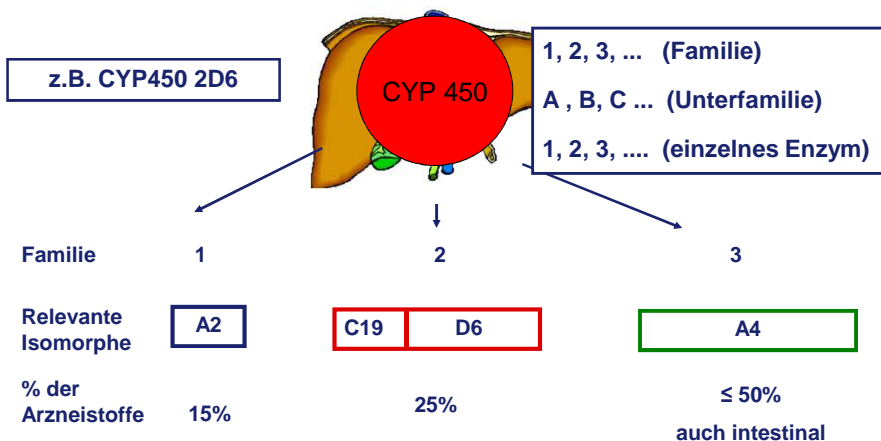
Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Pharmakokinetik: Biotransformation

Altersbedingte Veränderungen	Klinische Konsequenzen
<ul style="list-style-type: none"> Lebergröße (bis 40%) ↓ 	<p>Höhere Serumkonzentrationen von „high clearance“-Arzneimitteln durch bessere Bioverfügbarkeit und langsamere Elimination:</p> <ul style="list-style-type: none"> Propranolol Metoprolol Verapamil Clomethiazol Nifedipin 
<ul style="list-style-type: none"> Leberdurchblutung (bis 30%) ↓ 	
<ul style="list-style-type: none"> Abnahme der Enzymaktivität: Cytochrom-P-450-abhängige Phase-I-Reaktionen 	
<ul style="list-style-type: none"> Phase-II-Reaktionen (Glucuronidierung, Sulfatierung, Acetylierung) meist unverändert 	

Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Pharmakokinetik: Biotransformation



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

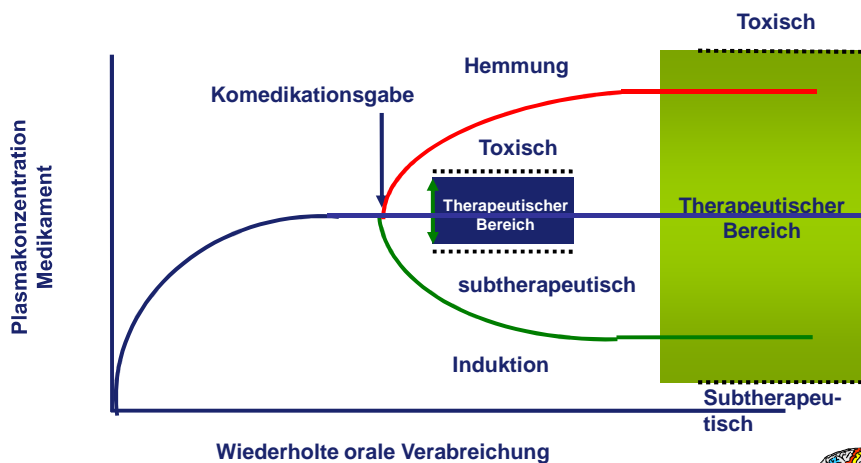
P450-Inhibitoren: Übersicht

www.drug-interactions.com

The screenshot shows the website for the Division of Clinical Pharmacology at Indiana University. The main heading is 'Drug Interactions' with a sub-heading 'Defining Genetic Influences on Pharmacologic Responses'. A star icon highlights the 'CYTOCHROME P450 DRUG INTERACTION TABLE [PDF Format]'. Below this, it states 'Version 5.0 released on January 12, 2009.' An 'Overview' section explains that the table is designed as a hypothesis testing, teaching, and reference tool for physicians and researchers. It mentions that clinicians can find an 'abbreviated clinical table' for practical use. The table itself contains lists of drugs under specific cytochrome P450 isoforms, with a note that a drug's presence in a column indicates published evidence of metabolism via that isoform.

Prof. Dr. M. Jüptner
2010

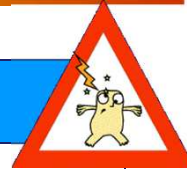
Interaktionen an CYP450-Enzymen



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

P450-Inhibitoren-Auswahl

P450-Isomorphes	Inhibitor
1A2	Fluvoxamin, Ciprofloxacin...
2C19	Fluvoxamin, Ketoconazol, Sertralin, Omeprazol ...
2D6	Paroxetin, Perphenazin...
3A4,5,7	Clarythromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Bromocriptin, Ketoconazol, Grapefruitsaft (intestinal)...



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Hemmung von CYP durch SSRIs

Substanz	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Fluoxetin	+	++	+++	+++	+
Norfluoxetin	+	++	+++	+++	++
Sertralin	+	+	+++	+	+
Desmethylsertralin	+	+	+++	+	+
Paroxetin	+	+	+	+++	+
Fluvoxamin	+++	++	+++	+	++
Citalopram	+	0	0	0	0
Duloxetin	0	0	0	++	0
Venlafloxin	0	0	0	+	0
Mirtazapin	0	-	-	+	0



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

CYP450 und Cholinesterase-Hemmer

Aricept, Reminyl:

Hemmung des Abbaus durch Inhibitoren des Cytochrome-P450

- 2D6 (z. B. Chinidin, Paroxetin, Fluoxetin)
- 3A4 (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Ritonavir) und dadurch Erhöhung von cholinergen NW möglich

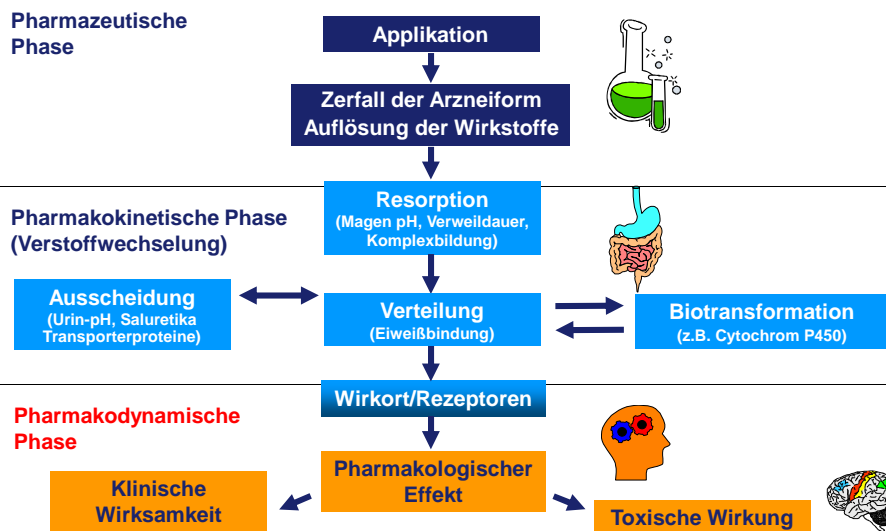
Rivastigmin

wird hauptsächlich durch Hydrolyse abgebaut (nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung).



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Reaktionskette



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Vermeidung pharmakodynamischer Interaktionen bei Psychopharmaka

Vorsicht bei Kombinationen von Substanzen mit ähnlichen Rezeptorbindungsprofilen

z. B. α 1-antagonistische TZA, Neuroleptika mit Antihypertensiva)

→ Blutdruckabfall (Beispiel: Atosil/Seroquel)



z.B. mehrere Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften, z.B. niedripotente Neuroleptika und atropinhaltige Augentropfen

→ Zentrales anticholinerges Delir

→ Cave: auch internistische Präparate können anticholinerg wirken (Bsp.: Cortison, Ca-Antagonisten, Urologika)



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Vermeidung pharmakodynamischer Interaktionen bei Psychopharmaka

- Vorsicht bei Kombinationen von Substanzen, die auf unterschiedliche Weise zur Ausschüttung eines wirksamen Metaboliten/Stoffes führen

(z. B. MAO-Hemmer und SSRIs): Serotoninsyndrom

- Vorsicht bei Kombinationen von Substanzen, die beide in den Elektrolythaushalt eingreifen

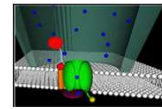
Hyperkaliämie bei ACE-Hemmer + kaliumsparendes Diuretikum



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Vermeidung pharmakodynamischer Interaktionen: Cholinesterasehemmer

- Antagonisierung der Wirkung von Anticholinergika
- keine gleichzeitige Gabe mit anderen Cholinomimetika (Ambenonium, Neostigmin, Pyridostigmin, oder systemisch verabreichtem Pilocarpin)
- Wechselwirkung mit Medikamenten möglich, die die Herzfrequenz herabsetzen, z. B. Digoxin, β -Blocker, Kalziumkanal-Blocker und Amiodaron
- Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ möglich



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Checkliste Psychopharmaka bei geriatrischen Patienten



Sinn	Wirklich notwendig? (z.B. Cholesterin-Senker, Ginkgo, ...)
Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> • niedrigste Einstiegsdosis • ggf. längere Titration • Zieldosis angepasst (z.B. viele Antibiotika niedriger dosieren)
Pharmakodynamik	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Wirkverstärkung bereits eingesetzter Medikamente • Vorsicht bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite
Pharmakokinetik	<ul style="list-style-type: none"> • Bevorzugt kurze Halbwertszeiten, hohe Bioverfügbarkeit • bei rein renal geclearten Substanzen: Niere ok? • Keine starken Hemmer des Cytochrom P450
Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Einfache Einnahme • möglichst 1x Gabe • Schluckbarkeit



Prof. Dr. M. Jüptner
2010

Psychopharmaka im Alter

- **Pharmakologische Besonderheiten**
- **Interaktionen**
- **Checkliste(n)**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Prof. Dr. med. Markus Jüptner
Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie
Wallstr. 3, 45468 Mülheim
Mail: Markus@JueptnerMH.de
Internet: www.JueptnerMH.de



Prof. Dr. M. Jüptner
2010