

Arzneimittelsicherheit beim älteren Menschen – Was beim Einsatz von Psychopharmaka zu beachten ist

Durch die Veränderung der Altersstruktur erhält die Behandlung medizinischer und psychiatrischer Erkrankungen beim älteren Menschen zunehmende Bedeutung. Der Einsatz von Medikamenten im letzten Lebensdrittel erfolgt unter anderen Bedingungen als bei Erwachsenen in der ersten oder mittleren Lebensdekade. Die Gründe hierfür sind in den physiologischen Altersveränderungen zu sehen, aber auch in einer Zunahme von somatischen Erkrankungen, dem vermehrten Auftreten von Erkrankungen, die mit kognitiven Störungen einhergehen, und einer damit verbundenen Polypharmazie. Aus diesen Rahmenbedingungen ergibt sich die besondere Anforderung an die pharmakologische Behandlung älterer Menschen.



Stephan Goppel



Ulrich Hemmeter

von Stephan Goppel und Ulrich Hemmeter

Nicht pathologische Stoffwechselveränderungen im Alter betreffen sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Faktoren. Hinzu kommen Veränderungen der Sensorik und der Motorik sowie der Kognition (3).

Pharmakokinetik

Die wesentliche pharmakokinetische Veränderung ist eine Abnahme der Nierenfunktion, daher sollten ältere Menschen wie Patienten mit Niereninsuffizienz behandelt werden (8). Die metabolische Clearance ist vor allem bei Substanzen mit hoher hepatischer Elimination sowie bei schlecht ernährten und gebrechlichen Patienten reduziert. Hinzu kommt, dass der Wassergehalt des Körpers im Alter ab- und der Fettgehalt zunimmt. Bei hydrophilen Substanzen ist dadurch das Verteilungsvolumen reduziert, wodurch sich höhere Plasmaspiegel ergeben. Auf der anderen Seite ist bei lipophilen Substanzen das Verteilungsvolumen erhöht, die Plasmaspiegel können abnehmen (8, 9). Die intestinale Absorption der meisten Substanzen ist im Alter hingegen nicht wesentlich verändert (3). Auch ist die Kapazität der bei der hepatischen Elimination in Phase 1 beteiligten Enzyme des P450-Systems im Alter nicht wesentlich verändert, durch die verminderte hepatische Durchblutung kommt es aber zu einer relevanten Reduktion der Elimination im Alter.

Die Glucuronidierung und die Acetylierung (Phase-II-Reaktionen) sind im Alter weitgehend unverändert (11).

Pharmakodynamik

Psychopharmaka wirken grundsätzlich beim jungen wie beim alten Menschen über das gleiche Wirkprinzip, zum Beispiel blockieren selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer die Serotoninwiederaufnahme in das

präsynaptische Neuron und führen zu einer Steigerung des Serotonins im synaptischen Spalt. Trotzdem hat die Wirkungsweise von Psychopharmaka bei alten Menschen ihre eigene Pharmakodynamik. Alte Menschen haben ein abnehmendes Hirngewicht, eine reduzierte Synapsendichte und weisen Veränderungen in verschiedenen Transmittersystemen auf (11). Das Gehirn ist daher im Alter ein Zielorgan mit erhöhter Sensitivität für Arzneimittel. Die altersbedingten Veränderungen in der Pharmakodynamik können auf der Rezeptor- oder der Signaltransduktionsebene oder bei homöostatischen Prozessen verändert sein (8, 9).

Turnheim (9) weist darauf hin, dass im Alter insbesondere homöostatische und gegenregulatorische Prozesse eingeschränkt verfügbar sind. Dadurch ergeben sich in der Regel stärkere Effekte als bei Jüngeren; Nebenwirkungen treten somit stärker und häufiger auf. Nach Gabe von Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung kommt es bei älteren Menschen schneller zu orthostatischen Reaktionen mit einem Risiko für Stürze und Synkopen, weil das kardiovaskuläre System beim älteren Menschen die Medikamentenwirkung nicht gleich schnell ausgleichen kann wie bei jüngeren.

Veränderungen der Sensorik, der Motorik und der Kognition

Die *sensorischen* und *motorischen* Funktionen sind bei älteren Menschen anders als bei jungen: Eine Feinmotorikstörung, eine Herabsetzung des Tastsinns und der Sehschärfe können es schwierig machen, Medikamente korrekt aus den Verpackungen zu nehmen, richtig zu teilen und zu dosieren. Je älter ein Mensch wird, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit von *kognitiven Defiziten*. Ältere Menschen erinnern sich nicht zuverlässig an die Medikamenteneinnahme und machen Fehler, mit der Folge von nicht eintretenden Wirkungen oder von Intoxikationen.

Zu diesen Veränderungen, die im Rahmen des normalen Alterungsprozesses auftreten, kommen weitere Faktoren hinzu, die für die Pharmakotherapie im Alter eine grosse Herausforderung sind.

An erster Stelle ist die *Co- und Multimorbidität* zu nennen. Die Wahrscheinlichkeit ist gross, dass neben einer zu behandelnden psychiatrischen Erkrankung weitere, meist somatische Erkrankungen vorliegen. Die somatische Co-Morbidität und die alterstypischen körperlichen Veränderungen führen dazu, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei alten Menschen im Verhältnis zu jungen schwerwiegende Folgen haben. Beispielsweise hat ein Sturz während einer Benzodiazepintherapie bei einem 30-jährigen Patienten nur Prellungen, bei einem alten Menschen aber oft eine Schenkelhalsfraktur zur Folge.

Die häufig vorliegenden Co-Morbiditäten bedingen in vielen Fällen eine regelmässige Medikation zur Behandlung dieser somatischen Erkrankungen, zum Beispiel mit Medikamenten zur Antikoagulation, gegen Bluthochdruck oder gegen Prostatabeschwerden.

Die dadurch bestehende *Polypharmazie* hat zur Folge, dass es vielfältige Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln geben kann, die zu Wirkverlust oder Nebenwirkungen führen. Ein Arzneimittel verändert die Aktivität oder die Verfügbarkeit und damit den Effekt eines weiteren Arzneimittels.

Auf der Grundlage dieser Polypharmazie kann es bei älteren Menschen zu «Verschreibungskaskaden» (prescribing cascades) kommen: Ein neu aufgetretenes Symptom wird als neuer medizinischer Zustand gewertet, und ein weiteres Medikament wird verordnet. Dabei wird die Möglichkeit ausser Acht gelassen, dass das neue Symptom eine Nebenwirkung der bereits verordneten Medikation ist und durch die Wechselwirkungen zustande kommt.

Beispiel: Verordnung eines Acetylcholinesterasehemmers gegen Demenz, Auftreten von Inkontinenz, Verschreibung eines Anticholinergikums gegen die Inkontinenz mit der Folge einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten.

Ein weiteres Beispiel für eine «prescribing cascade» ist die Verschreibung von Anti-Parkinson-Mitteln gegen die extrapyramidalmotorische Symptomatik, die während einer Behandlung mit Antipsychotika auftritt. Die gegen die Parkinson-Symptomatik gerichtete Medikation kann eine Kaskade von weiteren Nebenwirkungen auslösen, zum Beispiel orthostatische Beschwerden oder delirante Symptomatik.

Angepasste Psychopharmakotherapie im Alter

Wer eine medikamentöse Behandlung plant, hat immer das Bestreben, diese Behandlung möglichst *sicher, nebenwirkungsarm und erfolgreich* zu gestalten. Eine Psychopharmakotherapie für einen alten Patienten erreicht dieses Ziel nur dann, wenn die alterstypischen Besonderheiten bei der Planung und der Durchführung berücksichtigt werden.

Das Spektrum reicht

- von «jungen Alten» bis zu Hochbetagten
- von Menschen ohne regelmässige Medikation bis zu Menschen mit zahlreichen Medikamenten
- von somatisch Gesunden bis zu Menschen mit ernsten Begleiterkrankungen

- von Menschen, die die alterstypischen körperlichen und geistigen Veränderungen kompensieren, bis zu pflegebedürftigen, vermindert gehfähigen und hinsichtlich sensorischer Funktionen eingeschränkten Personen
- und von kognitiv Gesunden bis zu dementen Menschen.

Ein Patient im letzten Lebensdrittel, der sich innerhalb dieser Bandbreiten befindet, stellt besondere Anforderungen an eine Psychopharmakotherapie, damit diese für ihn sicher und erfolgreich abläuft.

Auswahl des Psychopharmakons

Bei der Auswahl des Psychopharmakons sind neben der Zielsymptomatik die somatischen Komorbiditäten und die wichtigen Körperfunktionen zu berücksichtigen. Leitfragen sind: Gibt es weitere somatische und/oder psychiatrische Erkrankungen, wie ist die Leberfunktion, die Nieren- und die Herz-Kreislauf-Funktion?

So kommen bei älteren Menschen besser Substanzen zur Anwendung, die den Phase-I-Metabolismus aussparen und nur über Phase-II-Reaktionen abgebaut werden. Bei Benzodiazepinen trifft das vor allem auf die Substanzen Lorazepam und Oxazepam zu (6, 10).

Wechselwirkungen: Mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation, aber auch mit Genuss- und Nahrungstoffen sind ebenso zu beachten. Durch diese kann es zu Medikamentenspiegelveränderungen mit der Gefahr von Wirkverlust oder überschüssiger Wirkung kommen. Für Informationen zu den möglichen Wechselwirkungen stehen verschiedene Computerprogramme und Onlinedatenbanken (mediQ, AGATE, DoctorsAID u.a.) sowie das Arzneimittelkompendium zur Verfügung. Medikamente mit einem geringen Interaktionspotenzial sollten vorrangig eingesetzt oder das Interaktionspotenzial sollte berücksichtigt und kontrolliert werden.

Clozapin ist ein Beispiel für ein Antipsychotikum mit hohem Interaktionspotenzial. Sein Blutspiegel wird durch Rauchen gesenkt, weil Nikotin das Zytochrom-P450-1A2 stark induziert und dadurch Clozapin schneller als normal abgebaut wird. Wenn ein mit Clozapin behandelte ältere Patient mit dem Rauchen aufhört, zum Beispiel infolge eines bronchopulmonalen Infekts, wird sein Clozapinspiegel stark ansteigen. Delirante Symptomatik und starke Sedierung sind die Folge.

Auch auf pharmakodynamische Interaktionen ist zu achten, zum Beispiel bei Gabe von mehreren serotonerg wirksamen Substanzen (SSRI, Lithium, Opiate) mit der Gefahr starker Nebenwirkungen bis zum serotonergen Syndrom.

Ein weiteres Beispiel ist die Kombination von mehreren Arzneimitteln, die die QT-Zeit verändern und das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen: Die Kombination von Quetiapin und Citalopram/Escitalopram birgt diese Gefahr, sodass die Indikation für diese Behandlung gut überlegt sein muss und EKG-Kontrollen angezeigt sind.

Es ist jedoch zu betonen, dass die Psychopharmakotherapie älterer Menschen in einen Gesamtbehandlungsplan einzubetten ist, der die nicht medikamentösen Behandlungen einbezieht, wodurch zum Teil auch Medikamentengaben eingespart werden können.

Kasten 1:

Antipsychotika im Alter

| Risiko | Wirkstoff | Besonderheiten | |
|---|----------------|---|--|
| gering | Amisulprid | Vorsicht vor Hypotonie und Sedierung | |
| | Aripiprazol | vorsichtig dosieren | |
| | Pipamperon | niedrigpotent, zur Sedierung und Schlafinduktion geeignet; geringes Risiko von EPMS und keine anticholinerge Komponente | |
| | Sulpirid | keine | |
| mässig | Asenapin | vorläufige Beurteilung, schmale Datenbasis | |
| | Flupenthixol | EPMS; orthostatische Nebenwirkungen | |
| | Haloperidol | niedrig dosiert Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des Delirs | |
| | Olanzapin | ausgeprägte Gewichtszunahme und Verschlechterung der Glukosetoleranz | |
| | Quetiapin | keine EPMS, keine anticholinerge NW; geeignet bei Lewy-Körperchen-Demenz und bei Morbus Parkinson; orthostatische NW; initial sedierend, angstlösend und stimmungsaufhellend; oft gegen Unruhe eingesetzt | |
| | Risperidon | zugelassen für die Behandlung von schweren psychotischen Störungen und Verhaltensstörungen mit Gefährdung/Aggressivität bei Patienten mit Demenz | |
| | Zuclopenthixol | orthostatische NW, EPMS | |
| | erhöht | Clozapin | wegen Agranulozytoserisiko nie Mittel der ersten Wahl; besondere Indikation Lewy-Körperchen-Demenz und Morbus Parkinson; sehr enge Therapieüberwachung notwendig |
| | | Lurasidon | vorläufige Beurteilung, schmale Datenbasis; neu auf dem Schweizer Markt; gering sedierend, keine metabolischen NW, keine QT-Zeit-Veränderung; muss zu einer Mahlzeit mit mind. 350 kcal eingenommen werden |
| Phenothiazine, z.B. Levomepromazin, Perphenazin | | stark sedierend, EPMS | |

Allgemeines: Es besteht für alle Antipsychotika ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre und kardiale Ereignisse bei Demenz. Der Einsatz von Antipsychotika bei anderen Indikationen als zur Behandlung schizophrener Störungen, der länger als 4 bis 6 Wochen dauert, sollte vermieden werden.

Abkürzungen: EPMS: extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, NW: Nebenwirkungen

Modifiziert nach 1 und 4.

Dosierung: Für den jungen, körperlich gesunden 65-jährigen Menschen gelten die Standarddosierungen. Je älter ein Patient ist und je mehr der altersassoziierten Begebenheiten zutreffen, desto eher ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Die Aufdosierung erfolgt langsamer und mit geringen Start- und Zieldosen.

Bis zum Eintreten einer klinisch signifikanten Wirkung sind bei älteren Patienten oft längere Behandlungen (mindestens 4 bis 6, aber auch bis zu 12 Wochen für Antidepressiva) notwendig (5).

Adhärenz: Die Medikation ist so einfach wie möglich zu halten: Einfache Dosierungsschemata mit wenig Einnahmezeitpunkten erhöhen die Adhärenz. Die Darreichungsform soll den sensorischen (z.B. Sehleistung), motorischen (z.B. feinmotorische Fähigkeiten) und kognitiven Fähigkeiten Rechnung tragen. Tages- und Wochendosetten sowie das Richten oder Eingeben der Medikation durch Hilfspersonen erhöhen die Zuverlässigkeit der Einnahme und reduzieren auch die Gefahr der Intoxikation.

Die Aufklärung und Information der Patienten ist besonders wichtig und hat mit Rücksicht auf die altersspezifischen Besonderheiten zu erfolgen. In der Regel ist bei alten Menschen mehr Zeit zu veranschlagen. Angehörige und Pflegepersonal sind einzubeziehen. Eine klare und eindeutige Information aller Beteiligten, zum

Beispiel mit einem schriftlichen Medikamentenplan, hilft, Fehler zu vermeiden.

Überwachung der Therapie

Die medikamentöse Behandlung älterer Menschen muss besonders gut überwacht werden: Zeigt die Medikation den erwünschten Effekt? Stimmt die Dosierung? Gibt es neue Symptome? Sind die neuen Symptome Nebenwirkungen der Medikation, eine Folge der Grunderkrankung oder ein neuer medizinischer Zustand?

Labor-, EKG- und vor allem Medikamentenspiegelbestimmungen (im Sinne eines Therapeutic Drug Monitorings – TDM, [7]), aber auch klinische Kontrollen sollen engmaschig durchgeführt werden.

Die medikamentöse Behandlung soll einfach und überschaubar gehalten werden. Monotherapien soll der Vorzug vor dem Einsatz mehrerer Substanzen gegen ein Zielsyndrom gegeben werden. Deshalb ist es auch in Erwägung zu ziehen, Substanzen abzusetzen, Therapiepausen durchzuführen, neue Substanzen nicht hinzuzugeben, sondern nur dann anzusetzen, wenn gleichzeitig andere Substanzen gestoppt werden.

Die Verschreibungspraxis von Psychopharmaka bei älteren Menschen zeigt, dass die Gefahr besteht, zu viele Medikamente einzusetzen, nebenwirkungsreiche Sub-

Kasten 2:
Antidepressiva im Alter

| Risiko | Wirkstoff | Bemerkung |
|--------|---|---|
| gering | Agomelatin | bei Patienten bis 75 Jahre Wirksamkeit belegt, darüber hinaus nicht belegt, aber wahrscheinlich vorhanden; Leberwertkontrollen notwendig |
| | Duloxetin | keine |
| | Mirtazapin | initial sedierend und schlafanstossend; Appetit- und Gewichtszunahme möglich |
| | Moclobemid | reversibler Monoaminoxidasehemmer mit pharmakokinetischem Interaktionspotenzial |
| | Sertralin, Citalopram und Escitalopram | interaktionsarme und insgesamt gut verträgliche Serotoninwiederaufnahmehemmer; gute Standardpräparate; als NW sexuelle Funktionsstörungen, Hyponatriämien |
| mässig | Venlafaxin | Harnverhalt und Blutdrucksteigerung möglich |
| | Bupropion | einziges auch dopaminerg wirkendes neues Antidepressivum; Interaktionspotenzial beachten |
| | Johanniskraut | zugelassen und wirksam bei leichter bis mittelgradiger depressiver Symptomatik; pflanzliches Mittel; Interaktionspotenzial beachten |
| | Nortriptylin | von den trizyklischen Antidepressiva am ehesten geeignet, weil wenig anticholinerge Nebenwirkungen; kardiotoxisch, wenn überdosiert |
| | Trazodon | sedierend und schlafanstossend; hinsichtlich Risikopotenzial unterschiedlich bewertet |
| hoch | trizyklische Antidepressiva ausser Nortriptylin | anticholinerge, kardiale, orthostatische Nebenwirkungen; kann bei Überdosierung tödlich sein |

Allgemeines: Wegen der möglichen Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeiten sind Substanzen mit anticholinergem Komponente zu vermeiden. Auch sedierende Substanzen mit antihistaminergem Wirkung können kognitive Funktionen verschlechtern. Auf QT-Zeit-Verlängerungen ist zu achten.

Quellen: 1 und 4

stanzen zu lange, zu hoch dosiert oder nicht für die eigentliche Indikation zu verschreiben (z.B. Antipsychotika und Benzodiazepine zur Sedierung, ohne die zugrunde liegende Ursache zu klären oder zu berücksichtigen). Jedoch werden Menschen aufgrund ihres hohen Alters Medikamente auch vorenthalten, die ihre psychiatrische Erkrankung bessern und damit die Lebensqualität markant erhöhen können, zum Beispiel bei Depression oder auch bei Demenz (4).

Die Kästen 1 und 2 geben Informationen zu den wichtigsten Besonderheiten beim Einsatz der beiden psychopharmakologischen Hauptklassen der Antidepressiva und Antipsychotika im Alter.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass eine Vielzahl an Psychopharmaka für den Einsatz bei älteren Populationen nicht ausreichend evidenzbasiert untersucht und zugelassen ist. Werden sie trotzdem verordnet, gelten die besonderen Umstände des «Einsatzes entgegen der Zulassung» (Off-label-Gebrauch, [2]). Bei klinisch sinnvoller Indikation ist ein Off-label-Einsatz häufig angebracht, der Einsatz muss jedoch die hier genannten Auswahlkriterien und Sicherheitskontrollen berücksichtigen. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Dr. Ulrich Hemmeter

Chefarzt, Gerontopsychiatrie, Leiter COEUR

St. Gallische Kantonale Psychiatrische Dienste Sektor Nord

Gerontopsychiatrie

Zürcherstrasse 30

9500 Wil

E-Mail: ulrich.hemmeter@gd-kpdw.sg.ch

Literaturverzeichnis:

1. Benkert O, Hippus H (Hrsg): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 10. Auflage, 2014, Springer Verlag.
2. Georgescu D: «Off-label-use» in der alterspsychiatrischen Demenzbehandlung. *Swiss Archives of Neurology and Psychiatry*, 2015; 166(4): 135–142.
3. Förstl H, Lautenschlager M, Lautenschlager N, Laux G: Psychopharmaka in der Geriatrie und Gerontopsychiatrie. In: Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie, Riederer F, Laux G (Hrsg.) Springer Verlag, Wien-New York, 2010.
4. Hegerl U, Möller HJ: Pharmakotherapie der Altersdepression, *Nervenarzt* 2000, 71: 1–8.
5. Holthoff V: Pharmakotherapie der Altersdepression, *Z Gerontol Geriatr* 2013 Feb; 46(2): 112–9.
6. Müller WE: Sedativa als Beispiel für die Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Alter. In: Förstl ed. *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Grundlagen – Klinik – Therapie.* Stuttgart New York: Thieme, 2003; 220–226.
7. Stephan PI, Etzensberger M, Jaquenod Siro E: Arzneimittelspiegel als pharmakotherapeutisches Werkzeug bei der Behandlung mit Psychopharmaka, *Praxis* 2006; 671–678.
8. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–853.
9. Turnheim K: Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004 Nov–Dec; 39(11–12): 1731–8.
10. Weyerer S: Psychopharmakagebrauch und -missbrauch im Alter. In: Förstl ed. *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Grundlagen – Klinik – Therapie.* Stuttgart New York: Thieme, 2003; 507–515.
11. Wollmer AM, Müller-Spahn F: Psychopharmaka im Alter. *Therapeutische Umschau* 2009; 66: 459–465.