

Wehling
Burkhardt



Arzneitherapie für Ältere

 Springer

Martin Wehling
Heinrich Burkhardt
Arzneitherapie für Ältere

Martin Wehling
Heinrich Burkhardt

Arzneitherapie für Ältere

Unter Mitarbeit von
Lutz Frölich, Stefan Schwarz, Ulrich Wedding

Mit 68 Abbildungen und 57 Tabellen

 Springer

Prof. Dr. med. Martin Wehling

Geschäftsführender Direktor des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie
und Toxikologie

Direktor Klinische Pharmakologie Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Maybachstraße 14

68169 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Burkhardt

Oberarzt der IV. Medizinischen Klinik (Schwerpunkt Geriatrie)

Universitätsklinikum Mannheim

Theodor-Kutzer-Ufer 1–3

68167 Mannheim

ISBN-13 978-3-642-10214-1 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH

ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Hinrich Küster, Heidelberg

Projektmanagement: Barbara Karg, Heidelberg

Lektorat: Christine Bier, Nussloch

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Einbandabbildungen: Abbildung links oben: ©photos.com PLUS /

Abbildung rechts oben: © Václav Mach / fotolia.com

Satz, Reproduktion und digitale Bearbeitung der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN: 12515646

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

Geleitwort

Wir leben in einer rasch alternden Gesellschaft, was sowohl ein Erfolg als auch eine Herausforderung ist, vorab für das Gesundheitswesen. Diese Zunahme an durchschnittlicher Lebenserwartung in oft erfreulich guter Funktionalität und damit Selbstständigkeit verdanken wir nicht zuletzt den enormen Entwicklungen vorhandener Pharmakotherapien. Da Hochaltrigkeit dennoch häufig mit einer Multimorbidität und konsekutiv einer Polypharmazie einhergeht, verlangt dies eine sinnhafte Priorisierung basierend auf dem spezifischen Verständnis für die Pharmakotherapie bei betagten Menschen. Wenngleich sich dies für die Fachkollegin oder den Fachkollegen im niedergelassenen Bereich oder in der Klinik wie eine Binsenwahrheit anhören mag, so fehlt es doch an Hilfen, dies praxisnah im täglichen Umfeld anzubieten und umzusetzen. Dies zu tun, war und ist denn auch das Hauptanliegen der Autoren des hier vorliegenden Buches von der Konzeption bis hin zur Realisierung.

Dies beginnt schon im allgemeinen Teil des Buches, wo sowohl auf die Heterogenität der betagten Menschen als auch auf deren Vulnerabilität (Frailty) eingegangen wird. Hier wird deutlich, dass eine sinnvolle Pharmakotherapie beim Betagten eben nicht alleinig organzentriert erfolgen kann und darf, sondern im Sinne einer holistischen Betrachtungsweise nicht primär defizitorientiert, sondern ressourcenorientiert operieren muss.

Ganz in diesem konzeptuellen Duktus werden im zweiten Teil des Buches relevante und häufige Krankheiten praxisnah besprochen. Hier zeigen sich auch deutlich Schnittmengen zu anderen Fachgebieten wie der Neurologie oder der (Geronto)psychiatrie. Paradigmatisch kann hier die Demenz angefügt werden, die ja nur in ganz seltenen Fällen als Monopathologie auftritt und als typische Alterskrankheit eben geriatrisches Fachwissen auch in der Pharmakotherapie in Anspruch nehmen sollte. Ein weiteres Beispiel wären die Tumorerkrankungen. Praktisch alle Tumorerkrankungen zeigen eine klare Zunahme im Alter, und treten dann eben bei Personen auf, die weitere therapierelevante Erkrankungen haben.

Im dritten Teil des Buches werden die relevanten geriatrischen Syndrome besprochen, bei denen die Pharmakotherapie einen wichtigen Teil im therapeutischen Zugang innerhalb des multidisziplinären geriatrischen Teams darstellt.

Im letzten Teil des Buches, quasi als Schlussbouquet, werden die echten Knacknüsse der mit der Polypharmazie einhergehenden Herausforderungen – wie die Compliance – besprochen.

Insgesamt handelt es sich um ein Werk, das den Praxisalltag im Fokus hat und so ganz klar als tägliche Hilfe gedacht ist für all Jene, die betagte Menschen betreuen. Dass diese gewinnende Aufgabe rasch noch weiter an Quantität zunehmen wird, ist gewiss. Insofern bin ich überzeugt, dass dieses Buch eine breite und dankbare Leserschaft finden wird.

Cornel C. Sieber, Erlangen-Nürnberg
Im Januar 2010

Vorwort,

»Gebrauchsanweisung« und Grenzen

Die Arzneimitteltherapie ist die wichtigste therapeutische Maßnahme, die ein Arzt vornimmt. Selbst Chirurgen verordnen mehr Medikamente als Operationsentscheidungen zu treffen. Naturgemäß steigt bei der Zahl der Diagnosen bei älteren Patienten auch die Anzahl der verordneten Medikamente: Männer über 80 Jahre haben im Schnitt 3,24, Frauen über 80 Jahre 3,57 Diagnosen. Wenn man damit rechnet, dass eine Leitlinie etwa 3 Arzneimittel pro Erkrankung empfiehlt, ist leicht zu verstehen, warum ältere Patienten zum Teil 10 und mehr Arzneimittel einnehmen. In einer amerikanischen Studie nehmen Patienten (älter als 65 Jahre) in etwa der Hälfte der Fälle 5 und mehr Arzneimittel und in 10% der Fälle sogar mehr als 10 Arzneimittel ein.

Dass diese Polypharmazie große Probleme mit sich bringt, zeigt die einschlägige Literatur, die für die USA immerhin mit etwa 100.000 Arzneimitteltoten pro Jahr rechnet. Auch wenn die möglichen Arzneimittel/Arzneimittelinteraktionen mit der Zahl der Arzneimittel stark ansteigen, ist dies doch nicht einmal das Hauptproblem, das zu derartigen Nebenwirkungsraten führt. Auch von den Kosten ist hier nicht zu sprechen, die natürlich angesichts der demografischen Revolution auch eine große Bedrohung für die Krankenkassen darstellen. Die Behandlungsqualität der Patienten ist einfach schlecht, da die meisten dieser Therapien gar nicht für ältere Patienten untersucht sind und sich auch die Leitlinien nur cursorisch mit vagen Extrapolationen ins hohe Alter befassen, wenn überhaupt. Es besteht also ein Evidenzmangel als Ursache für eine regelhaft suboptimale Therapie, da praktisch keine einzige Studie die Wirksamkeit eines zusätzlichen Medikaments an Platz 8 oder 10 der Medikamentenliste testet. In den klinischen Studien werden die Patienten so ausgewählt, dass die Hintergrundmedikationen möglichst überschaubar bleiben und allenfalls der Listenplatz 4 oder 5 überprüft wird. Die Polypharmazie ist daher ein weitgehend nicht auf Evidenzen sondern Extrapolationen und Konstruktionen beruhender Prozess, der – wie die obigen Zahlen zeigen – nicht selten zu einem tödlichen Cocktail führt. Hieraus folgt natürlich, dass neben systematischen Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit und -effizienz im Alter die Frage dringend angegangen werden sollte, wie eine rationale und erfolgreiche Reduktionsstrategie in weiten Bereichen der nicht-evidenzbasierten Gerontopharmakologie durchgeführt werden soll.

Dieses Buch hat in diesem Kontext zwei Ziele: das vorhandene Wissen zur Arzneimitteltherapie älterer Patienten darzustellen und Entscheidungshilfen für eine rationalen Arzneimittelanwendung zu liefern. Hierzu wird die in Abschn. 1.4 vorgestellte Klassifizierung der Alterstauglichkeit von Arzneimitteln, die sowohl die negativen als auch die positiven Aspekte der Anwendung eines Arzneimittels am älteren Patienten berücksichtigt, erstmals breiter angewandt. Hierzu ist zu ergänzen, dass aufgrund großer Datenlücken und des Fehlens einer breiten Diskussion diese Kategorisierungen nur als Diskussionsvorschläge zu werten sind und neben der Datenlage in vielen Fällen notgedrungen »nur« die Autorenmeinungen darstellen.

Hierbei müssen wir uns auf die Darstellung chronischer Therapien beschränken, für die es altersspezifische Daten – wenn überhaupt – eher als für akute Interventionen z. B. auf der Intensivstation gibt und die für die praktische Anwendung im ambulanten Bereich wesentlich wichtiger sind. So wird der außerordentlich häufige Schlaganfall praktisch nur bezüglich seiner Risikofaktoren behandelt, nicht aber seine spezifische Akuttherapie, die in der Regel auch Spezialisten vorbehalten ist. Dies ist als Ausnahme nur beim Herzinfarkt etwas anders, da hier die Primärtherapie häufig auch von Praktikern durchgeführt werden muss.

In Bereichen, in denen kaum Besonderheiten der Pharmakotherapie älterer Patienten im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen bekannt oder zu erwarten sind, wird auf das diesbezügliche Standardwissen verwiesen. So verwundert es vielleicht zunächst, dass **wichtige** Kapitel wie zu Magen-Darm-Arzneimitteln oder Antibiotika **fehlen**. Das vorliegende Buch soll ein Konzentrat des bestehenden Wissens zur Alterstherapie mit Arzneimitteln darstellen, das nicht durch die Wiederholung der Darstellungen in nicht altersfokussierten Lehrbüchern verdünnt werden soll. Idealerweise stellt es daher eine Ergänzung allgemeiner Lehrbücher dar. Auch werden Arzneimittelkenndaten, die der Roten Liste® oder ähnlichen Datensammlungen zu entnehmen sind, aus Platzgründen nicht wiederholt, wenn sie nicht für den altersbezogenen Sachverhalt wichtig sind. So ist es nicht verwunderlich, dass viele Kapitel dünner sind, als es der Bedeutung der behandelten Krankheit und ihrer Arzneimitteltherapie angemessen wäre. Hieraus spricht aber ein rationaler und ehrlicher Umgang mit den großen Datenlücken, die in diesen Bereichen vorhanden sind. Die »zu dünnen« oder gar fehlenden Kapitelchen dieses Buches seien daher auch als Aufruf zur wissenschaftlichen Orientierung und Anstrengung zu verstehen, diese Lücken durch entsprechende Studien zu schließen.

Uns ist es ein großes Anliegen, auf die Syndrome ausführlich einzugehen, die älteren Patienten im Umgang mit Arzneimitteln besondere Probleme bereiten können, wie die Sturzneigung, die Demenz oder die sog. Gebrechlichkeit. Hierbei sind Arzneimittel sowohl als Ursache als auch als Therapiemöglichkeit anzusprechen. Außerdem versuchen wir, die generischen Aspekte der Arzneimitteltherapie im Alter wie z. B. der veränderten Pharmakokinetik oder der Complianceprobleme zu beleuchten, die dann auch in den fehlenden, speziellen Krankheitskapiteln von besonderer, aber nicht gesondert ausgeführter Bedeutung sind. Es muss so nicht immerzu erwähnt werden, dass z. B. die Nierenfunktion für die Ausscheidung auch der renal eliminierten Arzneimittel von größter Bedeutung ist, die nicht gesondert im 2. Kapitel behandelt werden.

Die Autoren hoffen, mit diesem Buch einen Beitrag zum wichtigsten Kapitel der Arzneimitteltherapie der Zukunft, nämlich der Arzneimitteltherapie älterer Menschen, zu leisten.

Martin Wehling und Heinrich Burkhardt, Mannheim
Im Februar 2010

2.1.1 Potenzielle Interessenkonflikte

Martin Wehling war von 2004 bis 2006 zur Firma Astra-Zeneca beurlaubt und ist jetzt seit 01.01.2007 wieder Professor für Klinische Pharmakologie an der Universität Heidelberg in Mannheim. Vor und nach dieser Zeit war und ist er für Sanofi-Aventis, Novartis, Takeda, Roche, Pfizer, Bristol-Myers, Lilly und Nordisk als Gutachter, Berater und Referent tätig.

Heinrich Burkhardt erklärt keine Interessenskonflikte in diesem Zusammenhang.

Die Autoren



Martin Wehling ist Lehrstuhlinhaber für Klinische Pharmakologie der Universität Heidelberg in Mannheim. Als Internist und Kardiologie war er lange klinisch-praktisch tätig, hat aber auch Erfahrungen in der pharmazeutischen Industrie durch ein 3-jähriges Forschungsabbatical bei AstraZeneca sammeln können. Im Jahr 2000 hat er in Mannheim zusammen mit R. Gladisch das Zentrum für Gerontopharmakologie gegründet, das die Alterspharmakologie wissenschaftlich und klinisch (z.B. auch im Rahmen der ersten gerontopharmakologischen Ambulanz in Deutschland) fördert.



Heinrich Burkhardt ist Oberarzt an der 4. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Geriatrie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg. Als Internist ist er seit 12 Jahren klinisch-praktisch tätig. Zusammen mit R. Gladisch hat er die Geriatrie Klinik, das Geriatrie Zentrum Mannheim aufgebaut, die jetzt in die 4. Medizinische Klinik integriert ist. Seine geriatrischen Forschungen betreffen unter anderem Schätzformeln zur Nierenfunktion, Assessmentverfahren und die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Alter sowie klinische Studien in diesem Zusammenhang.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Aspekte	1	2.13	Therapieentscheidungen und medikamentöse Therapie von Tumorerkrankungen bei alten Patienten . . .	197
1.1	Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten	2		<i>Ulrich Wedding</i>	
	<i>Heinrich Burkhardt</i>				
1.2	Epidemiologische Aspekte	8	3	Pharmakotherapie und geriatrische Syndrome	219
	<i>Heinrich Burkhardt</i>			<i>Heinrich Burkhardt</i>	
1.3	Altersassoziierte allgemeine pharma- kologische Aspekte	16	3.1	Sturzneigung und Pharmakotherapie . . .	220
	<i>Martin Wehling</i>		3.2	Pharmakotherapie und kognitive Defizite	225
1.4	Kritische Extrapolation von Leitlinien und Studienergebnissen: Risiko-Nutzen- Relation bei verkürzter Lebenserwartung und die neue Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit	30	3.3	Pharmakotherapie und Inkontinenz	232
	<i>Martin Wehling</i>		3.4	Immobilität und Pharmakotherapie	239
			3.5	Pharmakotherapie und das Frailty- Syndrom	247
2	Spezielle Aspekte bezogen auf Organsysteme nach geriatrisch klinischer Bedeutung	39	4	Weitere Problemfelder der Geronto- pharmakotherapie und pragmatische Empfehlungen	255
2.1	Arterielle Hypertonie	42		<i>Heinrich Burkhardt</i>	
	<i>Martin Wehling</i>		4.1	Adherence bei älteren Patienten	256
2.2	Herzinsuffizienz	55	4.2	Polypharmazie	262
	<i>Martin Wehling</i>				
2.3	Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall	67	Sachverzeichnis	277	
	<i>Martin Wehling</i>				
2.4	Vorhofflimmern	85			
	<i>Martin Wehling</i>				
2.5	Obstruktive Lungenerkrankungen	99			
	<i>Martin Wehling</i>				
2.6	Osteoporose	106			
	<i>Martin Wehling</i>				
2.7	Diabetes mellitus	112			
	<i>Heinrich Burkhardt</i>				
2.8	Demenz	127			
	<i>Stefan Schwarz, Lutz Frölich</i>				
2.9	M. Parkinson	146			
	<i>Heinrich Burkhardt</i>				
2.10	Depression	156			
	<i>Stefan Schwarz, Lutz Frölich</i>				
2.11	Schlafstörungen	170			
	<i>Stefan Schwarz, Lutz Frölich</i>				
2.12	Therapie des chronischen Schmerzes . . .	182			
	<i>Heinrich Burkhardt</i>				

Autorenverzeichnis

Burkhardt, Heinrich, Priv.-Doz. Dr. med.

Oberarzt der IV. Medizinischen Klinik
(Schwerpunkt Geriatrie)
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Frölich, Lutz, Prof. Dr. med.

Leiter der Abteilung für Gerontopsychiatrie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5
60159 Mannheim

Schwarz, Stefan, Prof. Dr. med.

Leiter Gedächtnisambulanz
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5
60159 Mannheim

Wedding, Ulrich, Priv.-Doz. Dr. med.

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Palliativmedizin
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Wehling, Martin, Prof. Dr. med.

Geschäftsführender Direktor des Instituts
für experimentelle und klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Direktor Klinische Pharmakologie Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Maybachstraße 14
68169 Mannheim

1 Allgemeine Aspekte

1.1 Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten – 2

Heinrich Burkhardt

- 1.1.1 Pharmakotherapie zwischen Individualisierung und Standardisierung – 2
- 1.1.2 Aspekte einer differenziellen Pharmakotherapie bei älteren Patienten – 2
- 1.1.3 Geriatrische Syndrome – 6
- 1.1.4 Bewertung verschiedener Merkmale der Heterogenität und Vulnerabilität – 7
 - Literatur – 8

1.2 Epidemiologische Aspekte – 8

Heinrich Burkhardt

- 1.2.1 Zur Definition des älteren Menschen – 8
- 1.2.2 Methodologische Aspekte – 8
- 1.2.3 Allgemeine Aspekte – 9
- 1.2.4 Funktionalität und Multimorbidität – 11
- 1.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – 13
 - Literatur – 15
 - Studien-Akronyme – 16

1.3 Altersassoziierte allgemeine pharmakologische Aspekte – 16

Martin Wehling

- 1.3.1 Pharmakokinetik – 16
- 1.3.2 Pharmakodynamik – 25
- 1.3.3 Therapiemanagement – 29
 - Literatur – 30
 - Studien-Akronyme – 30

1.4 Kritische Extrapolation von Leitlinien und Studienergebnissen: Risiko-Nutzen-Relation bei verkürzter Lebenserwartung und die neue Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit – 30

Martin Wehling

- 1.4.1 Extrapolation von Daten auf ältere Patienten unter Berücksichtigung der Lebenserwartung – 31
- 1.4.2 Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit – 34
 - Literatur – 37
 - Studien-Akronyme – 38

1.1 Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten

Heinrich Burkhardt

1.1.1 Pharmakotherapie zwischen Individualisierung und Standardisierung

Moderne Pharmakotherapie muss im Spannungsfeld zwischen Standardisierung einerseits und Individualisierung andererseits bestehen, will sie den Ansprüchen an eine möglichst optimale Behandlung des einzelnen Patienten genügen. Standardisierung ist erforderlich, um Therapiesicherheit zu gewährleisten und dem behandelnden Arzt verlässliche Anhaltspunkte über den zu erwartenden Nutzen der Therapie zur Verfügung zu stellen. Individualisierung ist aber ebenso essenziell, denn jedes Initiieren einer Pharmakotherapie ist in gewissem Sinne auch ein Einzelexperiment mit nicht vollständigem Ausgang, können doch nie alle individuellen Faktoren a priori berücksichtigt und kalkuliert werden. Die Kenntnisse über Nutzen und Risiko einer Pharmakotherapie stammen in heutiger Zeit nach den Prämissen der evidenzbasierten Medizin aus möglichst gut kontrollierten Studien. Standard ist derzeit die randomisierte placebo-kontrollierte Studie (RCT). Hieraus lassen sich exemplarisch Daten gewinnen, die nach bestem Wissen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben. Allerdings sind solche Daten zwangsläufig auch immer in ausgewählten Kollektiven erhoben (zumeist aufgrund methodischer Probleme nicht vermeidbar), sodass nicht in jedem Fall von einer allgemeinen Repräsentanz der gesamten Patientengruppe oder gar der gesamten Bevölkerung ausgegangen werden kann. Problematisch ist insbesondere, wenn wichtige Patientengruppen systematisch unterrepräsentiert sind. Dies trifft in sehr vielen Fällen auch für die Gruppe der älteren Menschen zu (Bugeja et al. 1997; Lee et al. 2001). Pharmakotherapie kann nicht eine reine »Kochbuchmedizin« sein (Sackett et al. 1998), die unkritisch an individuellen Gegebenheiten und Bedürfnissen vorbei eine letztlich nicht angemessene schematische Durchdringung durchsetzt. Moderne Pharmakotherapie muss

daher eine rational differenzielle Therapie sein und immer neben den erarbeiteten im Modellfall anzustrebenden Standards auch die Argumente mit bedenken und entwickeln, die im Einzelfall ein rational begründetes Abweichen erlauben.

➤ **Eine differenzielle Pharmakotherapie für und innerhalb der Gruppe der älteren Patienten muss sich dem Anspruch stellen, nachvollziehbare und möglichst gut operationalisierbare Kriterien zu finden, die einen solchen differenziellen Einsatz der Pharmakotherapie auf eine rationale Basis stellen.**

Dazu genügt als Stratifizierungsmerkmal sicher das kalendarische Alter allein nicht. Vielmehr sollte nach klinischen Parametern gesucht werden, die

- zum einen genügend gut operationalisierbar sind und
- zum anderen tatsächlich definierte Subgruppen identifizieren, für welche aus theoretischen Erwägungen aber auch nach klinischer Erfahrung von der Gesamtheit abweichende Bedingungen geltend gemacht werden können.

Dadurch ist auch ein inhaltlich nachvollziehbarer Einfluss auf therapeutische Entscheidungen nachweisbar. Hier stellt sich die Frage: Soll die gesamte Gruppe der älteren Patienten als besondere aufgefasst werden, für die abweichende Bedingungen geltend gemacht werden können oder gilt dies nur für spezielle Subgruppen oder trifft sogar in gewisser Hinsicht beides gleichzeitig zu? Um dies aus theoretischem Blickwinkel besser darstellen zu können, muss zunächst erklärt werden,

- inwiefern es diesbzgl. relevante Heterogenität bei älteren Patienten gibt,
- wie sie sich beschreiben lässt und
- welche klinische Relevanz sich daraus ableiten lässt.

1.1.2 Aspekte einer differenziellen Pharmakotherapie bei älteren Patienten

Die Gruppe der älteren Menschen und Patienten ist in der Tat insgesamt bzgl. allgemeiner wie klinisch relevanter Aspekte ausgesprochen heterogen und in

vielelei Hinsicht heterogener als andere durch das Lebensalter definierte Gruppen. Dies ergibt sich aus der bereits großen abgelaufenen Lebensspanne mit Akkumulation unterschiedlichster Ressourcen wie aber auch Beeinträchtigungen. Im Fokus stehen zunächst die verbleibenden Ressourcen, wobei der Begriff Ressourcen hier nicht nur für physiologische Ressourcen steht, sondern genauso psychologische und soziale Aspekte umfasst. Gleichzeitig kann die Heterogenität gut durch die angesammelte Last an chronischen Gesundheitsstörungen und Erkrankungen beschrieben werden und beides beeinflusst sich schließlich wechselseitig. Letztlich wird dieses durch zwei wichtige Attribute, Multimorbidität und Funktionalität, beschrieben, die sich als die tiefendsten Merkmale dieses dynamischen Prozesses erwiesen haben. Beide weisen aber auch nach wie vor wichtige Schwächen auf, dieses komplexe Gefüge adäquat abzubilden. Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein solcher dynamischer Vorgang immer auch die Möglichkeit der Besserung oder Erholung bzw. Kompensation bietet (Bengtson u. Schaie 1999).

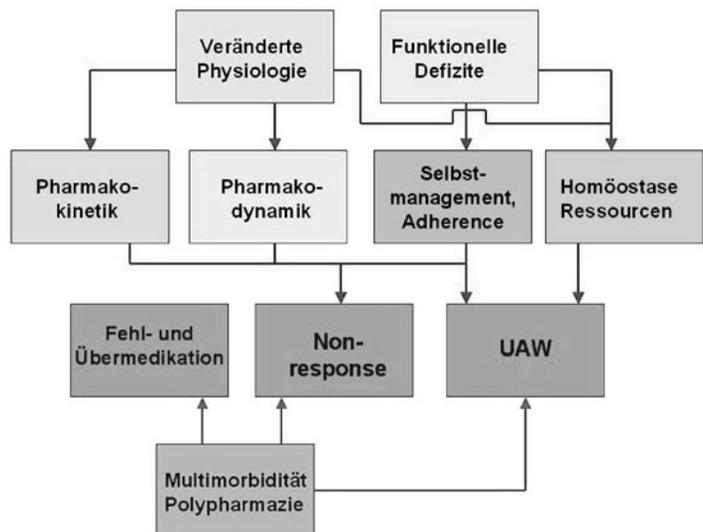
Im Wesentlichen lassen sich nun unter dieser allgemeinen Feststellung und Vorgabe zwei unterschiedliche Ansätze darstellen, ein primär pharmakologischer und ein primär klinischer, die versuchen, Argumente einer differenziellen Pharmakotherapie zu beschreiben und zu entwickeln:

- altersklassenspezifische Einflüsse auf pharmakologische Aspekte wie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik,
- veränderte Risiko-Nutzen-Relation in dieser Patientengruppe durch
 - spezielle Risiken und Barrieren und
 - abweichendes Profil des zu erwartenden Nutzens.

Die unter ► Abschn. 1.1.1 erwähnten altersassoziierten Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind, falls relevant, für einzelne Substanzen im Detail in den nach diagnostischen Entitäten gegliederten Kapiteln und allgemein in ► Abschn. 1.3 besprochen. Hierbei handelt es sich um altersassoziierte Phänomene, die im Mittel gut beschreibbar sind, aber im Einzelfall, sofern immer möglich, auf ihr Zutreffen beim individuellen Patienten überprüft werden müssen. Sie führen dazu, dass gegebenenfalls sowohl Nutzen als auch Risiko der Pharmakotherapie neu beurteilt werden müssen. Sie sind wichtige Argumente, bestimmte Medikamente als für diese Gruppe ungeeignet zu klassifizieren.

Die unter ► Abschn. 1.2 subsummierten Aspekte gehen von klinischen Merkmalen aus, die Barrieren bzw. eine veränderte Risiko-Nutzen-Relation erwarten lassen, sprich eine erhöhte Vulnerabilität des individuellen Patienten. Die ■ Abb. 1.1 vermittelt

■ **Abb. 1.1. Bezüge zwischen unterschiedlichen Aspekten der Pharmakotherapie.** UAW Auftreten spezieller unerwünschter Wirkungen



einen Überblick über die wechselseitigen Bezüge in diesem Zusammenhang.

Allerdings gibt es auch zwischen diesen beiden Aspekten gegenseitige Bezüge, z. B. im Einwirken auf die zu erwartenden Frequenzen des Auftretens spezieller unerwünschter Wirkungen (UAW-) und spezieller UAW, die bei älteren Patienten häufiger zum Problem werden (z. B. Stürze). Hier kann das Eintreten eines solchen Ereignisses sowohl durch die verminderten Ressourcen des Patienten, als auch von einer veränderten Pharmakokinetik bzw. -dynamik bedingt sein.

Es gibt bei jedem Patienten individuelle Faktoren, die eine Verschiebung der Nutzen-Risiko-Konstellation bewirken können (z. B. erschwerte Zugang zur Medikation oder abweichende Gesundheitsüberzeugungen, welche die Adherence beeinträchtigen). Daneben können aber auch gruppenspezifische Faktoren beschrieben werden, die für definierte Patientengruppen – z. B. für diejenigen mit erhöhter Vulnerabilität – kennzeichnend sind. Dies sind für die Gruppe der älteren Patienten, die einer Pharmakotherapie bedürfen, folgende Aspekte:

- das Auftreten spezieller unerwünschter Wirkungen (UAW) (erhöhtes Risiko);
- Multimorbidität und daraus resultierende Polypharmazie (erhöhtes Risiko);
- altersassoziierte Veränderungen des Organismus (»frailty«) (verminderte Ressourcen);
- funktionelle Defizite (Barrieren eines erfolgreichen Selbstmanagements);
- reduzierte verbleibende Lebenserwartung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die zwei klinisch bedeutsamsten UAW, welche bei älteren Patienten mit einer typischen Häufung auftreten, sind Stürze und delirante Syndrome. Insgesamt neigen ältere Patienten eher zum Auftreten von UAW und ältere Patienten gelten bei vielen Autoren als ausgesprochen Risikogruppe für das Eintreten eines solchen Ereignisses (Calis u. Young 2001). Eine Darstellung der hier verfügbaren Daten und kritische Wertung derselben findet sich in den

► Abschn. 3.1 und 3.2. Neben den in ► Abschn. 1.4 besprochenen Argumenten sind sie ebenfalls wichtige Aspekte, bestimmte Medikamente insgesamt als eher ungeeignet für den Einsatz bei älteren Menschen zu betrachten.

Multimorbidität

Multimorbidität stellt ebenfalls ein typisches Charakteristikum vieler älterer Patienten dar und ist ein viel verwendetes Kennzeichen einer zu erwartenden erhöhten Vulnerabilität. Allerdings bildet Multimorbidität nicht direkt wichtige altersassoziierte Veränderungen des Organismus und die daraus resultierenden funktionellen Defizite ab. Multimorbidität kann aber gut eine zu erwartende Polypharmazie bedingen, welche ein gravierendes pharmakotherapeutisches Problem darstellt. Von Polypharmazie wird gesprochen, wenn gleichzeitig mehrere Wirkstoffe verordnet werden. Es existiert kein anerkannter Grenzwert, ab wann eine solche Polypharmazie bedenklich wird.

- **Meist wird eine Verordnung von 5 und mehr Wirkstoffen gleichzeitig für problematisch angesehen (McElnay u. McCallion 1998).**

Hier entstehen unübersehbare Interaktionen und die Wahrscheinlichkeit einer schwer erkennbaren, auf Interaktionen beruhenden UAW wächst stark an. Dadurch kann es zu einer »prescribing cascade« kommen (Rochon u. Gurwitz 1997), das heißt es werden weitere Medikamente eingesetzt, um die UAW zu dämpfen, statt die Auslöser abzusetzen oder auszutauschen. In ► Abschn. 4.2 wird diese Problematik im Detail besprochen.

»Frailty«

Um klinisch relevante altersspezifische Veränderungen klarer abbilden zu können, wird seit einiger Zeit das sog. Frailty-Syndrom propagiert [»frailty«, engl. für Gebrechlichkeit, Fried et al. (2001)]. Dieses erlaubt neben der klareren phänotypischen Zuordnung (klinischer Aspekt der Vulnerabilität) zusätzlich die Integration wichtiger funktioneller Aspekte und zeigt zudem wichtige pathophysiologische Bezüge auf. Es weist daher eine solide theoretische und klinische Basis aus. Zudem steht es phänotypisch dem klinischen Aspekt der Vulnerabilität am nächsten durch die Hauptmerkmale:

- reduzierte Muskelmasse (Sarkopenie),
- neurologische oder kognitive Defizite und
- Veränderungen im Energiestoffwechsel – Malnutrition.

Das Frailty-Syndrom wird detaillierter in ► Abschn. 3.5 besprochen. Es ist jedoch auf jeden Fall in den letzten Jahren zu einem, wenn nicht sogar zum wichtigsten Kriterium einer differenzierteren Betrachtung der älteren Menschen geworden.

Funktionalität und das ADL/IADL-Konzept

Funktionalität ist aus geriatrischer Sicht das wesentliche Moment, um die heterogene Gruppe der älteren Menschen stratifizieren zu können, da hierdurch gut Barrieren beschrieben bzw. Behinderung aufgezeigt werden können. Das Erfassen von Funktionalität kann über das ADL/IADL-Konzept erfolgen (■ Tab. 1.1).

Gemeint ist die Beschreibung basaler und erweiterter Aktivitäten des täglichen Lebens mithilfe geeigneter Messinstrumente, die schließlich Summenwerte (Scores) bilden (Nikolaus 1999). Hier ist zu bedenken, dass Scores oft nicht spezielle und umschriebene funktionelle Einschränkungen abzubil-

den vermögen, sondern eher einen integrierenden Gesamteindruck von der Summenlast der funktionellen Defizite ergeben. Allgemein zählt man z. B. zu den erweiterten Aktivitäten des täglichen Lebens auch den korrekten Umgang mit Medikamenten. Eine Einschränkung hierbei ist aber durch den Score nicht eindeutig zu identifizieren. Es besteht also ein gewisser Widerstreit, ob man sich eher nach einem Globalmaß der funktionellen Einschränkung richtet, um eventuell auch dadurch – ähnlich wie mit dem Frailty-Konzept – vulnerable Personen identifizieren zu können, oder gezielt einzelne Items abfragt, die besser in der Lage sind, spezielle Barrieren aufzuzeigen. Dies bildet dann weniger Vulnerabilität allgemein ab, sondern zeigt zu erwartende Probleme mit dem Selbstmanagement auf. Spezielle Barrieren, die für die Pharmakotherapie relevant sind, lassen sich aus folgenden funktionellen Problemen ableiten:

- reduzierter Visus,
- reduzierte manuelle Geschicklichkeit und
- reduzierte kognitive Fähigkeiten.

Hier konnte ein guter Zusammenhang zwischen zu erwartenden Problemen im Selbstmanagement der Pharmakotherapie aufgezeigt werden (Nikolaus et al. 1996). Eine gute und einfach durchzuführende Methode, alle drei Problemfelder simultan zu testen, ist der »Timed-Test of Money-Counting« (Nikolaus et al. 1995).

Reduzierte verbleibende Lebenserwartung

Ein weiteres Merkmal, welches zur Stratifizierung einer differenziellen Pharmakotherapie eingesetzt werden sollte, ist natürlich die verbleibende Lebenserwartung. Dies betrifft insbesondere Strategien, die auf eine weitere Prävention abzielen. Diese müssen sich der kritischen Frage stellen, ob nicht der realistisch zu erreichende Horizont eines präventiv beeinflussbaren Ereignisses bereits jenseits der verbleibenden Lebenserwartung liegt. Solche Überlegungen ergeben sich naturgemäß bei

- schweren, fortgeschrittenen Grunderkrankungen,
- palliativen Behandlungskonzepten unter Verlagerung des Therapieschwerpunktes auf aktuelle Symptomkontrolle und u. U. auch
- besonders hochaltrigen Personen.

■ Tab. 1.1. Das ADL/IADL-Konzept

ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens)	IADL (erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens)
Essen	Telefonieren
Waschen	Einkaufen
Baden/Duschen	Kochen
Ankleiden	Haushaltsarbeiten
Benutzen der Toilette	Wäsche waschen
Stuhlkontinenz	Transportmittel benutzen (Auto, Straßenbahn etc.)
Urinkontinenz	Umgang mit Medikamenten
Transfer Bett/Stuhl	Geldgeschäfte erledigen
Gehen	
Treppe steigen	