



Martin Wehling · Heinrich Burkhardt
Hrsg.

Arzneitherapie für Ältere

 Springer

Arzneitherapie für Ältere

Martin Wehling
Heinrich Burkhardt
Hrsg.

Arzneitherapie für Ältere

5. Auflage

Mit einem Geleitwort von Cornel Sieber

 Springer

Hrsg.

Prof. Dr. Martin Wehling

Direktor Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Mannheim, Deutschland

PD Dr. Heinrich Burkhardt

Chefarzt IV. Medizinische Klinik -Geriatric
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Mannheim, Deutschland

ISBN 978-3-662-58904-5

ISBN 978-3-662-58905-2 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-58905-2>

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

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2010, 2011, 2013, 2016, 2019

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © wernerimages, stock.adobe.com, ID: 127239640

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Geleitwort

Wir leben in einer rasch alternden Gesellschaft, was sowohl einen Erfolg, aber auch eine große Herausforderung ist, speziell auch 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. Es wird davon ausgegangen, dass die weitere Zunahme der Lebenserwartung zu etwa einem Viertel alleinig auf medikamentösen Innovationen beruht. Da Hochaltrigkeit meist 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 sind doch Hilfen, dies praxisnah im täglichen Umfeld anzubieten und umzusetzen, viel zu gering. Dem entgegenzutreten, war von der 1. Auflage an das Hauptanliegen der Autoren des hier vorliegenden Buches, auch in der nun überarbeiteten 5. Auflage.

Dies beginnt schon im allgemeinen Teil des Buches, wo sowohl auf die Heterogenität betagter Menschen – es gibt nicht DEN alten 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.

Dabei ist Erhalt oder Wiederherstellung einer suffizienten Funktionalität und damit Selbstständigkeit meist die Hauptzielgröße, und eben nicht das 5-Jahresüberleben, wie dies in vielen klinischen Studien ein zentraler Endpunkt ist. 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 Tumorkrankheiten.

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 „Dessert“, werden die echten Knacknüsse der mit der Polypharmazie einhergehenden Herausforderungen – wie die Compliance und Adhärenz – besprochen.

Insgesamt handelt es sich um ein Werk, das als praxisnahe tägliche Hilfe für all Jene gedacht ist, die betagte Menschen betreuen, und wer tut dies nicht schon und sicher in Zukunft noch mehr. Hilfreich sind hier Empfehlungslisten, die nicht zu Therapienihi-

lismus neigen, sondern bei erhöhter Gefahr einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) auch Alternativen aufzeigen, die dem betreuenden Arzt Hilfestellung bieten. Gerade die FORTA-Liste ist hier hervorzuheben, die aktuell zu einer neuen Version überarbeitet wurde und im Buch Erwähnung findet.

Zusammenfassend bin ich überzeugt, dass dieses Buch all jenen eine wichtige Hilfestellung beschert, die (hoch)betagte Menschen betreuen. Die nun vorliegende 5. Auflage des Buches zeigt, wie groß das Interesse an diesem Thema ist und natürlich auch wie erfolgreich das Werk aktuell, kompetent und auf die praktische Arbeit orientiert geschrieben und editiert ist. So bin ich mir sicher, dass auch diese 5. Auflage wieder das Interesse vieler Kolleginnen und Kollegen finden wird.

Cornel Sieber

Erlangen-Nürnberg

Februar 2019

Vorwort zur 5. Auflage

Die Arzneimitteltherapie macht weiter große Fortschritte, wenn auch nicht in allen Krankheitsbereichen gleichermaßen; neben teilweise spärlich gewordenen Innovationen gibt es gerade im Bereich der Alterstherapie aber auch andere Bewertungen vorhandener Erkenntnisse. Es ist daher nötig, dass ein arzneimitteltherapeutisches Buch häufig revidiert wird. Wir sind daher froh, dass alle Autoren und der Verlag diesem Umstand Rechnung tragen und schon 3 Jahre nach der letzten Auflage eine vollständig überarbeitete und aktualisierte 5. Auflage veröffentlicht wird – ein für ein medizinisches Lehrbuch heute schon fast bemerkenswerter Vorgang! Wiederum danken wir den aufmerksamen Lesern, die durch ihre hochgeschätzten Beiträge zur Verbesserung des Buches beigetragen haben. Die Grundkonzeption – möglichst knapp und prägnant die Unterschiede zur „normalen“ Erwachsenenpharmakologie für den älteren Patienten darzustellen – hat sich nicht geändert. So soll bei fast unverändertem Umfang von nur etwa 300 Seiten auch die 5. Auflage praxisnah dabei helfen, die anspruchsvolle Arzneitherapie älterer Patienten im klinischen Alltag zu meistern. In dieser Auflage konnte das gerade fertiggestellte Ergebnis des 3. Delphi-Prozesses zur Erstellung der FORTA-Liste von 2018 am Ende der krankheitsbezogenen Kapitel eingebracht werden (► <https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt>).

Martin Wehling und Heinrich Burkhardt
Mannheim, Dezember 2018

Vorwort zur 1. Auflage, „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 Arzneimittel-toten 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 alterspezifische 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.

■ **Potenzielle Interessenkonflikte**

Martin Wehling war von 2004 bis 2006 zur Firma AstraZeneca 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 ASPEN, Bristol Myers,

Bayer, Berlin-Chemie, LEO, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Polyphor, Helsinn, Allegra, Santhera, Allergan, Novo-Nordisk, Lilly, AstraZeneca, Roche, Sanofi-Aventis, Shire und Daichii-Sankyo als Gutachter, Berater und Referent tätig.

Heinrich Burkhardt erklärt keine Interessenskonflikte in diesem Zusammenhang.

Martin Wehling und Heinrich Burkhardt

Mannheim, Februar 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Aspekte	1
	<i>Martin Wehling und Heinrich Burkhardt</i>	
1.1	Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten	2
1.2	Epidemiologische Aspekte	9
1.3	Altersassoziierte allgemeine pharmakologische Aspekte	17
1.4	Kritische Extrapolation von Leitlinien und Studienergebnissen: Risiko-Nutzen-Relation bei verkürzter Lebenserwartung und die Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit FORTA	34
2	Spezielle Aspekte bezogen auf Organsysteme nach geriatrisch-klinischer Bedeutung	45
	<i>Martin Wehling, Heinrich Burkhardt, Stefan Schwarz, Lutz Frölich und Ulrich Wedding</i>	
2.1	Arterielle Hypertonie	49
2.2	Herzinsuffizienz	64
2.3	Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall	78
2.4	Vorhofflimmern	102
2.5	Obstruktive Lungenerkrankungen	120
2.6	Osteoporose	129
2.7	Diabetes mellitus	137
2.8	Demenz	155
2.9	M. Parkinson	178
2.10	Depression	189
2.11	Schlafstörungen	208
2.12	Suchterkrankungen	222
2.13	Therapie des chronischen Schmerzes	226
2.14	Therapieentscheidungen und medikamentöse Therapie von Tumorerkrankungen bei alten Patienten	245
2.15	Grundsätzliches zur Antibiotikatherapie im Alter	278
3	Pharmakotherapie und geriatrische Syndrome	281
	<i>Heinrich Burkhardt</i>	
3.1	Sturzneigung und Pharmakotherapie	283
3.2	Pharmakotherapie und kognitive Defizite	290
3.3	Pharmakotherapie und Inkontinenz	297
3.4	Immobilität und Pharmakotherapie	307
3.5	Pharmakotherapie und das Frailty-Syndrom	316
4	Weitere Problemfelder der Gerontopharmakotherapie und pragmatische Empfehlungen	327
	<i>Heinrich Burkhardt</i>	
4.1	Adherence bei älteren Patienten	328
4.2	Polypharmazie	335
	Serviceteil	
	Stichwortverzeichnis	353

Die Herausgeber



Martin Wehling

ist Lehrstuhlinhaber für Klinische Pharmakologie der Universität Heidelberg in Mannheim. Als Internist und Kardiologe 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. Das FORTA-Prinzip geht auf ihn zurück.



Heinrich Burkhardt

ist Klinikdirektor der IV. Medizinischen Klinik - Geriatrie, der 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.

Autorenverzeichnis

Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Burkhardt

Chefarzt IV. Medizinische Klinik-Geriatrie
Universitätsklinikum Mannheim
Mannheim Deutschland

Prof. Dr. med. Lutz Frölich

Leiter der Abteilung für Gerontopsychiatrie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Mannheim, Deutschland

Prof. Dr. med. Stefan Schwarz

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Mannheim, Deutschland

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wedding

Universitätsklinikum Jena Klinik für Innere
Medizin II Abteilung Palliativmedizin
Jena, Deutschland

Prof. Dr. med. Martin Wehling

Direktor Institut für klinische Pharmakologie
Mannheim Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Mannheim, Deutschland



Allgemeine Aspekte

Martin Wehling und Heinrich Burkhardt

- 1.1 Heterogenität und Vulnerabilität älterer Patienten – 2**
 - 1.1.1 Pharmakotherapie zwischen Individualisierung und Standardisierung – 2
 - 1.1.2 Aspekte einer differenziellen Pharmakotherapie – 3
 - 1.1.3 Geriatrische Syndrome – 6
 - 1.1.4 Bewertung verschiedener Merkmale der Heterogenität und Vulnerabilität – 7

- 1.2 Epidemiologische Aspekte – 9**
 - 1.2.1 Zur Definition des älteren Menschen – 9
 - 1.2.2 Methodologische Aspekte – 9
 - 1.2.3 Allgemeine Aspekte – 10
 - 1.2.4 Funktionalität und Multimorbidität – 12
 - 1.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – 15

- 1.3 Altersassoziierte allgemeine pharmakologische Aspekte – 17**
 - 1.3.1 Pharmakokinetik – 17
 - 1.3.2 Pharmakodynamik – 29
 - 1.3.3 Therapiemanagement – 33

- 1.4 Kritische Extrapolation von Leitlinien und Studienergebnissen: Risiko-Nutzen-Relation bei verkürzter Lebenserwartung und die Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit FORTA – 34**
 - 1.4.1 Extrapolation von Daten auf ältere Patienten unter Berücksichtigung der Lebenserwartung – 36
 - 1.4.2 Einteilung von Arzneimitteln nach ihrer Alterstauglichkeit – 39

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 vollständig gewissem 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 placebokontrollierte 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 Gruppe 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

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

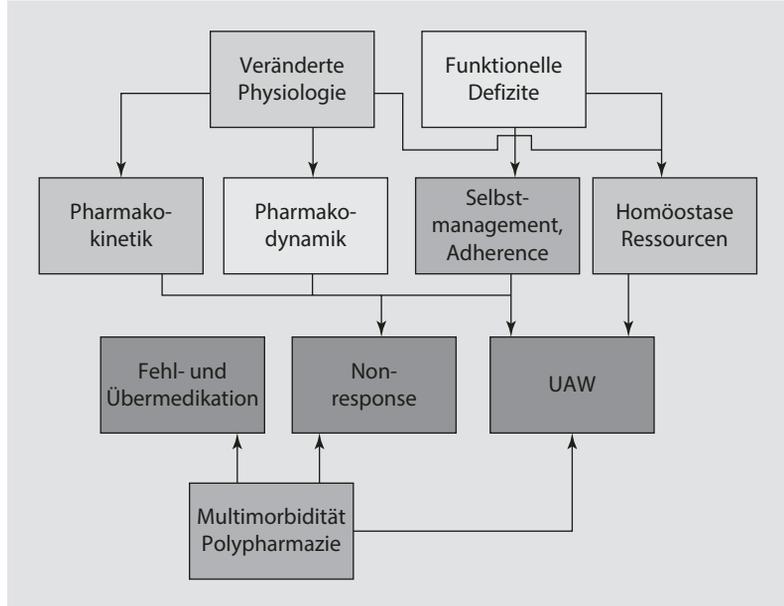
Die unter ► Abschn. 1.2 subsummierten Aspekte gehen von klinischen Merkmalen aus, die Barrieren bzw. eine veränderte Risiko-Nutzen-Relation erwarten lassen, sprich eine erhöhte Vulnerabilität des individuellen Patienten. Die ■ Abb. 1.1 vermittelt einen Überblick über die wechselseitigen Bezüge in diesem 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 durch eine veränderte Pharmakokinetik bzw. -dynamik bedingt sein.

Es gibt bei jedem Patienten individuelle Faktoren, die eine Verschiebung der Nutzen-Risiko-Konstellation bewirken können (z. B. erschwerter 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:

1

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



- 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 ausgesprochene Risikogruppe für das Eintreten eines solchen Ereignisses (Calis und Young 2001). Eine Darstellung der hier verfügbaren Daten und kritische Wertung derselben finden 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. Multimorbidität ist aktuell nicht stringent definiert. Meist spricht man von Multimorbidität bei drei und mehr chronischen Erkrankungen. 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 als problematisch angesehen (McElnay und 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 und 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. Behinderungen aufgezeigt werden können. Das Erfassen von Funktionalität kann über das ADL/IADL-Konzept erfolgen (■ Tab. 1.1).

■ 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	

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 abzubilden 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.

1.1.3 Geriatrische Syndrome

In der Behandlung älterer Patienten ist eine Beschreibung gesundheitsrelevanter Probleme nicht nur wegen der oft nicht abgebildeten funktionellen Aspekte allein auf dem Boden der organbezogenen Hauptdiagnosen häufig unzureichend. In der klinischen Praxis wird man außerdem oft mit komplexen Krankheitsbildern konfrontiert, die pathogenetisch nicht einem

einzelnen Organsystem oder einer einzelnen pathogenetisch definierten Entität zuzuordnen sind, sondern nur unter übergreifenden funktionalen und symptomatologischen Aspekten fassbar werden. Diese Krankheitsbilder werden als geriatrische Syndrome bezeichnet. Sie sind primär von der Symptomatologie her definiert, aber meist multifaktorieller Genese, und bedürfen daher auch einer mehrdimensionalen, häufig interdisziplinären Therapie. Allerdings besteht keine klare Konvention über alle hier in Betracht kommenden Syndrome und die meisten Syndrome sind demgemäß bislang im internationalen System der Klassifizierung von Erkrankungen (ICD) nicht scharf abgebildet. Die wichtigsten geriatrischen Syndrome können wie folgt aufgelistet werden (Horan 1998):

- Immobilität,
- Stürze,
- Inkontinenz und
- Verwirrtheit bzw. kognitive Defizite.

Diese vier klassischen geriatrischen Syndrome sind allgemein anerkannt. Die Vollständigkeit der Liste wird jedoch diskutiert und weitere symptomatologisch definierte Störungen als geriatrische Syndrome deklariert. Verschiedene Autoren haben daher diese Liste um zusätzliche, im Alter häufige Krankheitsbilder erweitert. So werden z. B. in einer neueren Übersicht von Renteln-Kruse (2004) noch folgende Syndrome zusätzlich zu den bereits genannten unter die Rubrik geriatrische Syndrome subsumiert:

- iatrogene Störungen (z. B. UAW),
- Depression,
- Malnutrition und
- Störungen des Flüssigkeitshaushaltes (Exsikkose).

Auf die vier letztgenannten Syndrome soll in diesem Kapitel nicht speziell eingegangen werden. Sie beschreiben die UAW allgemein, welche in den diagnosebezogenen Abschnitten dargestellt werden, bzw. Depression (► Abschn. 2.10). Malnutrition und Störungen des Flüssigkeitshaushaltes zeigen zwar prinzipiell Bezüge zur Pharmakotherapie, sollen aber hier nur erwähnt und nicht im Detail besprochen werden.

Unter Fokussierung auf die vier erstgenannten, klassischen Syndrome soll in speziellen Kapiteln jeweils versucht werden, Pharmakotherapie im Zusammenhang mit einem bestimmten geriatrischen Syndrom unter drei Gesichtspunkten zu beleuchten:

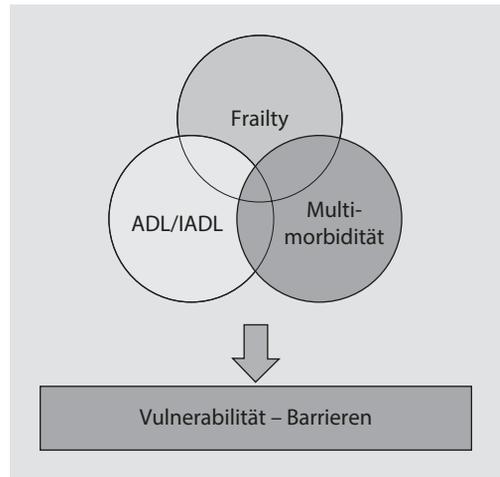
1. Welche potenziellen Auswirkungen hat eine Pharmakotherapie auf das Eintreten oder die Ausprägung dieses geriatrischen Syndromes?
2. Welche pharmakotherapeutischen Möglichkeiten der Behandlung existieren für ein geriatrisches Syndrom?
3. Welche Bedeutung hat dieses geriatrische Syndrom im Rahmen einer differenziellen Pharmakotherapie – identifiziert es die vulnerablen Patienten?

Grundsätzlich wird bei der Behandlung geriatrischer Syndrome ein multimodales Therapiekonzept propagiert, innerhalb dessen die Pharmakotherapie nur eine Komponente ist, dahingegen sehr stark die Rolle nichtpharmakotherapeutischer Maßnahmen betont wird (z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, neuropsychologische Therapieformen, beratende Interventionen etc.; Runge und Rehfeld 2001).

1.1.4 Bewertung verschiedener Merkmale der Heterogenität und Vulnerabilität

Zusammenfassend lassen sich verschiedene Merkmale darstellen, die alterstypische Heterogenität älterer Patienten beschreiben können, bestimmte Risikogruppen identifizieren und Argumente für eine differenzielle Pharmakotherapie hinsichtlich patientenbezogener Merkmale sind:

- Merkmale allgemeiner Vulnerabilität (■ Abb. 1.2) (frailty, reduzierter Score der Aktivitäten des täglichen Lebens [ADL-Score], geriatrische Syndrome);
- Barrieren eines erfolgreichen Selbstmanagements (spezielle funktionelle Einschränkungen).



■ **Abb. 1.2** Vulnerabilität als Funktion geriatrischer Konzepte. ADL Aktivitäten des täglichen Lebens, IADL erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens

Die wichtigsten Aspekte der besprochenen Merkmale stellt ■ Tab. 1.2 dar und kommentiert die Stärken und Schwächen im Einzelnen.

Literatur

- Bengtson VL, Schaie KW (Hrsg) (1999) Handbook of theories of aging. Springer, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo
- Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK (1997) Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ* 315:1059
- Calis KA, Young LR (2001) Clinical analysis of adverse drug reactions. In: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP (Hrsg) Principles of clinical pharmacology. Academic Press, San Diego, S 319–332
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al (2001) Cardiovascular health study collaborative research group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146–156
- Horan MA (1998) Presentation of disease in old age. In: Tallis R, Fillit H, Brocklehurst JC (Hrsg) Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. Livingstone, Edinburgh, S 201–206
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG et al (2001) Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 286:708–713
- McElnay JC, McCallion CR (1998) Adherence and the elderly. In: Myers LB, Midence K (Hrsg) Adherence to treatment in medical conditions. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, S 223–253

Tab. 1.2 Merkmale für eine differenzielle Pharmakotherapie				
Merkmalskategorie	Primäres Ziel	Stärken	Schwächen	Kommentar
Multimorbidität	Morbiditätslast	Kann indirekt eine Polypharmazie abschätzbar machen, gibt gute Hinweise für eine eingeschränkte Adherence	Bildet nicht die Vulnerabilität des Patienten ab	Sehr gut operationalisierbar, bildet aber nicht direkt die tatsächliche Morbidität ab (keine Funktionalität abgebildet)
UAW	Spezielles Risiko	Beschreibt ein signifikantes klinisches Problem	Kein allgemeiner Vulnerabilitätsaspekt	Für spezielle Fragestellungen geeignet
	Delir			
	Sturz			
Frailty	Allgemeine und alterstypische Vulnerabilität	Pathophysiologische Bezüge Phänotyp des Alters	Noch nicht optimal operationalisierbar	Operationalisierbarkeit noch nicht standardisiert, fokussiert direkt auf Vulnerabilität
ADL/ IADL-Score	Globale Funktionalität	Kann gut Unterstützungsbedarf abbilden	Spezielle Barrieren nicht gut identifizierbar, schließt nur indirekt auf Vulnerabilität	Sehr weit verbreitet und standardisiert, reines Funktionalitätsmaß erfasst nicht primär Vulnerabilität
Spezielle Funktionalität	Spezielle Barrieren	Kann individuelle Probleme mit dem Selbstmanagement beschreiben	Erfasst nicht erhöhte Vulnerabilität (Veränderungen der Physiologie), verschiedene Assessmentverfahren	Eignet sich zur Darstellung von Barrieren vor Etablierung komplexer Therapien, keine allgemeinen Standards
Geriatrische Syndrome	Identifiziert komplexe klinische Probleme	Identifiziert geriatrische Problemfelder	Beschreibt weder direkt die allgemeine Vulnerabilität noch spezielle Barrieren, teilweise unscharf definierte Entitäten	Kann problematische Untergruppen identifizieren, aber kein globales Vulnerabilitätsmaß
ADL Aktivitäten des täglichen Lebens, IADL erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens, UAW Auftreten spezieller unerwünschter Wirkungen				

- Nikolaus T, Bach M, Specht-Leible N et al (1995) The timed test of money counting: a short physical performance test for manual dexterity and cognitive capacity. *Age Aging* 24:257–258
- Nikolaus T, Kruse W, Bach M et al (1996) Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 49:255–259
- Nikolaus T (1999) Physische Gesundheit. In: Nikolaus T, Pientka L (Hrsg) Funktionelle Diagnostik. Assessment bei älteren Menschen. Quelle & Meyer, Wiebelsheim, S 2(1)–2(12)
- von Renteln-Kruse W (Hrsg) (2004) Medizin des Alterns und des alten Menschen. Steinkopff, Darmstadt
- Rochon PA, Gurwitz JH (1997) Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 315:1096–1099
- Runge M, Rehfeld G (2001) Geriatrische Rehabilitation im therapeutischen Team. Thieme, Stuttgart
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W et al (1998) Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM. Livingstone, Edinburgh

1.2 Epidemiologische Aspekte

Heinrich Burkhardt

1.2.1 Zur Definition des älteren Menschen

Allgemein werden als ältere Menschen meist solche mit einem Lebensalter ≥ 65 Jahre definiert. Früher wurden durch die WHO bereits Menschen ab 60 Jahren zu der Gruppe der älteren Menschen gerechnet; diese Definition hat sich aber nicht durchgesetzt. Die Definition der älteren Menschen in Abgrenzung von dem mittleren Erwachsenenalter anhand des kalendarischen Lebensalters beruht eher auf gesellschaftlichen Konventionen als auf eindeutigen physiologischen Argumenten aus dem Verlauf des Alterungsprozesses. Der physiologische Alterungsprozess setzt nämlich bereits sehr viel früher (organbezogen und individuell unterschiedlich) ca. ab dem 40. bis 45. Lebensjahr ein. Zudem lässt sich kaum ein eindeutiger Schwellenwert unter den vielfältigen Veränderungen des Organismus finden, der zuverlässig einen Übergang vom mittleren Erwachsenen-

alter in die Phase des älteren Menschen definiert. Innerhalb dieser großen Gruppe der älteren Menschen werden häufig noch die Hochaltrigen getrennt betrachtet – man spricht auch vom sog. IV. Lebensalter – gemeint sind in der Regel 80-Jährige und ältere. Diese Unterteilung stammt aus der Gerontologie und Geriatrie und folgt der klinischen Erfahrung, dass in diesem Lebensalter zunehmend eine eingeschränkte Funktionalität, geriatrische Syndrome und alterstypische Erkrankungen wie Demenz eine Rolle spielen.

1.2.2 Methodologische Aspekte

Zur Klärung epidemiologischer Fragen können verschiedene Datenquellen herangezogen werden. In erster Linie wird zur Beschreibung der globalen demografischen Veränderungen auf Daten der Sterberegister bzw. in Deutschland der Meldeämter zurückgegriffen. Diese liefern, zumindest was europäische Länder und Nordamerika anbelangt, verlässliche Anhaltzahlen über die tatsächliche Verteilung der Bevölkerung bzgl. des Lebensalters. Aufgrund beobachtbarer Trends können durch sie relativ sichere Prognosen gestellt werden – stabile Bedingungen vorausgesetzt –, die die zu erwartenden Veränderungen im Verhältnis der durch das Lebensalter definierten Gruppen widerspiegeln.

In gewissen Grenzen existieren weiter Zahlen des Statistischen Bundesamtes, die Rückschlüsse auf Funktionalität und Behinderung erlauben. Hier werden Anhaltzahlen verwendet, die aus der Leistungserbringung der Versorgungszentren und Versicherungsträger ableitbar sind. Ebenso geben Verbrauchs- und Verordnungszahlen der Krankenkassen Einblicke in das Rezeptierungsverhalten und lassen Rückschlüsse zu, welche Gruppen welche Medikamente verbrauchen. In begrenzterem Umfang können auch zu Prävalenzraten bestimmter Erkrankungen aus Registern und Datensätzen der Krankenkassen Rückschlüsse gezogen werden.

Für eine detaillierte Darstellung der in ▶ Abschn. 1.1 genannten Aspekte der Funktio-

1

nalität, der UAW und der Häufigkeit geriatrischer Syndrome bzw. Frailty gibt es allerdings wie auch für detailliertere Darstellungen der Prävalenz wichtiger Erkrankungen keine Datenbasis aus der allgemeinen Bevölkerung. Hier ist man im großen Umfang auf repräsentative Untersuchungen in der Bevölkerung angewiesen. Unter geriatrischen Aspekten sind in Deutschland vier repräsentative Studien von Relevanz:

1. Bonner Gerontologische Längsschnittstudie (BOLSA) seit 1965 (Lehr und Thomae 1987),
2. Möglichkeiten und Grenzen selbstständiger Lebensführung in privaten Haushalten (MUG) seit 1990 (Wahl und Wetzler 1998),
3. Berliner Altersstudie (BASE) 1996 (Mayer und Baltes 1996) und
4. Alterssurvey 1996 (Wurm 2003).

Die ausführlichste Untersuchung über pharmakoepidemiologische Aspekte ist sicher die BASE. Diese untersuchte eine repräsentative Stichprobe der über 70-Jährigen in West-Berlin. Hier wurden nicht nur Prävalenzzahlen erhoben, sondern auch eine kritische Analyse des Therapieplanes vorgenommen, sodass rela-

tiv stabile Anhaltszahlen für eine Über-, Unter- oder Fehlmedikation erarbeitet werden konnten. Des Weiteren wurden Symptome und Befunde auf einen eventuellen Zusammenhang mit der UAW untersucht.

1.2.3 Allgemeine Aspekte

Der Anteil der älteren Menschen in der Bevölkerung hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen und das Segment mit dem derzeit stärksten Wachstum sind derzeit die über 80-Jährigen. Parallel dazu hat die verbleibende mittlere Lebenserwartung nicht nur der jüngeren, sondern auch der älteren Menschen deutlich zugenommen. Einige Daten zu diesen allgemeinen demografischen Veränderungen sind in **■ Tab. 1.3** zusammengefasst.

Verbrauchsstatistiken zeigen deutlich, dass die meisten verordneten Medikamente, absolut gesehen, in der Gruppe der älteren Patienten über 65 Jahren rezeptiert werden. Sie sind damit die Hauptzielgruppe der Pharmakotherapie. Untersuchungen in Deutschland zeigen,

■ Tab. 1.3 Allgemeine Daten zur Demografie. (Nach Statistisches Jahrbuch 2018; Weyerer et al. 2008)

Merkmal	2002	2016	Prognose 2050
Anzahl der Personen über 65 Jahre in Deutschland	14,4 Mio	17,3 Mio	22,9 Mio
Anzahl der Personen über 80 Jahre in Deutschland	3,4 Mio	3,8 Mio	9,8 Mio
Anteil der über 65-Jährigen in Deutschland	17,5 %	19,8 %	31,4 %
Anteil der über 80-Jährigen in Deutschland	4,1 %	6 %	13,4 %
Aktuelle Lebenserwartung bei Geburt	Frauen: 81,1 Jahre	Frauen: 83,3 Jahre	
	Männer: 75,1 Jahre	Männer: 77,2 Jahre	
Aktuelle verbleibende Lebenserwartung eines 65-Jährigen	Frauen: 19,4 Jahre	Frauen: 21,4 Jahre	
	Männer: 15,8 Jahre	Männer: 21,1 Jahre	
Aktuelle verbleibende Lebenserwartung eines 80-Jährigen	Frauen: 8,6 Jahre	Frauen: 9,3 Jahre	
	Männer: 7,1 Jahre	Männer: 7,7 Jahre	

dass in der Gruppe der über 60-Jährigen 64 % der Arzneimittel verordnet werden (Schwabe und Paffrath 2013). Auch die relativen Verordnungszahlen pro Versichertem steigen mit zunehmendem Alter weiter und erreichen erst mit der Gruppe der 80-Jährigen und älteren ein Plateau. Prävalenzzahlen für einzelne wich-

tige Substanzgruppen aus repräsentativen Studien bei älteren Menschen und die Ergebnisse einer kritischen Bewertung sind in **Tab. 1.4** zusammengestellt. Deutlich wird, dass bei einem hohen Prozentsatz älterer Menschen aufgrund der Multimorbidität auch eine erhebliche Polypharmazie besteht.

Tab. 1.4 Daten zu Medikamentenverordnungen bei älteren Patienten

Medikamentengruppe	Gesundheits-survey 1998	BASE 1996	GKV-Daten 2000 Arzneiverordnungsreport 2001 ^b	GKV-Daten 2012 Arzneiverordnungsreport 2013 ^b
	(46- bis 79-Jährige)	(>70-Jährige)		
	Verordnungshäufigkeit in [%]		Tagesdosen	
Antihypertensiva	24,3–39,8	11,3 ^a	40,6–74,3 (20,3)	12,3–15,1 (4,9)
Kardiaka	14,6–20,9		13,5–63,3 (6,4)	14,4–56,9 (7,9)
Digitalis		31	84,7–132,6 (39,8)	
β-Blocker		5,5		79,7–89,3 (32,7)
Angiotensin-hemmstoffe		5,3		263,2–332,4 (112,7)
Ca-Antagonisten		22,8		68,5–106,8 (29,0)
Antidiabetika	5,5–9,7	11,4	48,9–50,3 (16,8)	79,2–60,6 (30,4)
Schmerzmittel	0,5–1,2			14,2–40,7 (8,9)
NSAID		33,8	40,6–74,4 (20,3)	28–27,8,0 (15,75)
Diuretika		30,4	48,1–161,9 (20,2)	52,2–165,7 (27,4)
Neuroleptika		4,4		
Antidepressiva		3,3		
Psycholeptika				11,3–21,9 (8,1)
Psychoanaleptika				27,1–53,7 (21,3)
Kortikosteroide				5,7–8,0 (3,9)
Lipidsenker	8,0–11,4	7,5	37,8–8,9 (11,5)	70,2–59,6 (25,7)
Antithrombotika			9,1–7,2 (3,2)	45,5–89,4 (20,6)
Hypnotika		12,4	5,9–19,6 (3,2)	

Die Medikamentengruppen wurden uneinheitlich zusammengestellt, der Arzneiverordnungsreport 2008, der auf GKV-Daten zurückgreift, gruppiert anders wie noch in 2001; ^aohne Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten; ^bDaten als definierte Tagesdosen je Versichertem pro Jahr wie folgt dargestellt: 65- bis 69-Jährige – 85- bis 89-Jährige (Mittel über gesamte Zahl der Versicherten); BASE Berliner Altersstudie, GKV Gesetzliche Krankenversicherungen, NSAID „nonsteroidal anti-inflammatory drugs“

1.2.4 Funktionalität und Multimorbidität

Daten zu Funktionalität und Multimorbidität müssen meist aus repräsentativen Untersuchungen extrahiert werden. Einige wichtige Befunde aus repräsentativen Untersuchungen in Deutschland stellt **■** Tab. 1.5 zusammen.

■ Allgemeine Einschränkungen der Funktionalität

Funktionalität wird heute weitgehend und verbreitet nach dem ADL/IADL-Konzept eingestuft. Die WHO erarbeitet derzeit eine noch wesentlich weiterreichende Klassifizierung (ICF; WHO 2008), die sich an dem derzeit gültigen Konzept der WHO zu allgemeinen Aspekten von Krankheit und Gesundheit anlehnt. Die Implementierung dieser umfassenden Darstellung in gängige gesundheitsrelevante Datensätze ist aber noch nicht soweit vorgedrungen, dass allgemein gültige Anhaltswerte hierzu dargestellt werden können. Als grobes Maß hat sich der ADL-Index durchgesetzt, wobei hier zu bemerken ist, dass es sich um keine lineare Skala handelt und dass wichtige Einschränkungen in der Funktionalität teilweise auch nicht abgebildet werden (Nikolaus 1999). Zum Beispiel bedeutet eine schwere Einschränkung in den ADL-Bereichen (Werte unter 40 von 100 Punkten), welche durch eine mangelnde Mobilität und Inkontinenz zustande kommt, nicht unbedingt, dass der Patient nicht in der Lage ist, das Selbstmanagement der Pharmakotherapie zu bewältigen. Allerdings kann der ADL-Wert z. B. noch sehr gut liegen (über 70 von 100 Punkten) und es kann dennoch aufgrund einer erheblichen kognitiven Einschränkung eben kein Selbstmanagement der Pharmakotherapie durchgeführt werden. Dennoch findet der ADL-Wert weite Anwendung, nicht nur im klinischen, sondern auch im sozialmedizinischen Bereich. Einige wichtige Befunde zur Prävalenz von Einschränkungen im ADL/IADL-Bereich aus repräsentativen Querschnittsuntersuchungen sind in **■** Tab. 1.5 zusammengestellt.

■ Frailty

Der phänotypische Frailty-Aspekt wird in Registern und amtlichen Statistiken nicht erfasst. Auch in großen repräsentativen Untersuchungen sind die Kriterien des Frailty-Konzeptes unvollständig bzw. nicht einheitlich abgebildet. Die in Deutschland durchgeführten Untersuchungen erlauben nur einen indirekten Rückschluss. Man kann aber annehmen, dass die Verhältnisse hier nicht anders als in anderen typischen Industrieländern sind, und die Daten aus den USA übernehmen.

Hier wurde in einer ausgedehnten Untersuchung, welche die längsschnittlich angelegte Kohorte der „Cardiovascular Health Study“ heranzieht, die Prävalenz des Frailty-Konstruktes anhand des Vorliegens einer Sarkopenie untersucht. Es wurden über 5000 Männer und Frauen, die älter als 65 Jahre waren, untersucht. Auf der Basis einer Body-Impedanz-Analyse wurden Daten zum Vorliegen der Sarkopenie herausgearbeitet (Janssen et al. 2004). Die Prävalenzraten zeigten, dass 70,7 % der Männer und 41,9 % der Frauen eine mäßige Sarkopenie, 17,1 % der Männer und 10,7 % der Frauen eine schwere Sarkopenie aufwiesen. Baumgartner et al. (1998) untersuchten mit der DXA-Methode (DXA, „dual energy x-ray absorptiometry“) ebenfalls sarkopeniespezifische Maße (hier „appendicular skeletal muscle mass“) in einer ebenfalls längsschnittlich angelegten Kohorte („The New Mexico Elder Health Survey“), die populationsgestützt repräsentativ angelegt war. Es konnten 883 Personen untersucht werden. Als Vorhandensein einer Sarkopenie wurde hier eine Abweichung der Muskelmasse unter die zweifache Standardabweichung des Normkollektives definiert. Man konnte zeigen, dass die Prävalenzraten von 13–24 % bei Personen unter 70 Jahren auf über 50 % bei Personen über 80 Jahren anstiegen. In der Untersuchung von Fried et al. (2001), welche ebenfalls auf Daten aus der „Cardiovascular Health Study“ zurückgriffen, ergaben sich anhand der von diesen Autoren aufgestellten Kriterien (► Abschn. 3.5) – positiv bei Anwesenheit von mindestens drei von fünf – Prävalenzraten von 6–12 %. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden,

■ **Tab. 1.5** Daten zu Funktionalität, Multimorbidität und Polypharmazie bei älteren Patienten

Gestörter funktioneller Aspekt	MUG	MUG	BASE
	(65–79 Jahre)	(80 Jahre und älter)	(70 Jahre und älter)
	Prävalenz	Prävalenz	Prävalenz
	[%]		
Nahverkehr selbstständig benutzen	10,8	36,5	31,2
Spaziergehen			10,6
Treppensteigen	13,1	33,5	11,4
Transfer Bett/Stuhl			2,7
Benutzt Gehhilfe			20,9
Rollstuhlgebunden			3,1
Blindstand gestört			44,2
Baden/Duschen	8,9	30,2	16,0
Einkaufen			33,7
Anziehen	6,2	19,5	5,9
Körperpflege (Kämmen/Rasieren)	2,5	12,1	1,3
WC benutzen	2,4	10,8	3,2
Essen	1,4	6,5	0,9
Benutzt Sehhilfe			95,6
Sehbehinderung (Visus unter 0,2)			26,6
Benutzt Lupe			16,9
Benutzt Hörgerät			15,5
Hörbehinderung (Audiometrie)			18,6
Kognition gestört			14,0
Medikamente richten	2,6	14,8	
Fünf und mehr Diagnosen			28,0
Fünf und mehr Medikamente			37,5

BASE Berliner Altersstudie, MUG Möglichkeiten und Grenzen selbstständiger Lebensführung in privaten Haushalten

dass über alle Alterskohorten hinweg die Prävalenzraten weiter ansteigen (15,5–31,3 % bei den über 85-Jährigen).

In speziellen Untergruppen kann die Prävalenz auch erheblich höher liegen. So fanden

Purser et al. (2006) in einer durch das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit definierten Kohorte von Krankenhauspatienten, die 70 Jahre und älter waren, Prävalenzraten von 27 %, wenn die Fried-Kriterien zugrunde gelegt

wurden, aber Prävalenzraten bis über 60 %, wenn Defizite im ADL-Bereich überhaupt als Kriterium zugrunde gelegt wurden.

■ Spezielle funktionelle Defizite

Der IADL-Aspekt „Umgang mit Medikamenten“, wie er auch in der IADL-Skala nach Lawton und Brody (1969) erfasst wird, lässt sich in verschiedene Teilbereiche untergliedern:

- Erkennen des Präparats,
- korrekte Dosierung und
- Umgang mit der Medikamentenverpackung bzw. Dosierhilfe.

➤ **Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass ältere Patienten zu einem beachtlichen Prozentsatz Schwierigkeiten mit der korrekten Handhabung von Medikamentenverpackungen und der Eindosierung haben (Atkin et al. 1994).**

So wurden in der Untersuchung von Nikolaus et al. (1996) 143 im häuslichen Bereich lebende ältere Menschen ohne direkte Hinweise für Vorliegen einer demenziellen Entwicklung hinsichtlich ihrer Fähigkeiten untersucht, mit einer Standard-Medikamentenverpackung korrekt umzugehen. Hier zeigte sich, dass 10,1 % nicht in der Lage waren, eine einfache Blisterverpackung zu öffnen. 44,5 % konnten keine sog. Flip-top-Verpackung öffnen und 16,8 % der Patienten eine Standarddosette nicht korrekt benutzen. Das sind überraschend hohe Zahlen, bedenkt man, dass in dieser Untersuchung die betroffenen Personen im klinischen Kontakt nicht durch funktionelle Defizite aufgefallen waren. Um diese komplexe Aufgabe korrekt und zuverlässig bewältigen zu können, ist die ungestörte Funktionalität in folgenden Bereichen erforderlich:

- Kognition,
- Visus sowie
- manuelle Feinmotorik.

Dies konnte überzeugend in einer detaillierten Analyse in der Untersuchung von Nikolaus et al. (1996) gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten die Autoren; dass alle diese speziellen funktio-

nellen Aspekte recht gut mit einem Performance-Test, dem „Timed-Test of Money-Counting“ oder Geldzähltest, erfasst werden können (Details ► Abschn. 1.1).

Die Prävalenz kognitiver Defizite nimmt in der Gruppe der älteren Menschen ab dem 75. Lebensjahr deutlich zu. Die epidemiologischen Daten aus der BASE (■ Tab. 1.5) wurden durch etliche andere Untersuchungen bestätigt. So fand sich in der US-amerikanischen CHS-Kohorte (CHS, „Cardiovaskular Health Study“) ebenfalls eine Prävalenzrate von 16 % für Frauen und 14,6 % für Männer über 75 Jahre.

Unterschiedlichste Störungen und Erkrankungen können eine Einschränkung des Visus hervorrufen. Die wichtigsten Faktoren für einen reduzierten Visus bei älteren Menschen sind neben Problemen der Refraktion diabetische Retinopathie, Glaukom, Katarakt und die Makulopathie. Epidemiologische Untersuchungen hierzu weisen teilweise sehr hohe Prävalenzraten aus. In einer populationsgestützten Untersuchung in Großbritannien fanden Van der Pols et al. (2000) je nach Population Prävalenzraten bei über 65-Jährigen für einen 1/3 unter der Norm liegenden Visus von 3,1–46,9 %. Die höchste Prävalenzrate fand sich bei Personen, die in Altenpflegeheimen lebten. Evans et al. (2002) fanden ebenfalls ähnlich hohe Prävalenzraten bei 75-jährigen und älteren Patienten, welche sich für eine jährliche Vorsorgeuntersuchung ambulant bei einem Allgemeinarzt vorstellten. Bei vielen von diesen Patienten sind die Möglichkeiten einer Besserung oder Korrektur des Visus keineswegs ausgeschöpft (Winter et al. 2004).

Für den dritten Teilaspekt – Feinmotorik und Koordination im Bereich der Hände – liegen keine in dieser Differenzierung guten epidemiologischen Daten vor. Es ist jedoch auf dem Boden experimenteller Untersuchungen anzunehmen, dass hier ebenfalls im höheren Lebensalter ein deutlicher Verlust an Funktionalität eintritt (Ranganathan et al. 2001).

1.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Datenbasis zur Identifizierung medikamentenassoziierter unerwünschter Wirkungen und Beschreibung ihrer Charakteristika ist sehr heterogen, da auf unterschiedlichste Quellen zurückgegriffen wird. Diese reichen von anekdotischen Berichten über intensivere Ereignis-Monitoring-Studien hin zu Ergebnissen aus Kohortenstudien, Case-Control-Studien und populationsbezogenen Untersuchungen. In der Synopse dieser Befunde wird dann versucht, die Daten aus den heterogenen zugrunde liegenden Untersuchungen mittels metaanalytischer Verfahren zu analysieren, um eine bessere Übersicht über reale Prävalenzdaten zu erhalten. Dies liegt auch an der mangelnden Qualität vieler randomisierter placebokontrollierter Studien (RCT; Ioannidis und Lau 2001). Zusätzlich ist zu bedenken, dass seltenere Nebenwirkungen oft überhaupt nicht in Erscheinung treten, da sie in kontrollierten Studien meist nicht entsprechend berücksichtigt werden.

► **Selbst sehr große Untersuchungen können zu den Effekten von Medikamenten oft nicht die Realität der späteren Medikationspraxis abbilden, da wichtige zukünftige Subgruppen nicht repräsentativ wiedergegeben sind.**

Dies trifft insbesondere für ältere Patienten zu. Die externe Validität dieser Untersuchungen ist daher meistens nicht gut, insbesondere was die zu erwartenden Risiken im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie angeht (Rothwell 2005). Schließlich besteht ein weiteres häufiges Problem darin, dass aufgrund der Vielfalt der eingesetzten Medikamente und teilweiser Überschneidung bzw. uneinheitlicher Zuordnung zu Substanzgruppen die Detailauswertung erheblich erschwert ist, zumindest was bestimmte Wirkstoffe angeht. Dies betrifft z. B. in besonderem Maß Psychopharmaka und hier besonders Neuroleptika.

Zur Prävalenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten finden sich allgemein relativ hohe Zahlen. In Untersuchungen, die die Ursachen einer Krankenhausaufnahme unabhängig vom Alter analysieren, werden zwischen 2,9 % und 15,4 % aller Krankenhausaufnahmen mit UAW von Medikamenten in Verbindung gebracht (Beard 1992). In einer deutschen, im Längsschnitt angelegten Untersuchung waren 2,4 % aller Krankenhausaufnahmen in Verbindung mit einer Medikamentenreaktion gesehen worden. Die Inzidenzrate stieg mit zunehmendem Alter von 3,8 von 10.000 behandelten Patienten auf 20 pro 10.000 behandelter Patienten (Patienten über 70 Jahre alt) an (Schneeweiss et al. 2002). Eine besondere Risikogruppe stellen offensichtlich Patienten aus dem Altenpflegeheim dar (Monette et al. 1995). Hier werden erheblich höhere Prävalenzraten vermutet, die insbesondere auf anticholinerge Effekte von Psychopharmaka zurückzuführen sind. Eine aktuelle Metaanalyse zu den bisher vorliegenden systematischen Untersuchungen hierzu findet bei älteren Patienten deutlich höhere Prävalenzzahlen (9,6–13,3 %) verglichen mit anderen Altersgruppen. Allerdings hängt dies stark von den verwendeten Kriterien ab (Kongkaew et al. 2008). Manesse et al. (1997) z. B. untersuchten Patienten über 70 Jahre, die im Krankenhaus aufgenommen wurden, und fanden sogar in 24 % der Fälle Ereignisse, die zumindest als mit Arzneimitteln assoziiert zu beschreiben waren. Zu denken gibt, dass eine eingehende Analyse im Rahmen einer Untersuchung in Großbritannien anhand von 1225 Krankenhausaufnahmen die meisten UAW als vermeidbar einstuft (Pirmohamed et al. 2004). Auch im ambulanten Bereich gibt es Untersuchungen zur Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Gurwitz et al. (2003) fanden hier eine Gesamtinzidenz von 50,1 Ereignissen pro 1000 Patientenjahre. Medikamente, die am häufigsten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden, sind in der folgenden Übersicht aufgeführt:

Häufige Auslöser unerwünschter Arzneimittelwirkungen

- Kardiovaskulär wirksame Medikamente
- Antibiotika
- Diuretika
- Nichtopioidartige Analgetika
- Antikoagulanzen
- Antidiabetika

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren

- gastrointestinale Störungen,
- Elektrolytstörungen,
- eingeschränkte Nierenfunktion und
- Blutungen.

Dies gilt in etwa auch für andere Altersgruppen und es finden sich in diesen Statistiken meist keine genauen Aufschlüsselungen bzgl. wichtiger geriatrischer Krankheitsbilder, die auch häufig mit UAW in Verbindung gebracht werden. Hierzu zählen insbesondere

- delirantes Syndrom,
- Obstipation,
- orthostatische Hypotension und Stürze,

die per se mit zunehmendem Alter erhöhte Prävalenzzahlen aufweisen. Man muss annehmen, dass ein guter Teil davon durch UAW im Rahmen der Pharmakotherapie bedingt ist.

Es stellt sich die Frage, ob diese erhöhten Prävalenzzahlen mit zunehmendem Alter eine direkte Folge des Lebensalters sind oder vielmehr eher auf andere prädiktive Faktoren, die ihrerseits mit dem Lebensalter in Verbindung stehen, zurückgeführt werden müssen. Field et al. (2004) führten hierzu im ambulanten Bereich eine aufwändige Nested-Case-Control-Untersuchung in New England (USA) durch. Diese Untersuchung, bei der 1299 Patienten, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung erfahren hatten, mit 1299 Kontrollpatienten verglichen wurden, ergab, dass eine Assoziation zur Komorbidität und der Anzahl der eingenommenen Medikamente bestand, nicht jedoch zum Lebensalter per se.

➤ Die gehäufte Prävalenz von UAW bei älteren Patienten scheint somit zu einem wesentlichen Teil nicht nur der erhöhten Vulnerabilität, sondern direkt der Polypharmazie im Rahmen einer Multimorbidität geschuldet zu sein.

In Tab. 1.3 finden sich ebenfalls Anhaltszahlen zu Multimorbidität und Polypharmazie bei älteren Patienten. Im Rahmen der BASE wurde eine sehr detaillierte Analyse des Studienkollektivs bzgl. Indikation, Medikation und Hinweisen für eine evtl. vorliegende UAW durchgeführt. Diese zeigte in einem erheblichen Prozentsatz der analysierten Fälle Hinweise für Fehl-, Über- und Untermedikation auf. Bei 13,7 % der Patienten fand sich eine Übermedikation und bei 18,7 % inadäquat verordnete Medikamente; als Grundlage diente die Beers-Liste (► Abschn. 4.2). Die wichtigsten Medikamente, die zum Zeitpunkt der Untersuchung als fehlerhaft verordnet klassifiziert wurden, waren:

- Reserpin,
- Diazepam,
- Amitriptylin und
- Indometacin.

Literatur

- Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ et al GM (1994) Functional ability of patients to manage medication packaging. A survey of geriatric inpatients. *Age Ageing* 23:113–116
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755–763
- Beard K (1992) Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 2:356–367
- Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL et al (2002) Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: results from MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol* 86:795–800
- Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al (2004) Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 52:1349–1354
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al (2001) Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146–M156
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al (2003) Incidence and preventability of adverse drug events

- among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289:1107–1116
- Ioannidis JP, Lau J (2001) Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 285:437–443
 - Janssen I, Baumgartner RN, Ross R et al (2004) Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159:413–421
 - Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM (2008) Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 42(7):1017–1025
 - Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179–186
 - Lehr U, Thomae H (Hrsg) (1987) Formen seelischen Alterns. Ergebnisse der Bonner Gerontologischen Längsschnittstudie (BOLSA). Enke, Stuttgart
 - Manesse CK, Derxk FHM, Ridder MAJ de et al (1997) Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional survey. *BMJ* 315:1057–1058
 - Mayer KU, Balthes PB (Hrsg) (1996) Die Berliner Altersstudie. Akademie-Verlag, Berlin
 - Monette J, Gurwitz JH, Avorn J (1995) Epidemiology of adverse drug events in the nursing home setting. *Drugs Aging* 7:203–211
 - Nikolaus T, Kruse W, Bach M et al (1969/1996) Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 49:255–259
 - Nikolaus T (1999) Physische Gesundheit. In: Nikolaus T, Pientka L (Hrsg) Funktionelle Diagnostik. Assessment bei älteren Menschen. Quelle & Meyer, Wiebelsheim, S 2(1)–2(12)
 - Pirmohamed M, James S, Meakin S et al (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 329:15–19
 - Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG et al (2006) Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 54:1674–1681
 - Ranganathan VK, Siemionow V, Sahgal V et al (2001) Effects of aging on hand function. *J Am Geriatr Soc* 49:1478–1484
 - Rothwell, PM (2005) External validity of randomized controlled trials: „To whom do the results of this trial apply?“ *Lancet* 365:82–93
 - Schneeweiss S, Hasford J, Göttinger M et al (2002) Admissions by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58:285–291
 - Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2013) Arzneiverordnungsreport. Springer, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo
 - Statistisches Bundesamt (2018) Statistisches Jahrbuch 2018. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2018Kap1.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen am 31.01.2019
 - Van der Pols JC, Bates CJ, Thompson JR et al (2000) Visual acuity measurements in a national sample of British elderly people. *Br J Ophthalmol* 84:165–170
 - Wahl HW, Wetzler R (1998) Möglichkeiten und Grenzen selbständiger Lebensführung in Privathaushalten. Integrierter Bericht zum gleichnamigen Forschungsverbundprojekt. Kohlhammer, Stuttgart
 - Weyerer S, Ding-Greiner C, Marwedel U et al (2008) Epidemiologie körperlicher Erkrankungen und Einschränkungen im Alter. Kohlhammer, Stuttgart
 - Winter LJM de, Hoyng CB, Froeling PGAM et al (2004) Prevalence of remediable disability due to low vision among institutionalized elderly people. *Gerontology* 50:96–101
 - WHO (World Health Organization) (2001) International Classification of functioning, disability and health. Genf. ► <http://www.who.int/classifications/icf/en/>. Zugegriffen am 06.11.2009
 - Wurm S (2003) Gesundheit in der zweiten Lebenshälfte. Veränderung im Längsschnitt über einen Zeitraum von sechs Jahren. Deutsches Zentrum für Altersfragen, Berlin
- **Studien-Akronyme**
- BOLSA**
Bonner Gerontologische Längsschnittstudie
- BASE**
Berliner Altersstudie
- CHS**
Cardiovascular Health Study
- RCT**
Randomised Controlled Trial
-
- ### 1.3 Altersassoziierte allgemeine pharmakologische Aspekte
-
- Martin Wehling*
- #### 1.3.1 Pharmakokinetik
-
- Die Pharmakokinetik beschreibt die Gesetzmäßigkeiten des Verhaltens eines Arzneimittels im Organismus bzgl. seiner/seines
- Absorption (im deutschen eher Resorption),

- Distribution,
- Metabolismus und
- Elimination

■ (ADME-Regel).

Die Resultante dieser Teilfunktionen der Pharmakokinetik ist der Verlauf der Plasma- (oder auch Liquor-)Konzentration eines Arzneimittels über die Zeit. Dosis, Zubereitungsform und Applikationsweg können gewählt werden, alle anderen Einflussgrößen sind variabel durch den individuellen Patienten vorgegeben und in ihrer Auswirkung oft nur schwer vorhersehbar. Durch die Entwicklung oft komplexer mathematischer Modelle versucht nun die Analyse der Pharmakokinetik, eine gesetzmäßige Vorhersehbarkeit von Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen. Eine sichere Vorhersagbarkeit von Unverträglichkeitsreaktionen kann aber auch mit den Methoden der molekularen Analyse z. B. von abbauenden Enzymen nicht erreicht werden, da die Variationsbreite der Plasmakonzentration von Arzneimitteln nur zu 30–50 % genetisch bedingt ist.

➤ **Daher ist trotz aller Versuche der Individualisierung aufgrund von Vorhersageverfahren (z. B. über genetische Untersuchungen) jede Arzneimittelanwendung ein Individualexperiment. Dieses kann – wie jedes Experiment – nur bei genauer Beobachtung (des Patienten!) gelingen.**

Daraus folgt, dass trotz eines großen pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Wissens jede individuelle Arzneimittelanwendung zum Teil immer auch ein Individualexperiment bleibt, das nur bei genauer Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen einen günstigen Ausgang nimmt.

Dies trifft in besonderem Umfang für ältere Patienten zu, da die noch zu beschreibenden Veränderungen, z. B. der ausscheidenden Organe, interindividuell sehr verschieden sind.

Die Kombination aus Konzentrationsbestimmung im Plasma und sorgsamer klinischer Beobachtung, einschließlich der anamnestischen Erhebung typischer Symptome wie z. B. Muskel-

schmerzen bei Statinen oder epigastrischen Beschwerden („Magenschmerzen“) bei nichtsteroidalen Antiphlogistika, können zu einer erhöhten Sicherheit einer Arzneimitteltherapie beitragen. Dass dies eine anspruchsvolle und vor allem zeitintensive Aufgabe darstellt, ist offensichtlich. Wer aber „scharfe“ Messer – und das sind viele der hochwirksamen modernen Medikamente aufgrund einer engen therapeutischen Breite – führen will, muss ihre Handhabung erlernen und sich der möglichen Gefahren bewusst sein.

Besonderheiten der geriatrischen Pharmakokinetik

Veränderungen der Physiologie, insbesondere der Nierenfunktion

Altersassoziierte physiologische Veränderungen sind individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Darüber hinaus sind viele chronische Erkrankungen altersassoziiert („Alterskrankheiten“) wie die Alzheimer-Demenz oder Atherosklerose mit ihren unterschiedlichen Auswirkungen) und führen zu einer zunehmenden Inzidenz struktureller und funktioneller Veränderungen. Diese tragen letztlich zu funktionellen Einschränkungen und Behinderungen bei, die z. T. für die Pharmakokinetik direkt bedeutsam sind. Aus diesem Grund ist es oft nicht möglich, zwischen rein altersbedingten und solchen Veränderungen zu unterscheiden, die auf dem Boden einer zunehmenden Inzidenz chronischer Erkrankungen entstanden sind (z. B. renale Schädigung durch Diabetes mellitus Typ II). Hierbei ist im Mittel eine altersabhängige Abnahme der glomerulären Filtrationsrate als Ausdruck des zunehmenden Ausfalls von Nephronen eindeutig nachweisbar (Rowe et al. 1976). Bei einer genaueren Analyse der individuellen Verläufe anhand der Daten der Baltimore Longitudinal Study zeigen sich aber verschiedene Muster im zeitlichen Verlauf der Nierenfunktion (Lindeman 1993):

- Einige Menschen weisen über lange Zeit eine konstante glomeruläre Filtrationsrate auf,
- andere wieder einen langsamen, nahezu linearen Abfall über die Lebensdekaden;

- schließlich gibt es eine dritte Gruppe mit einem deutlich stärker progredienten Abfall der glomerulären Filtrationsrate, der diese Patienten als nierenkrank erscheinen lässt.

Allerdings wird kontrovers diskutiert, ob tatsächlich eine rein altersassoziierte und nicht als pathologisch aufzufassende Abnahme der Nierenfunktion existiert, da der schädigende Einfluss von z. B. arterieller Hypertonie und/oder Diabetes mellitus schwer auszuschließen ist. Andererseits werden auch in jüngeren Publikationen trotz der modernen Möglichkeiten z. B. einer Hochdruck- oder Diabetestherapie keine wesentlich besseren Nierenfunktionswerte im Alter berichtet (Böttger et al. 2014). Ähnliches gilt auch für andere Veränderungen der Physiologie, die als typische altersassoziierte Veränderungen angesprochen werden können. Allerdings erscheint es am wahrscheinlichsten, dass sowohl altersdegenerative als auch pathologische Prozesse eine Rolle spielen. Einen Überblick gibt hier  Tab. 1.6. Sie stellt zugleich die Bedeutung der einzelnen Veränderungen für die Effizienz und Sicherheit der Pharmakotherapie heraus.

Die renale Funktion ist bei den meisten betagten Patienten sowohl auf glomerulärem als auch tubulärem Niveau eingeschränkt. Die altersabhängig verminderte renale Eliminationsleistung ist damit eine regelhaft auftretende Besonderheit in der geriatrischen Pharmakokinetik. Über die Cockcroft-Gault-, die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) oder die MDRD-Formel (MDRD, „modification of diet in renal disease“) lässt sich die Nierenfunktion auch ohne aufwändige Methodik (z. B. Sammeln von Urin über 6 oder 24 h) abschätzen. Da die Cockcroft-Gault-Formel auf Rechenschiebern unter Kenntnis von Alter, Gewicht, Serumkreatinin und Geschlecht sehr leicht sogar ohne Rechner zu bestimmen ist und die Genauigkeit für die Medikamentendosierung ausreicht, ist sie unter pragmatischen Aspekten zu bevorzugen. Die CKD-EPI-Formel ist etwas genauer. Die unten angegebene MDRD-Formel ist nicht leicht anzuwenden, daher wird meist die vereinfachte

MDRD-Formel verwendet, die nur auf Gewicht und Geschlecht (und Hautfarbe) standardisiert. Diese Schätzverfahren eignen sich allerdings nur bei Clearance-Werten von >10 ml/min, die MDRD-Formel zusätzlich nur bei Clearance-Werten <60 ml/min. Letzteres ist ein Nachteil der MDRD-Formel, da sie z. B. einen Wert von 61 und 120 nicht unterscheidet, sondern in beiden Fällen >60 ml/min angegeben werden. Eine 2014 vorgestellte Formel (BIS) aus der Berlin Initiative Study soll die Schwächen der Cockcroftformel und der MDRD-Formel verbessern und wurde speziell in einem Kollektiv älterer Menschen entwickelt. Unter dem Grenzwert von 10 ml/min werden die Formeln zu ungenau und können dann die direkte Messung der Clearance z. B. im 24 h-Urin nicht ersetzen. Da die verschiedenen Formeln oft zu etwas unterschiedlichen Ergebnissen kommen, sollten bei kritischen Entscheidungen, z. B. bei Clearances um 30 ml/min, am besten zwei Formeln eingesetzt werden.

■ Schätzformel nach Cockcroft u. Gault (Cockcroft und Gault 1976):

$C_{CR}(\text{ml/min}) = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / (72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)})$ (bei Frauen zusätzlicher Korrekturfaktor 0,85, also Reduktion um 15 %)

■ Schätzformel aus der MDRD-Studie (Levey et al. 1999):

$\text{GFR (ml/min)} = 170 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-0,999} \times \text{Alter}^{-0,176} \times \text{Serumharnstoff (mg/dl)}^{-0,293} \times \text{Serumalbumin}^{0,318} \times \text{Körperoberfläche}/1,73$ (bei Frauen zusätzlicher Korrekturfaktor 0,762)

■ Schätzformel BIS (Schaeffner et al. 2014):

$\text{GFR (ml/min)} = 3736 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-0,87} \times \text{Lebensalter}^{-0,95}$ (bei Frauen zusätzlicher Korrekturfaktor 0,82)

Anhand dieser Schätzformeln lässt sich leicht erkennen, dass ein sonst als „normal“ angesehenes Serumkreatinin von 1,0 mg/dl beim älteren Patienten durchaus auf eine dosisrelevante Einschränkung der Nierenfunktion hinweisen kann:

Tab. 1.6 Auswahl altersassoziierter Veränderungen der Physiologie und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie. (Mod. nach Burkhardt et al. 2007)

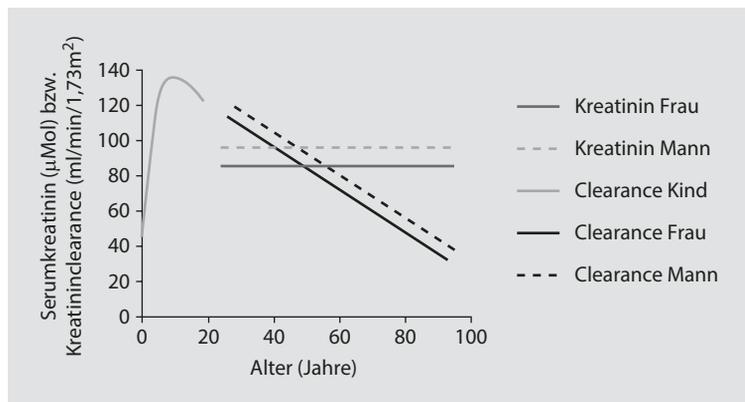
Veränderung	Direkter Effekt auf Pharmakokinetik	Direkter Effekt auf Pharmakodynamik	Risiko
Schlaf-Wach-Rhythmus	Nein	Erhöhte Empfindlichkeit für Psychopharmaka (insbesondere Benzodiazepine), auch Verwirrtheit als Folge	Schlafstörung
Akkommodationsfähigkeit der Augenlinse eingeschränkt	Nein	Nein	Unfallgefahr, Adhärenzhinderung, Malnutrition
Trübung der Augenlinse	Nein	Nein	Unfallgefahr, Adhärenzhinderung, Begünstigung einer anticholinergen UAW
Gesamtkörperwasser vermindert	Hydrophile Substanzen	Nein	UAW, z. B. Beteiligung an Digoxintoxizität
Leberdurchblutung reduziert	Akkumulationsgefahr hepatisch eliminiertes Substanzen	Nein	Interaktionen, UAW z. B. von Betablockern, trizyklischen Antidepressiva
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Akkumulation renal eliminiertes Substanzen	Nein	UAW, z. B. Digoxin, Aminoglykoside
Rückresorption von Natrium vermindert	Nein	Mögliche Verstärkung der Hyponatriämiewirkung von Diuretika	Hyponatriämie, Delir
Ansprechen auf β -adrenerg vermittelte Reize vermindert	Nein	Verminderte Empfindlichkeit auf Betablocker	Orthostase, Sturzgefahr, insbesondere bei Hochdruckübertherapie
Kalksalzgehalt in den Knochen nimmt ab	Nein	Nein	Frakturgefahr bei Stürzen, auch medikamentös induzierten
Muskelmasse nimmt ab	Ja	Ja	Sturzgefahr, Verschleiern reduzierter Nierenfunktion, da Serumkreatinin nicht adäquat ansteigt
Speichelsekretion nimmt ab	Nein	Nein	Begünstigen einer anticholinergen UAW, „trockener Mund“
Albuminkonzentration im Serum nimmt ab	Ja	Nein	Beeinflussung von Medikamentenplasmakonzentrationen bei hoher Albuminbindung, z. B. Phenprocoumon

■ Tab. 1.6 (Fortsetzung)

Veränderung	Direkter Effekt auf Pharmakokinetik	Direkter Effekt auf Pharmakodynamik	Risiko
Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt	Nein	Verstärkte muskeltkraftreduzierende Wirkung von Relaxanzien einschließlich Benzodiazepinen	Sturzgefahr

UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung (sog. Nebenwirkung)

■ Abb. 1.3 Schematischer Verlauf von Serumkreatinin und Kreatininclearance beim Kind, Mann und Frau in Abhängigkeit vom Lebensalter



Nach der Cockcroft-Gault-Formel hat ein 80-Jähriger, 72 kg schwerer Mann mit diesem Kreatinin nur noch eine renale Clearance von 60 ml/min, also fast nur noch so viel wie ein jüngerer Mensch mit einer Niere!

Bei diesem Patienten muss ein nierengängiges Arzneimittel schon nur noch mit der halben Normaldosis gegeben werden, um eine Überdosierung zu vermeiden. Dieses scheinbare Paradoxon reflektiert die Tatsache, dass die im Alter reduzierte Kreatininproduktion in der Skelettmuskulatur (Sarkopenie!) durch die ebenfalls reduzierte Nierenfunktion ausgeglichen wird und sich so die resultierende Serumkonzentration des Kreatinins nicht ändert. Dies kann verglichen werden mit einer Badewanne, in der sowohl Zulauf (Kreatininbildung durch Sarkopenie) als auch Ablauf (durch Nierenfunktions-einschränkung) reduziert sind und in der der

Wasserspiegel daher gleich bleibt. Diese Zusammenhänge sind in ■ Abb. 1.3 dargestellt. Diese Abbildung zeigt auch das ungewöhnlich große Ausmaß der Reduktion der renalen Funktion: Bei 75- bis 80-Jährigen hat sich die Nierenfunktion durchschnittlich im Vergleich zu einem jüngeren Menschen halbiert. Wenn also ein 80-Jähriger vor dem Arzt steht, entspräche dies aus renaler Sicht einem jungen Menschen mit nur einer Niere!

➤ Die Unkenntnis des einfachen Zusammenhangs zwischen Bildung und Ausscheidung von Kreatinin, die im Alter gleichsinnig verändert sind und daher nicht zu wesentlichen Änderungen des Serumkreatinins führen müssen, ist die Grundlage vieler vermeidbarer Nebenwirkungen bei älteren Patienten. Dieser Anteil liegt etwa bei 25 % aller vermeid-

baren Nebenwirkungen und stellt damit das größte, auf einen Mechanismus zurückführbare Segment von Nebenwirkungen überhaupt dar.

Darüber hinaus treten im Alter funktionell relevante Veränderungen im Gastrointestinaltrakt (herabgesetzte Motilität, verzögerte Magenentleerung, erhöhter Magen-pH bei geringerer Säureproduktion), in der Leber (reduzierter First-Pass-Metabolismus bei geringerer Lebermasse, reduzierte Perfusion z. B. bei Rechtsherzinsuffizienz) und bei den plasmatischen Transportproteinen auf (Abnahme Albumin, Zunahme α_1 -saures Antitrypsin). Generell nimmt im Alter das Körperfett auf Kosten des Körperwassers zu, wodurch sich verminderte Verteilungsvolumina ergeben. Daraus resultieren gesteigerte Anteile ungebundener freier Pharmaka. Im klinischen Alltag sollte daher v. a. bei hydrophilen Substanzen (z. B. Digoxin) mit niedrigen Auf-sättigungs- bzw. Erhaltungsdosen gearbeitet und die Plasmaspiegel von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite therapiebegleitend kontrolliert werden („therapeutic drug monitoring“, TDM). Aus diesen Fakten (neben anderen Gründen) leitet sich die grundsätzliche Empfehlung zur Pharmakotherapie im Alter ab:

- **„Start low, go slow.“ Also im Alter niedrige Einstiegsdosis, langsames Hochtasten, aber dann ggf. doch irgendwann die volle Enddosis, also nicht etwa grundsätzlich „die Hälfte“ geben. Diese sorgfältige Eintitrierung setzt eine genaue Beobachtung des Patienten im Hinblick auf Wirkungen und Nebenwirkungen voraus.**

Allerdings ist es wichtig zu erwähnen, dass in der täglichen Praxis die Einschränkung der Nierenfunktion im Alter mit Abstand die wichtigste Veränderung mit Relevanz für die Arzneimitteltherapie ist. Sie betrifft etwa 40 % aller Medikamente, die fast nur über die Nieren ausgeschieden werden können, ist im hohen Alter bei fast allen Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägt und ruft sonst keine wesentlichen Symptome hervor. Im Vergleich hierzu ist

z. B. die Leberfunktion, die für den Metabolismus von Arzneimitteln, also den „anderen“ 60 % der Arzneimittel, verantwortlich ist, im Alter nur selten kritisch vermindert. Derartig starke Einschränkungen der Leberfunktion sind dann aber in der Regel bekannt, z. B. bei langjähriger Hepatitis oder Zirrhose. Es muss also daran gedacht werden, die Nierenfunktion bei jeder Therapieeinleitung im Alter abzuschätzen (dies ist ja sehr einfach möglich, s. o.) und der Verordner muss wenigstens wissen, wie die rezeptierten Medikamente den Körper wieder verlassen, über die Niere oder die Leber (oder gelegentlich auch beide Organe).

- **Der Verordner von Arzneimitteln muss ihren Ausscheidungsweg kennen, im Alter immer die Nierenfunktion abschätzen und ggf. eine Dosisanpassung vornehmen.**

Noch banaler erscheint die Notwendigkeit, bei einer Arzneiverordnung das Körpergewicht zu berücksichtigen. Arzneimittel werden meist für jüngere Patienten mit einem mittleren Körpergewicht von 70–75 kg entwickelt (regional unterschiedlich, z. B. in Japan für geringere Körpergewichte) und darauf die Dosierung in den Abteilungen der Präparate abgestellt (z. B. enthaltene Wirkstoffmenge pro Tablette). Nun nehmen ältere und vor allem sehr alte Patienten ja deutlich an Gewicht ab; wie schon beschrieben, tragen hierzu sicher der Muskelschwund (Sarkopenie), aber auch die häufig durch Demenz oder Zahnprobleme behinderte Ernährung wesentlich bei. Daher ist es offensichtlich, dass die Dosis bei einem älteren Menschen aus „Haut und Knochen“ eben an das Gewicht angepasst werden muss. Dies unterbleibt oft (allein schon aufgrund fehlender kleinerer Tablettenstärken oder ihrer Teilbarkeit). Schon ergibt sich allein aus dieser Defizienz eine Überdosierung um 30–80 % (Campion et al. 1987), die dann auch noch auf eine Einschränkung der Ausscheidungsfunktionen treffen kann: So sind dann vollständig und einfach vermeidbare Nebenwirkungen programmiert.

Heterogenität älterer Patienten und Interaktionen unterschiedlicher Aspekte der Pharmakotherapie

Ältere Patienten sind insgesamt durch den dynamischen Alterungsprozess, der nicht nur Verlust von Fähigkeiten und Verminderung von Ressourcen beinhaltet, sondern auch durch Kompensations- und Erholungsprozesse gekennzeichnet. Da diese Prozesse durch genetische und Umwelteinflüsse gesteuert werden, ist diese Patientengruppe außerordentlich heterogen. Man findet über 70-jährige Patienten, die keinerlei funktionelle Einbußen aufweisen und auch nicht an mehreren chronischen Erkrankungen leiden, neben multimorbiden gleichaltrigen Patienten, die ihre Selbsthilfefähigkeit bereits weitgehend verloren haben. Vor diesem Hintergrund der individuellen Heterogenität sind die prognostisch verbleibende Lebensspanne sowie psychische und soziale Aspekte weitere wesentliche Kriterien für die Wahl der Arzneimitteltherapie.

Hier soll zunächst nur die Pharmakokinetik betrachtet werden, die alle Prozesse im Organismus umfasst, welche die Konzentration eines Medikaments im Serum beeinflussen können (oben).

Veränderungen der Pharmakokinetik bei älteren Patienten basieren auf den oben angesprochenen physiologischen altersassoziierten Veränderungen der Körperfunktionen und Körperzusammensetzung. So können unterschiedliche Veränderungen im Gastrointestinaltrakt bei älteren Patienten die Aufnahme eines Arzneimittels beeinflussen:

- reduzierte gastrointestinale Motilität,
- reduzierter splanchnischer Blutfluss,
- reduzierte Oberfläche des intestinalen Epitheliums und
- reduzierte Säuresekretion des Magens.

Diese Veränderungen gleichen sich in der Summe jedoch meist aus, sodass im Mittel keine klinisch relevante reduzierte Medikamentenabsorption resultiert (Ausnahme: Eisenpräparate; hier kann eine parenterale Substitution zumindest vorübergehend notwendig sein).

Zusätzlich zu diesen für die passive Diffusion einer Substanz durch die Epithelbarriere wichtigen Veränderungen sind in die Medikamentenaufnahme auch aktive Transportprozesse involviert, z. B. das P-Glykoprotein. Bisher konnte jedoch keine wesentliche altersabhängige Veränderung in der P-Glykoproteinaktivität gefunden werden.

Die Verteilung eines Medikamentes richtet sich nach seinen chemischen Eigenschaften (Hydro- bzw. Lipophilität). Da bei älteren Patienten ein Anstieg des Fettanteils und ein Abfall des Wasseranteils der Körperkompartimente vorliegen, ist mit veränderten Verteilungsvolumina zu rechnen. Des Weiteren spielen Veränderungen der Plasmaproteine, v. a. ein im Alter erniedrigtes Serumalbumin, theoretisch eine Rolle. In der Summe können diese Veränderungen zu einem Anstieg der Serumkonzentration bei hydrophilen Substanzen führen und evtl. hier auch in einer Überdosierung resultieren, wohingegen bei lipophilen Substanzen mit erniedrigten Konzentrationen zu rechnen ist. Auch diese Veränderungen – obwohl wichtiger als die Absorptionsveränderungen, z. B. durch erhöhte freie Digoxinkonzentrationen – sind relativ gesehen auch von eher untergeordneter Bedeutung.

- **Den weitaus größten altersassoziierten Einfluss auf die Pharmakokinetik haben die Veränderungen in der Exkretion und hierbei wiederum die Veränderung der renalen Ausscheidung.**

Die Elimination eines Medikamentes erfolgt überwiegend in Abhängigkeit von seinen chemischen Eigenschaften hepatisch und/oder renal:

$$\text{Clearance}_{\text{total}} = \text{Clearance}_{\text{hepatisch}} + \text{Clearance}_{\text{renal}}$$

- **Als Faustregel kann gelten, dass lipophile Substanzen eher hepatisch und hydrophile Substanzen eher renal eliminiert werden.**

Die hepatische Clearance erfolgt in 2 Schritten (Phase-1- und Phase-2-Reaktion). In der Pha-

se-1-Reaktion wird mithilfe des Systems der Zytochrom-P450-(CYP)-abhängigen Oxydation das Pharmakon verändert und in einem zweiten Schritt (Phase-2-Reaktion) das entstandene Produkt zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit konjugiert. Limitierende Schritte hierbei sind einerseits der hepatische Blutfluss und andererseits die Enzymaktivität in der Phase-1-Reaktion. Die CYP-abhängigen Systeme zeigen charakteristische Isoformen, denen jeweils verschiedene Medikamente zugeordnet sind. Auf dieser Ebene kann es durch Konkurrenz der Substrate sowohl zur Inhibition eines CYP-Systems als auch zur Induktion kommen. Darüber hinaus besteht ein ausgeprägter Polymorphismus der einzelnen Enzymsysteme, der wiederum Erklärung sowohl für eine Non-Response als auch für erhöhte Wirkspiegel und die Auslösung einer unerwünschten Medikamentenwirkung sein kann. Beide für die Pharmakokinetik wichtigen Aspekte – sowohl der hepatische Blutfluss als auch die Phase-1-Reaktion – zeigen in höheren Lebensdekaden im Mittel einen leichten Abfall ihrer Kapazität, sodass aus diesem Grund bei älteren Patienten für die hepatische Elimination im Mittel eine Verminderung resultiert (Zeeh und Platt 2002). Die Dimension dieser altersassoziierten Veränderungen tritt jedoch gegenüber der beachtlichen interindividuellen Variabilität durch den genetischen Polymorphismus der Enzymsysteme (unten), aber vor allem auch der renalen Funktionseinschränkung deutlich in den Hintergrund.

Der wichtigste bestimmende Parameter der renalen Elimination ist die glomeruläre Filtrationsrate. Sie zeigt eine deutliche altersabhängige Verminderung (oben). Zusätzliche Sekretion und Reabsorptionsvorgänge im Bereich des Tubulussystems sind in ihrer Bedeutung für die Anpassung der Arzneimitteltherapie im Alter deutlich nachgeordnet. Dieses Kapitel ist oben ausführlich beschrieben, im Folgenden sollen die hier relevanten Aspekte der Arzneimittelverstoffwechslung behandelt werden. Hierbei spielen genetische Aspekte eine wesentlich größere Rolle als z. B. die renale Elimination.

Pharmakogenetik und Arzneimittelinteraktionen

Die Berücksichtigung individueller Eigenschaften wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Leber- und Nierenfunktion, aber auch die ethnische Herkunft ist seit Langem Grundlage einer auf den einzelnen Patienten hin optimierten Arzneitherapie. Bei der Polypharmakotherapie sind dabei nicht nur Additionen erwünschter Effekte, sondern auch eine extreme Verstärkung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu beachten, die insbesondere bei genetischen Veränderungen eine Rolle spielen können. Die Metabolisierung von mindestens der Hälfte aller Arzneimittel wird durch CYP-Enzyme in der Darmwand und vor allem der Leber bewältigt. Diese weisen teilweise ausgeprägte genetische Polymorphismen auf, d. h. die Individuen können aufgrund ihres genetischen Hintergrunds bestimmte Arzneimittel schlechter (oder seltener auch besser) als andere Individuen abbauen.

Für die Medikamentenmetabolisierung wesentliche abbauende Enzyme sowie Phase-2-Enzyme, die die Konjugation von Arzneimitteln bewirken, sind in  Tab. 1.7 zusammengefasst.

Die Pharmakogenetik beschreibt erbliche Varianten von Enzymen und Rezeptoren, die individuellen Variabilitäten in Pharmakokinetik und -dynamik zugrunde liegen. Polymorphismen sind definitionsgemäß phänotypisch erkennbare Varianten mit Häufigkeiten >1%. Durch Phänotypisierung mit Testsubstanzen (Plasmakonzentrationsbestimmung der Metabolite) konnten Patientenpopulationen hinsichtlich der Leistung ihrer hepatischen Metabolisierung in verschiedene Gruppen („rapid“, „intermediate“, „poor metabolizer“) eingeteilt werden. Diverse Studien haben gezeigt, dass Medikamentenspiegel und -effekte in Abhängigkeit von Polymorphismen der Zytochrome variieren. Diese werden heute zunehmend durch DNA-Sequenzierung zum Nachweis relevanter Mutanten identifiziert, und diese Techniken werden zunehmend billiger, sodass sogar eine Genomsequenzierung weniger als 100 EUR kosten kann. Daher erscheint eine