

Inhalt

Wehling, M., Scriba, P. C. <i>Vorwort</i>	891	Kolloch, R. E. <i>Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter: arterielle Hypertonie</i>	909
Epidemiologie und Mechanismen			
Brenner, H. <i>Epidemiologie geriatrischer Erkrankungen: Multimorbidität im Fokus</i>	892	Hoppe, U. C. <i>Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter: Herzinsuffizienz</i>	910
Wehling, M. <i>Klinisch-pharmakologisch wichtige, altersabhängige Veränderungen: Dimensionierung der Probleme der Pharmakotherapie im Alter</i>	894	Systemspezifische Therapie im Alter II: Stoffwechsel	
Fauler, J. <i>Probleme klinischer Studien bei alten Patienten</i>	896	Fuhrmann, U. <i>Hormontherapie der Frau im Alter: Lifestyle Drugs</i>	911
Blume, H. <i>Arzneimitteltherapie beim alten Menschen – Optimierung durch spezielle Darreichungsformen?</i>	897	Ringe, J. D. <i>Therapie der Osteoporose</i>	913
Systemspezifische Therapie im Alter I: ZNS – Herz-Kreislauf – Lunge		Hauner, H. <i>Therapie des Diabetes mellitus im höheren Lebensalter</i>	916
Hirsch, R. D. <i>Pharmakotherapie demenzieller Erkrankungen</i>	898	Gesundheitspolitische Aspekte der Pharmakotherapie älterer Menschen	
Stiens, G. <i>Pharmakotherapie psychiatrischer Erkan- kungen unter besonderer Berücksichtigung der atypischen Neuroleptika</i>	900	Schwartz, F. W. <i>Qualitätsaspekte der Versorgung älterer Patienten aus sozialmedizinischer und sozialrechtlicher Sicht</i>	917
Wiegand, M. H. <i>Schlaf und Schlafstörungen im Alter</i>	902	Gericke, C., Busse, R. <i>Gesundheitsökonomische Aspekte der Pharmakotherapie älterer Menschen</i>	918
Reichmann, H. <i>Pharmakotherapie des Parkinson- Patienten im Alter</i>	904	Oswald, W. D. <i>In Würde altern – selbständig und ohne Demenz</i>	921
Tölle, T. <i>Schmerztherapie im Alter</i>	905	After Dinner Lecture	
Ukena, D. <i>Pharmakotherapie pulmonaler Erkrankungen im Alter</i>	907	Grune, T. <i>Warum altern wir?</i>	924
		Autorenverzeichnis	925

Vorwort

Martin Wehling^a und Peter C. Scriba^b

Universitätsklinikum Mannheim^a und Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität^b, München

Die Arzneimitteltherapie ist die wichtigste therapeutische Maßnahme des Arztes und wird in ganz überwiegendem Umfang an älteren Patienten durchgeführt. Ausgerechnet diese Hauptempfänger unserer modernen (und nicht so modernen!) Arzneimittel sind im Hinblick auf die Pharmaka-Anwendung im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen schlecht untersucht. Empfehlungen und Leitlinien zur Arzneimitteltherapie sind häufig in bezug auf Sinn oder Unsinn einer Therapie bei Hochbetagten wenig ergiebig und so ist der praktisch tätige Arzt in seinen therapeutischen Überlegungen und Entscheidungen gerade beim älteren Patienten oft auf sich selbst gestellt. Nun wird die Anwendung von Arzneimitteln im Alter keineswegs einfacher, sondern aufgrund der meist gleichzeitig existierenden Vielzahl von Erkrankungen (allein schon zahlenmäßig) aufwendiger, wobei klar ist, daß hiermit auch Nebenwirkungs- und Interaktionsmöglichkeiten exponentiell ansteigen. Ein instinktives Verhalten ist denn auch die therapeutische Vermeidungshaltung, die in vielen Fällen sogar nützlich erscheint. So wurde die eigene (M. W.) Großmutter viele Jahre lang gegen eine arterielle Hypertonie mit Digoxin in konstanter Dosis behandelt. Zunehmend stellten sich Symptome wie Übelkeit, Verwirrtheit, Schwindel und andere ein, die wiederum pharmakotherapeutisch angegangen wurden. Das Problem löste sich erst mit vollständiger Wiederherstellung des Wohlbefindens, als die Unterlassung der Arzneimitteltherapie durch den Tod des Kollegen erzwungen wurde.

Daß diese Haltung der Vermeidung sicher suboptimal ist, leuchtet ein, insbesondere, wenn man die ersten z. B. auf dem Gebiet der Hypertoniebehandlung vorgelegten Resultate zur therapeutischen Beeinflussung von Krankheiten bei älteren Patienten betrachtet, die sehr optimistisch stimmen. Bei den an älteren Patienten durchgeführten Studien (z. B. SHEP oder SYSTEUR, im Bereich der Lipide jetzt die PROSPER-Study) profitierten diese mindestens ebenso wie die Jüngeren. Von einem therapeutischen Nihilismus kann also in der Regel gar keine Rede sein, wir müssen uns einfach dem

Thema der „Arzneimitteltherapie im Alter“ ausführlicher und vor allem wissenschaftlicher widmen.

Das Paul-Martini-Symposium 2003 „Pharmakotherapie im Alter: Anspruch und Wirklichkeit“ soll allgemeine Prinzipien der Pharmakotherapie beim älteren Menschen neben konkreten Therapiehinweisen bei speziellen Erkrankungen behandeln. Daß hierbei große Lücken bleiben, die auch durchaus den gegenwärtigen Stand der Beschäftigung mit dem Thema reflektieren, ist offensichtlich.

Die Versorgungsforschung, die Politik, Berufsverbände und Hilfsorganisationen sind dringend aufgefordert, sich dieses entscheidend wichtigen Themas anzunehmen und in einer alternden Gesellschaft nach Möglichkeiten und Wegen einer altersgerechten, z. T. sehr intensiven, z. T. natürlich aber auch zurückhaltenden Pharmakotherapie zu suchen.

Unter Berücksichtigung des Leitsatzes, daß jede Arzneimittelanwendung am Menschen ein nur durch genaue Beobachtung erfolgversprechendes Experiment ist, soll dieses Symposium zum rationaleren und sichereren Umgang mit Arzneimitteln im Alter beitragen.

Die Mainzer Akademie ist traditionell der Interdisziplinarität verpflichtet. Zwei Tage lang darf die Paul-Martini-Stiftung zu Gast sein. In diesem Jahr kommt das Gebiet der Gerontopharmakologie zu Wort, welches schon in sich Interdisziplinarität bietet. Die Paul-Martini-Stiftung versteht sich als Mittler und bietet die Diskussion zwischen universitärer und industrieller Forschung an. Daher werden auch in diesem Jahr an der Mainzer Tagung Wissenschaftler aus den Universitäten und aus der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden teilnehmen. In diesem Sinne wünschen wir dem Auditorium zwei anregende Tage.

Wir danken Frau Schwalbach und Herrn Throm für ihren großen Einsatz bei der Vorbereitung des Symposiums sowie dem Vorstand der Paul-Martini-Stiftung ebenso wie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) für die großzügige Unterstützung.

Epidemiologie und Mechanismen

Epidemiologie geriatrischer Erkrankungen: Multimorbidität im Fokus

Hermann Brenner

Deutsches Zentrum für Altersforschung an der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

Demographische Entwicklung

Die deutsche Bevölkerung wird in den kommenden Jahrzehnten dramatisch schrumpfen und altern: Einem Rückgang der Gesamtbevölkerungszahl, der in erster Linie aus den niedrigen Geburtenraten resultiert, wird ein deutlicher Anstieg der Zahl älterer Mitbürger entgegenstehen. Die Zunahme ist besonders ausgeprägt für die Gruppe der Hochaltrigen (80 Jahre und älter), deren Zahl sich binnen 50 Jahren mehr als verdoppeln, und deren Anteil an der Gesamtbevölkerung sich mehr als verdreifachen wird. Im Jahr 2050 wird mehr als jeder 11. Einwohner Deutschlands 80 Jahre oder älter sein, auf 100 20- bis 59jährige werden fast 75 Personen im Alter von 60 oder mehr Jahren kommen (gegenüber 41,3 im Jahre 2000) [1].

Spezifische Aspekte der Epidemiologie chronischer Erkrankungen im höheren Lebensalter

Multimorbidität

Neben der mit dem Alter zunehmenden Inzidenz und Prävalenz vieler chronischer Erkrankungen ist das gleichzeitige Auftreten verschiedener chronischer Erkrankungen, die Multimorbidität, ein wichtiges Charakteristikum des älteren Menschen, das im Rahmen der zumeist auf eine „Hauptdiagnose“ fokussierten medizinischen Betreuung oft nicht ausreichend berücksichtigt wird. So fanden sich bei 96 % aller Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie (Alter 70+) mindestens eine und bei 30 % fünf oder mehr behandlungsbedürftige internistische, neurologische, orthopädische oder psychische Erkrankungen [2]. Charakteristisch ist zugleich jedoch die teilweise sehr starke Diskrepanz zwischen objektiven Diagnosen und subjektiven Beeinträchtigungen. Während beispielsweise unter den objektiven Diagnosen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Risi-

kofaktoren im Vordergrund stehen, sind unter den Ursachen schwerer subjektiver Beeinträchtigungen Erkrankungen des Bewegungsapparates (insbesondere Arthrosen, Dorsopathie und Osteoporose) am häufigsten.

Gleichzeitiges Auftreten körperlicher und psychischer Erkrankungen

Das häufig zu beobachtende gleichzeitige Auftreten körperlicher und psychischer Erkrankungen (hierbei insbesondere demenzieller und depressiver Erkrankungen) ist für die medizinische Versorgung älterer Menschen von größter Bedeutung. Es geht oft mit einer erschwerten Diagnosestellung somatischer Erkrankungen, einer verminderten Compliance im Rahmen der Therapie sowie beträchtlich erhöhtem Bedarf an medizinischen und pflegerischen Behandlungsressourcen einher.

Erkrankungen und funktionelle Beeinträchtigungen

Chronische Erkrankungen im höheren Lebensalter gehen häufig mit funktionellen Defiziten einher, deren Art und Ausprägung für die Lebensqualität der Betroffenen und die Inanspruchnahme von medizinischen und pflegerischen Leistungen vielfach sehr viel entscheidender ist als die genaue medizinische Diagnose, die bei der Ermittlung medizinischen und pflegerischen Versorgungsbedarfs jedoch vielfach keine adäquate Berücksichtigung finden [3–5].

Selektives Überleben

Nicht bei allen chronischen Erkrankungen ist eine Zunahme der Prävalenz bis in die höchsten Altersstufen zu verzeichnen. So nimmt beispielsweise die Prävalenz der Hyperlipidämie oder der arteriellen Hypertonie in den höchsten Altersstufen wieder ab, was zumindest teilweise durch einen selektiven Überlebensvorteil von Personen ohne diese Erkrankungen zu erklären ist.

Mangel an Daten

Ein vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung besonders gravierendes Problem ist jedoch der generelle Mangel aussagekräftiger epidemiologischer Daten für die ältere Bevölkerung. So existieren in Deutschland, anders als in anderen Ländern, aussagekräftige epidemiologische (bevölkerungsbezogene) Krankheitsregister nur für einzelne wenige chronische Erkrankungen des höheren Lebensalters. Selbst wo Krankheitsregister in größerem Umfang bestehen (wie z. B. für Krebserkrankungen), stehen vielfach die rechtlichen Rahmenbedingungen, insbesondere die im internationalen Vergleich sehr restriktiven Datenschutzbestimmungen, einer für die Erfüllung der Registerfunktionen erforderlichen Vollständigkeit der Registrierung entgegen, so daß aussagekräftige Analysen zu Inzidenz, Prävalenz und Prognose häufig nur für sehr eingeschränkte Regionen oder auf der Basis entsprechender Daten aus andern Ländern möglich sind (z. B. [6, 7]). Oft jedoch ist die ältere Bevölkerung aus epidemiologischen Erhebungen ganz ausgeschlossen.

Versorgungsepidemiologische Daten

Aufgrund des weitgehenden Fehlens epidemiologischer Primärdaten zur Inzidenz und Prävalenz chronischer Erkrankungen des höheren Lebensalters sowie wegen ihres unmittelbaren Bezugs zu den derzeitigen und künftigen Herausforderungen der medizinischen Versorgung sind versorgungsepidemiologische Sekundärdaten für die Charakterisierung der epidemiologischen Situation älterer Menschen von großer Bedeutung. Daher werden entsprechende Daten exemplarisch für je einen besonders wichtigen Sektor aus dem ambulanten und dem stationären Bereich der medizinischen Versorgung dargestellt.

Ambulante medizinische Versorgung

Exemplarisch für den ambulanten Bereich der medizinischen Versorgung seien Daten zum Arzneiverbrauch der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung im Jahre 2001 genannt. Danach steigt der Arzneimittelverbrauch im höheren Lebensalter drastisch an und liegt bei den über 60jährigen ca. 3- bis 12mal so hoch wie bei den unter 45jährigen. Oberhalb des 75. Lebensjahrs liegt der durchschnittliche tägliche Arzneimittelverbrauch bei mehr als drei definierten Tagesdosen verschreibungspflichtiger Medikamente [8].

Schlüsselt man den Arzneimittelverbrauch der über 60jährigen nach den häufigsten Indikationsgruppen auf, so findet man die höchsten Verordnungen für Herz-Kreislauf-Medikamente, insbesondere die Indikationsgruppen, Betablocker / Calciumblocker / Angiotensin-Hemmstoffe und Antihypertonika. In den höchsten Altersgruppen nehmen darüber hinaus die Verordnung von Koronarmitteln und Diuretika stark zu. Eine stetige Zunahme der Verordnungshäufigkeit mit dem Alter findet sich auch für Anagatika / Antirheumatika, Hypnotika / Sedativa, Laxantia, Magen-Darm-Mittel, Psychopharmaka und, mit Ausnahme der höchsten Altersgruppe, Antidementiva, Ophthalmika und Thrombozytenaggregationshemmer.

Stationäre medizinische Versorgung

Exemplarisch für den stationären Bereich der medizinischen Versorgung seien Daten zu den Krankenhaustagen der älteren Bevölkerung genannt. So wäre (bei gleichbleibender Behandlungsdauer) im Zeitraum von 1998 bis 2050 mit einer Zunahme der Gesamtzahl der Krankenhaustage um etwa ein Drittel zu rechnen [9]. Diese Zunahme geht fast ausschließlich auf die Altersgruppe der über 75jährigen zurück, für die aufgrund des starken Anwachsens dieser Bevölkerungsgruppe eine Zunahme der Krankenhaustage um fast das 3fache zu erwarten ist. Betrug der Anteil der Krankenhaustage, der auf die über 75jährigen entfiel, im Jahr 1998 noch weniger als ein Viertel, so wird dieser Anteil im Jahr 2050 auf fast die Hälfte ansteigen.

Betrachtet man das Spektrum der für die stationäre Behandlung der älteren Bevölkerung primär verantwortlichen Diagnosehauptgruppen, so liegen sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die Krankheiten des Kreislaufsystems an erster, die Neubildungen an zweiter Stelle. Vergleichsweise hohe Anteile mit Werten um 10 % entfallen bei den Frauen noch auf Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane, Krankheiten der Verdauungsorgane, Krankheiten des Skeletts, der Muskeln und des Bindegewebes sowie Verletzungen und Vergiftungen, bei Männern ebenfalls auf Krankheiten der Verdauungsorgane und, in der Altersgruppe ab 75 Jahren, auf Krankheiten der Atmungsorgane.

Literatur

- [1] Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. Ergebnisse der 9. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2000)
- [2] Steinhagen-Thiessen, E., Borchelt, M., Morbidität, Medikation, und Funktionalität im Alter. In: P. B. Baltes, K. U. Mayer (Hrsg.): Die Berliner Altersstudie. Akademie-Verlag, Berlin (1996)
- [3] Brenner, H., Kliebsch, U., Siebert, H., Empirische Analysen zur sozialmedizinischen Begutachtung von Pflegebedürftigkeit vor dem Hintergrund eines Urteils des Bundessozialgerichts. *Gesundheitswesen* **58**, 272 (1996)
- [4] Kliebsch, U., Stürmer, T., Siebert, H et al., Risk factors for institutionalization in an elderly disabled population. *Eur. J. Public Health* **8**, 106 (1998)
- [5] Kliebsch, U., Siebert, H., Brenner, H., Extent and determinants of hospitalization in a cohort of older disabled people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 289 (2000)
- [6] Brenner, H., Stegmaier, C., Ziegler, H. Projektion der Krebsneuerkrankungen bis zum Jahr 2002. Ein Beitrag zur Bedarfsplanung im Gesundheitswesen aus dem Saarländischen Krebsregister. *Gesundheitswesen* **55**, 648 (1993)
- [7] Brenner, H., Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* **360**, 1131(2002)
- [8] Nink, K., Schröder, H. Der Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland. In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2002*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg etc. (2002)
- [9] Schulz, E., Leidl, R., Koenig, H.-H., Auswirkungen der demographischen Alterung auf den Versorgungsbedarf im Krankenhausbereich. Modellrechnung bis zum Jahre 2050. Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin, *Wochenbericht* **67**, 739(2000)

Klinisch-pharmakologisch wichtige, altersabhängige Veränderungen: Dimensionierung der Probleme der Pharmakotherapie im Alter

Martin Wehling

Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Mannheim

Die Anwendung von Arzneimitteln ist die am häufigsten geübte therapeutische ärztliche Maßnahme. Jeder Arzt (einzige dem Autor bekannte Ausnahme: einzelne Psychotherapeuten) verordnet Arzneimittel; in den so genannten konservativen Fächern, insbesondere der Inneren Medizin, ist dies sogar mit Abstand die wichtigste therapeutische Maßnahme. In den Industrienationen sind die alten Menschen (> 65 Lebensjahre) die am stärksten anwachsende Bevölkerungsgruppe. Am geriatrischen Patienten manifestieren sich dabei häufig mehrere überlappende, oft chronische Krankheits-Prozesse, die Indikationen zu z. T. lebensbegleitender Arzneimitteltherapie darstellen (vor allem Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, aber auch psychiatrische Krankheitsbilder wie Demenz).

Am Zustandekommen von unerwünschten Nebenwirkungen ist eine Fülle von Faktoren netzwerkartig beteiligt, die altersbedingt zunehmen, wie Organfunktionsstörungen (z. B. Nierenfunktion), Polypharmazie, Therapietreuestörungen und andere.

Arzneimittel-induzierte Symptome sind ein häufiger, wenn nicht sogar der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen in der Geriatrie. Problematischerweise können diese Symptome als neue Erkrankungen fehlinterpretiert werden und zu einer Ausweitung der Medikation führen. Beispielsweise wurde bei älteren Patienten unter Metoclopramid-Therapie (antidopaminerge, daher Parkinson-fördernde Nebenwirkung) dreimal so häufig eine Parkinson-Therapie begonnen wie in einem Vergleichskollektiv ohne Metoclopramid.

Eine Reihe von Medikamenten wird zur Anwendung am alten Patienten als ungeeignet beurteilt bzw. erfordert eine besondere Vorsicht. Dazu gehören z. B. langwirksame Benzodiazepine (z. B. Diazepam) und Antidepressiva vom Amitriptylin-Typ. Derartige Empfehlungen können eine Entscheidungshilfe im praktischen Alltag darstellen. Grundsätzlich beruhen aber Einschränkungen in der geriatrischen Arzneimitteltherapie nicht a priori auf dem Alter, sondern v. a. auf den begleitenden Umständen (veränderte Organfunktion, Morbidität, Therapietreue) des Patienten.

Das ungeheure Ausmaß der positiven Möglichkeiten, aber auch der „Bedrohung“ durch unsachgemäße Anwendung durch eine Arzneimitteltherapie, soll nur grob durch folgende Zahlen belegt werden. Es werden pro Jahr in Deutschland Arzneimittel im Wert von fast 20 Milliarden Euro verkauft; jeder über 60jährige wird im Durchschnitt mit 3 Arzneimitteln dauertherapiert. Die über 60jährigen machen 22 % der Bevölkerung aus, verbrauchen aber 54 % der Arzneimittel, sind also um den Faktor 2,4 überrepräsentiert. Dies zeigt neben der Bedeutung der Arzneimitteltherapie allgemein vor allem die Zuspitzung aller Probleme im Alter.

Der besonderen Bedeutung der Arzneimitteltherapie kann nur gerecht werden, wer sowohl Nutzen als auch Risiko in ihrem Verhältnis zu einander richtig einschätzen kann. Wenn Zahlen genannt werden, nach denen allein in Deutschland jährlich bis zu 20 000 Patienten „an“ Pharmaka sterben, 7 % aller Todesfälle in mehr oder weniger kausalem Zusammenhang mit deren Einnahme stehen, 20 bis 25 % aller Krankenhausaufnahmen aufgrund von *Arzneimitteln Nebenwirkungen* zumindest mitverursacht sind, dann zeigt dies die Komplexität der Anwendung mit ihren diesbezüglichen Folgen.

Daß viele der Nebenwirkungen (bis zu 50 %) vermeidbar wären, liegt auf der Hand. Allerdings fehlt es als wahrscheinlich wirksamster Maßnahme zur Erreichung dieses Zieles an *Aus-, Weiter- und vor allem Fortbildung* in diesem leider überall nur unterrepräsentierten Bereich. Nach eigenen Schätzungen beträgt der Anteil der pharmakotherapeutischen am allgemeinen Curriculum des Medizinstudiums nur 6 bis 10 % und stellt somit eine massive Mangelversorgung dar. In der Förderung dieser Lehrinhalte, aber auch der klinischen Pharmakologie als *therapeutischem Querschnittsfach* sollte daher eine vordringliche gesundheitspolitische Aufgabe gesehen werden, wenn sich an den oben geschilderten Zahlen etwas ändern soll.

Auf der anderen Seite lassen derartige Darstellungen leicht einen therapeutischen Nihilismus entstehen, der völlig unberechtigt ist. Die positiven Möglichkeiten des großen *Arzneimittelschatzes*, den wir heute besitzen,

waren noch nie so eindrucksvoll, so gut belegt und vielseitig wie heute. Gerade hat einmal wieder ein vermeintlicher oder echter *Pharmaskandal* das Vertrauen in die Sicherheit von Arzneimitteln erschüttert, in dem für eines der Cholesterin-senkenden Statine, das Cerivastatin, eine Häufung von gravierenden und z. T. *tödlichen Rhabdomyolysen* beschrieben wurde. Gleich wurde der zu weitgehende Einsatz der anderen, langjährig an vielen Millionen Patienten erprobten Statine gerügt, eine Verunsicherung der Ärzte und Patienten war die Folge. In dieser emotionalen Diskussion war allerdings der großartige Fortschritt übersehen worden, der mit der Einführung dieser Substanzgruppe in die Lipid-senkende Therapie erzielt werden konnte, übrigens in besonderem Maße auch beim geriatrischen Patienten. In einer einfachen Zahlenabschätzung lässt sich zeigen, daß diese Substanzen höchstens bei 1:100 000 Behandlungsjahren eine tödliche Nebenwirkung auslösen, wahrscheinlich nur in einer Frequenz von 1:1 Million. Die sog. 4S-Studie zeigte jedoch, daß genau mit dieser Therapie in der Sekundärprävention (also nach Herzinfarkt oder bei sicheren Zeichen der koronaren Herzerkrankung) auf 100 000 Behandlungsjahre 700 Patientenleben zu retten waren. Eine derartig günstige Risiko-Nutzen-Relation (*schlechtestenfalls 1:700*) kann sonst fast keine Intervention der gesamten Medizin aufweisen, nicht einmal eine einfache Blinddarmoperation.

Bei konsequenter Anwendung dieser Erkenntnisse könnten in Deutschland allein 100 000 Todesfälle pro Jahr verhindert werden, aber diese Umsetzung von Empfehlungen auf der Basis solider Daten findet leider gerade bei alten Patienten nicht statt. In einer eigenen Studie war der Zielwert der Cholesterin-senkenden Therapie bei schon bestehender koronarer Herzkrankheit (LDL-Cholesterin unter 100 mg/dL) nur bei 4 % der Patienten erreicht, die anderen nahmen nicht oder nur teilweise am medizinischen Fortschritt teil. Ähnliche

Zahlen gibt es für die Umsetzung von Therapieempfehlungen oder Leitlinien für alle häufigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den Diabetes mellitus.

Daher könnten wir die Särge dieser nichtgeretteten Patienten auf einer Länge von über 200 km aneinanderreihen, entsprechend der Strecke von Frankfurt nach Düsseldorf.

Die Notwendigkeit dieser drastischen Verdeutlichung eines der größten Versorgungsskandale ist beklemmender Ausdruck der Sprachlosigkeit, der Ignoranz oder einfach Hilflosigkeit verantwortlicher Stellen, denn ohne diese Veranschaulichung scheint kein für eine Änderung notwendiger Druck zu entstehen.

Nur stete Aufklärungsarbeit, Appelle an alle beteiligten Personen, vor allem die Politiker, aber auch die Patienten, ihre Rechte einzufordern, können hier etwas ändern.

Daß dies wiederum viel Geld kostet, ist sicher ein großes Problem. Zunächst sollte aber durch einen rationalen Einsatz vorhandener Mittel Geld für diese ethischen Therapien freigesetzt werden. Es gibt ein großes Einsparpotenzial im Arzneimittelbudget selbst, wenn man z. B. die vielen unwirksamen, aber nebenwirkungsträchtigen Medikamente weglasse. Noch größer ist das Einsparpotenzial allerdings für eine Reduktion der gerade im Herz-Kreislaufbereich oft überbordenden Diagnostik. In unserem Gesundheitssystem werden etwa 80 % für Diagnostik, nur 20 % für Therapie ausgegeben. Letztere ist aber der eigentliche Grund, das System in Anspruch zu nehmen. Hier ist sicher ein Umdenken erforderlich.

Die Arzneimitteltherapie gerade des älteren Patienten ist eine große Herausforderung; sie bietet aber bei beherrschbaren Risiken große Chancen für ein nicht nur einfach längeres, sondern auch aktives und von Krankheiten unbeschwertes Leben – Chancen, die leider oft ungenutzt bleiben.

Probleme klinischer Studien bei alten Patienten

Joachim Fauler

Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Ältere Menschen sind trotz der zunehmenden Überalterung unserer Bevölkerung in klinischen Arzneimittelstudien eine Rarität. Diese Tatsache ist insofern sehr problematisch, als der Arzneimittelverbrauch nach dem 50. Lebensjahr stetig ansteigt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingt durch die falsche Wahl des Arzneimittels oder nicht adäquate Dosierung durch eine fehlende Dosisanpassung sind häufig die Ursache für Krankenseinweisungen bei alten Menschen. Für viele Arzneimittel liegen jedoch diese Informationen nicht vor oder die Studien wurden an 50- bis 65jährigen Patienten durchgeführt, also einer Population, die nicht die speziellen Belange der alten Patienten ausreichend berücksichtigt. Für die Zulassung von Arzneimitteln sind in Deutschland keine speziellen klinischen Studien mit geriatrischen Patienten erforderlich, es sei denn, die Anwendung des Arzneimittels ist explizit für alte Menschen vorgesehen.

Bei klinischen Studien mit alten Menschen muß grundsätzlich zwischen den Veränderungen durch den Alterungsprozeß und den Veränderungen durch Krankheiten unterschieden werden. Das Altern ist ein irreversibler physiologischer Prozeß, der mit dem Tod endet. Er unterliegt einer erheblichen Schwankungsbreite und geht einher mit Veränderungen der Körpergewebe und Flüssigkeitsverteilung sowie einer Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion und hat deshalb einen großen Einfluß auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln. Die große Streubreite dieser Veränderungen erfordert klinische Studien mit hohen Patientenzahlen. Außerdem ist bei diesen Studien die ständig steigende Lebenserwartung zu berücksichtigen, so ist die durchschnittliche Lebenserwartung in den letzten 50 Jahren um mehr als 9 Jahre gestiegen. Durch Patienten über dem 80. Lebensjahr nimmt die Heterogenität bezüglich der Mobilität im Vergleich zu den 60jährigen noch einmal erheblich zu. Aus dieser enormen Streuung ergibt sich auch das bis heute völlig unbefriedigend gelöste Problem, was als altersentsprechender „Normalzustand“ zu betrachten ist. Neben der Beeinflussung pharmakokinetischer Daten durch das Altern sind Untersuchungen zur pharmakodynamischen Wirkung von Arzneimitteln bei alten Menschen die Ausnahme. Unser Wissen, warum die Verträglichkeit eines Arzneimittels bei alten Patienten sich erheblich von der bei jüngeren Patienten unterscheidet, ist fragmentarisch und kann nicht nur durch klinische Studien, sondern muß auch durch Grundlagenforschung begleitet werden. Die Un-

terschiede in der Verträglichkeit von Arzneimitteln sind für die Compliance des Patienten von entscheidender Bedeutung. Für eine effektivere Arzneimitteltherapie benötigen wir daher dringend große klinische Studien, in denen Patienten mit einem Alter von 70 – 80 Jahren die Hauptpopulation darstellen.

Die Gründe für die geringe Berücksichtigung alter Menschen in klinischen Studien sind vielfältig. Die Multimorbidität und die eingeschränkte Kompensationsfähigkeit des alten Menschen erhöhen das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und schränken gleichzeitig die Aussagekraft klinischer Studien bei neu entwickelten Arzneimitteln erheblich ein. Nicht nur die Multimorbidität sondern auch deren Behandlung stellt ein wichtiges Problem für die Beurteilung eines zu untersuchenden Arzneimittels dar, da sowohl erwünschte wie auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen beeinflussbar sind, so daß die kausalen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen des zu untersuchenden Arzneimittels nur schwer oder gar nicht ermittelbar sind.

Die beschränkte Lebenserwartung alter Patienten muß bei Endpunktstudien berücksichtigt werden, da der physiologische Prozeß des Sterbens von dem Prozeß der Erkrankung und einer möglichen Beeinflussung beider durch das Arzneimittel überlagert wird.

Ein weiteres zentrales Problem für die Durchführung von klinischen Studien an alten Patienten ist die Einwilligungsfähigkeit des Patienten. Der Patient muß in der Lage sein, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, und er muß sein Recht, die Einwilligung jederzeit widerrufen zu können, wahrnehmen können. Dieses Recht auf Selbstbestimmung kann nur gewährleistet werden, wenn bei Einschluß und auch während des Studienverlaufs diese Fähigkeit einer Überprüfung unterliegt. Insbesondere bei solchen Patienten ist es von erheblicher Bedeutung, bei denen in klinischen Studien z. B. eine antidementive Therapie untersucht werden soll und es absehbar ist, daß sich die kognitiven Fähigkeiten reduzieren werden. Es stellt sich die Frage, ab wann der gesetzliche Vertreter diese Rechte übernehmen muss.

Das Altern ist ein irreversibler Prozeß, der mit dem Tod endet. Ethisch ist die Forderung zu stellen, daß klinische Studien bei alten Patienten hauptsächlich der Erhaltung der Selbstständigkeit und der Verbesserung der Lebensqualität dienen sollten und nicht der Verlängerung der allgemeinen Lebensdauer.

Arzneimitteltherapie beim alten Menschen – Optimierung durch spezielle Darreichungsformen?

Henning Blume

SocraTec R&D GmbH, Oberursel

Der Erfolg einer medikamentösen Behandlung kann in manchen Indikationsbereichen durch Arzneiformen, die gezielt für die jeweilige therapeutische Zielgruppe sowie das betreffende Anwendungsgebiet optimiert wurden, wirksam unterstützt werden. Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Entwicklung solcher Präparationen ist dabei, daß im ersten Schritt zunächst eine medizinische Rationale für die Festlegung des geeigneten biopharmazeutischen Profils der Arzneiform entwickelt wird. Als Basis hierfür sind bestimmte grundlegende Informationen zu den Eigenschaften des jeweiligen Arzneistoffs bzw. der angestrebten Darreichungsform unerlässlich.

In diesem Zusammenhang müssen die speziellen Gegebenheiten beim älteren Menschen berücksichtigt werden. Dies gilt für die veränderten physiologischen Bedingungen, vor allem die Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt, ebenso wie für die Anwendung der Arzneiformen selbst, z. B. hinsichtlich Schluckbarkeit sowie genauer Dosierung. Ein Blick auf die am Markt derzeit angebotenen Produkte zeigt, daß dieser Frage bislang eher nur eine untergeordnete Bedeutung zugemessen wurde.

Drug Delivery und Resorption von Arzneimitteln

Die physiologischen und molekularbiologischen Prozesse, die für die Resorption von peroral applizierten Arzneimitteln von Bedeutung sind, stehen seit mehreren Jahren im Zentrum pharmazeutischer Forschungsaktivitäten weltweit. Aktuelle Forschungsergebnisse haben unser Verständnis für die beteiligten aktiven und passiven Mechanismen grundlegend erweitert und modifiziert. Diese Erkenntnisse sind für die Entwicklung optimierter Arzneimittel von fundamentaler Bedeutung. Dabei geht es nicht nur um die zellulären Prozesse, z. B. die Beteiligung von Transportern oder metabolisierenden Enzymen, sondern vor allem auch um die Frage, aus welchen Bereichen des Gastrointestinaltraktes die jeweiligen Arzneistoffe vorrangig resorbiert werden.

In diesem Zusammenhang ist unser Kenntnisstand hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen jungen

gesunden Personen, die in vielen klinischen Untersuchungen der Phase I die normale Studienpopulation bilden, und älteren Patienten, die in der Regel die eigentliche Zielgruppe für therapeutische Maßnahmen darstellen, noch wenig umfassend. Die allgemein bekannten Fakten, z. B. bezüglich der pH-Verhältnisse im Magen und der Motilität des Gastrointestinaltraktes, müssen jedoch bei der Konzeption optimierter Darreichungsformen adäquat berücksichtigt werden, vor allem wenn es sich dabei um Produkte mit modifizierter Wirkstofffreisetzung handelt.

Bisher ist diesen Fragen nicht generell die erforderliche Aufmerksamkeit entgegengebracht worden. Untersuchungen zu den Eigenschaften bestimmter Darreichungsformen wurden nur in Ausnahmefällen auch gezielt an Populationen älterer Probanden durchgeführt. Um dieses Manko zu beheben, müßten ähnlich wie bei Arzneimitteln für Kinder ggf. spezielle Anreize geschaffen und diesen Fragen bei der Zulassung besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Optimierung der Anwendbarkeit

Ältere Menschen haben bisweilen Probleme mit der Anwendung bestimmter Arzneimittel. Diese können die Applikation unmittelbar betreffen, wie z. B. bei der Einnahme von Kapseln, die mit größeren Mengen Flüssigkeit erfolgen soll, oder auch deren Vorbereitung, z. B. durch Zerteilen von Tabletten mit Bruchkerbe oder Abzählen bestimmter Tropfmengen.

Diesen Schwierigkeiten kann oftmals mit relativ einfachen Maßnahmen wirksam begegnet werden. Voraussetzung ist jedoch, daß man sich diesen Fragen mit der erforderlichen Aufmerksamkeit widmet und bereit ist, in entsprechende Entwicklungen zu investieren.

Ausblick

Nachdem in den 90er Jahren der gezielten Entwicklung optimierter Darreichungsformen in der pharmazeutischen Industrie eher eine weniger große Bedeutung beigemessen worden ist, scheint dieser Aspekt in jüngster Zeit wieder verstärkt in den Fokus zu kommen.

Diese Tendenz ist im Interesse der Zielgruppen für die medikamentöse Therapie, seien es Kinder oder ältere Menschen, nachdrücklich zu begrüßen.

Erfolge sind dabei auf dem Weg zur Optimierung der Anwendbarkeit einfacher zu erreichen. Hier bedarf es der Zuwendung zu solchen Fragestellungen sowie der kreativen Potenz bei der intelligenten Lösung der erkannten Problemstellungen. Dagegen sind Verbesserungen der therapeutischen Möglichkeiten bestehender

Arzneimittel, z. B. in Form eines günstigeren Nutzen-Risiko-Potentials oder eines vereinfachten Einnahmeschemas, generell schwieriger zu realisieren. Hier bedarf es oftmals umfangreicherer Grundlagenstudien, die nur bei einem entsprechenden Marktpotential in Angriff genommen werden. Um hier geeignete Anreize zu schaffen, müßten spezielle Rahmenbedingungen für die Zulassung festgelegt und ggf. auch gezielte Fördermaßnahmen eingeleitet werden.

Systemspezifische Therapie im Alter

I: ZNS – Herz-Kreislauf – Lunge

Pharmakotherapie demenzieller Erkrankungen

Rolf D. Hirsch

Abteilung für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychiatrisches Zentrum, Rheinische Kliniken, Bonn

Die Demenzen, ein Sammelbegriff für unterschiedliche Krankheitsbilder, sind eine der häufigsten und folgenreichsten psychischen Erkrankungen im höheren Lebensalter, die neben den außergewöhnlichen Belastungen für Betroffene und Pflegende mit hohen gesellschaftlichen Kosten verbunden sind. Sie sind zu einem der größten Gesundheitsprobleme geworden.

Entscheidend für den alten Menschen, dessen Angehörige und auch die Gesellschaft, ist, daß bei auftauchendem Verdacht einer Demenz eine möglichst sorgfältige sowie ausreichende Diagnostik und darüber hinaus auch ein mehrdimensionales Assessment stattfindet. Ist die Diagnose gesichert, bedarf es eines einfühlsamen und aufklärenden Gespräches mit dem Kranken und seinen Angehörigen. Informationen über die Krankheit, ihren Verlauf, Behandlungsmöglichkeiten und lokale Hilfsstrukturen sind ebenso wichtig wie Fragen zum Umgang der Angehörigen mit dem Kranken, soziale Unterstützung der Angehörigen und Vermittlung von Angehörigengruppen. Zudem sollten rechtliche und finanzielle Fragen angesprochen werden.

Die Behandlung eines Menschen mit einer Demenz ist mehrschichtig und erfordert eine multidisziplinäre

sowie oft auch eine institutionsübergreifende Arbeitsweise. Entscheidend ist nicht die Vielzahl der Interventionen, die eingesetzt werden, sondern die Erstellung eines individuellen multimodalen Behandlungs- und Pflegeplans, in welchem qualitätsorientiert und effizient die verschiedenen Interventionen eingesetzt und, wenn erforderlich, im Verlauf verändert werden. Die gemeinsame Zielvorstellung der Beteiligten soll sein, (kognitive und nicht-kognitive) Kompetenzen sowie Selbstbestimmung und Selbständigkeit der kranken Menschen so lange wie möglich aufrechtzuerhalten und alles zu tun, um dessen Lebensqualität und Würde zu gewährleisten.

Die pharmakologische Behandlung alter Patienten bedarf einer genauen Kenntnis der Pharmakokinetik und -dynamik sowie der physiologischen, psychischen und sozialen Besonderheiten alter Menschen. Zu berücksichtigen ist auch die sehr große inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite der verschiedenen Fähigkeiten und Fertigkeiten des alten Menschen. Die Risiken, die durch Über-, Unter- und Fehlmedikation entstehen, sollten nicht unterschätzt werden. Die Interaktion von mehreren gleichzeitig verordneten Medika-

menten ist meist unbekannt. Manche Verhaltensauffälligkeiten von Menschen mit Demenz sind ursächlich beziehungs- oder umweltbedingt. Es wäre ein Kunstfehler, hierbei sofort Psychopharmaka einzusetzen, ohne die Entstehung zu klären und zunächst Verhaltensmodifikationen zu versuchen.

Die Pharmakotherapie eines Menschen mit einer Demenz muß individuell und stadiengerecht durchgeführt werden. Neben der Beeinflussung der kognitiven Störungen ist es von besonderer Bedeutung, die „Psychological and Behavioral Signs and Symptoms of Dementia“ (BPSSD) adäquat neben nichtmedikamentösen Interventionen auch medikamentös zu behandeln. Diese Störungen sind die sozioökonomisch bedeutsamsten Symptome von Demenzkranken, da diese die Hauptbelastungen für Pflegende sowie entscheidende Ursachen für Klinikeinweisung und Heimübersiedlung sind.

Da bekannt ist, daß ein Teil der Menschen mit Demenzen auch häufiger als Nicht-Demenzkranken körperliche Erkrankungen (Multimorbidität) oder Behinderungen (Polypathie) haben sowie manche Demenzen durch körperliche Erkrankungen mitverursacht oder deren Symptomatik verschlechtert werden können, ist eine adäquate medikamentöse Behandlung dieser organischen Störungen ein wichtiger Bestandteil einer Pharmakotherapie von Menschen mit Demenzen.

Zur Beeinflussung von kognitiven Störungen wurden früher zahlreiche Medikamente unterschiedlichster Pharmakologie eingesetzt, die als „Nootropika“ bezeichnet wurden. Erst seit einigen Jahren hat sich der Begriff „Antidementiva“ eingebürgert, der verdeutlichen soll, daß diese Gruppe der Medikamente spezifisch gegen demenzielle Symptome wirkt. Allerdings werden beide Begriffe häufig synonym gebraucht. Z. T. werden als Antidementiva nur die bezeichnet, die nach aktuell gültigen Kriterien für die Indikation Demenz, meist Alzheimer Demenz, klinisch geprüft und als wirksam befunden wurden.

Nootropika/Antidementiva sind zentral wirksame Arzneimittel, die höhere integrative Hirnfunktionen verbessern sollen. Hauptindikationsgebiet sind die zerebralen Leistungsstörungen bei demenziellen Prozessen. Ziel ist eine symptomatische Verringerung der kognitiven Leistungseinbußen und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zudem soll eine Verzögerung des Verlaufs des Krankheits-Prozesses erreicht werden. Beeinflußt werden sollen aber auch nichtkognitive Symptome.

Sowohl für die Behandlung der Alzheimer Demenz wie auch für die Behandlung der vaskulären Demenz gibt es diesbezügliche Medikamente. Die wichtigsten sind:

- *Acetylcholinesterase-Hemmer*: Deren Wirkung ist für leichte bis mittelgradige Alzheimer-Demenzen nachgewiesen. Zu fortgeschrittenen Demenzen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Erste Studienergebnisse zeigen aber, daß AchE-Hemmer auch bei der Behandlung anderer demenzieller Erkrankungen wie z. B. vaskuläre Demenzen und der Demenz mit Lewy-Körpern effektiv sein können.
- *Glutamatmodulator Memantin*: Zahlreiche Untersuchungen, insbesondere neueren Datums, den EU-

Leitlinien entsprechend, belegen die Wirksamkeit von Memantin auch bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz sowie bei vaskulären Demenzformen.

- *Ginkgo biloba-Spezialextrakt Egb 761*: In zahlreichen klinischen Studien wurden positive Wirkungen dieses Präparates auf die mentale Funktion von Demenz-Patienten in den letzten 25 Jahren nachgewiesen. Da die bei den früheren Studien durchgeführten Untersuchungsmethoden nicht den modernen EU-Leitlinien genügen, bleibt deren spezifische Wirksamkeit umstritten. Neuere Untersuchungen sollen jetzt den geforderten Wirksamkeitsnachweis bringen.
- *Andere Nootropika*: Pyritinol, Dihydroergotamin, Nicergolin und Piracetam sind als wichtigste Medikamentengruppen zu nennen. Bei den meisten Substanzen ist deren Wirkmechanismus noch nicht ausreichend bekannt. Mögen sie auch nicht mehr „1. Wahl“ sein, wie aus den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hervorgeht, so wäre es nicht sinnvoll, diese ganz auszugrenzen.

Für die vielfältigen sowie unterschiedlichen emotionalen und Verhaltensstörungen, die im Verlauf eines Demenz-Prozesses in mannigfacher Ausprägung auftreten können, gibt es eine Reihe von spezifisch wirksamen Psychopharmaka. Bekannt ist, daß auch die Antidementiva/Nootropika eine positive Wirkung auf nichtkognitive Störungen haben. Psychopharmaka sollten in der Regel – mit Ausnahme von Akutsituationen – erst dann eingesetzt werden, wenn die Symptomatik über mehrere Tage oder Wochen anhält. Begonnen werden sollte mit einer niedrigen Dosis mit langsamer Steigerung. Häufig reicht eine niedrige Erhaltungsdosis aus. Absetzungsversuche sind immer wieder notwendig. Zudem können diese Medikamente auch die kognitiven Ressourcen eines Patienten beeinträchtigen. Daher sollte die Auswahl sehr sorgfältig und deren Überprüfung auf Effizienz und Notwendigkeit sehr engmaschig sein. „Sedierungen“ sollten vermieden werden. Zu bevorzugen sind nebenwirkungsarme und nicht cholindefizit-steigernde Psychopharmaka wie z. B. atypische Neuroleptika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Benzodiazepine sollten nach Möglichkeit nicht verabreicht werden.

Während des Behandlungsverlaufes sind kontinuierlich kognitive und nicht-kognitive Symptome und deren Veränderungen zu überprüfen und zu dokumentieren. Neben dem klinischen Bild und ergänzender neuropsychologischer Diagnostik sowie weiterer medizinischen Untersuchungsmethoden ist eine Therapiebewertung durch den Kranken und seiner Angehörigen notwendig.

Vielfältig und auch ermutigend sind die modernen Behandlungsmöglichkeiten. Eine auch heute noch anzutreffende Haltung, einem diagnostischen Fatalismus und einem therapeutischen Nihilismus zu frönen, ist daher nicht mehr zu vertreten. Notwendig ist, den alten Menschen in seiner Krankheit wahrzunehmen sowie seine Not und die der Angehörigen zu begreifen, um effizient helfen zu können.

Pharmakotherapie psychiatrischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der atypischen Neuroleptika

Gerthild Stiens

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August-Universität, Göttingen

Die Verordnung von Psychopharmaka nimmt mit dem Alter der Patienten zu. So steigt der Arzneimittelverbrauch in definierten Tagesdosen von 8,3 pro Versichertem bei 30jährigen stetig bis auf 45,8 bei 90jährigen an (Nink und Schröder 2003). Werden Untergruppen verglichen, nehmen Frauen im Vergleich zu Männern etwa doppelt so häufig Psychopharmaka ein, dasselbe gilt auch für Patienten mit somatischen Vorerkrankungen (Nink und Schröder 2003, Jones 1992). Besonders hoch sind die Verordnungen von Psychopharmaka, vorwiegend von Antipsychotika und Benzodiazepinen, für Bewohner von Alters- und Pflegeheimen. Gestützt wird dieser Befund durch verschiedene Untersuchungen, in denen gezeigt wurde, daß jeder vierte ältere Mensch eine psychotrope Medikation erhält, auch in deutschen Heimen jedoch mindestens die Hälfte der Bewohner (Riedel-Heller et al. 1999, Damitz 1997, Weyerer et al. 1996, Lasser und Sunderland 1998).

Die psychopharmakologische Behandlung alter Menschen bringt besondere Anforderungen mit sich. Im Vergleich zu jungen Menschen sind Veränderungen der Pharmakokinetik und Rezeptordichte und -funktion zu beachten. Durch Komorbidität und die Behandlung mit anderen Medikamenten ist besondere Vorsicht hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Interaktionen geboten. Zudem sind vermehrt Folgeerkrankungen zu beachten, die die Lebensqualität entscheidend beeinflussen, beispielsweise Femurfrakturen als Folge Sedativa-assoziiertes Stürze. Ursache einer erhöhten Sensitivität gegenüber unerwünschten Wirkungen der Psychopharmaka, wie z. B. Parkinsonoid und Delir ist ein veränderter Neurotransmitterhaushalt des zentralen Nervensystems (v. a. Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin).

Studienergebnisse zu Psychopharmaka können daher nicht ohne weiteres auf ältere Menschen übertragen werden. Die üblichen Dosierungen können wegen der veränderten Pharmakokinetik nicht regelhaft übernommen werden, sondern müssen vielmehr den zu erwartenden und beobachteten Nebenwirkungen angepaßt werden. Einer psychopharmakologischen Therapie muß daher eine genaue Evaluation aller relevanten Faktoren und des individuellen Patientenprofils vorausgehen.

Indikationen für eine psychopharmakologische Behandlung älterer Patienten sind die klassischen psychiatrischen Krankheitsbilder wie Psychosen, Depressionen, Angst- und Schlafstörungen. Bei älteren Patienten sind jedoch auch chronische Schmerzen, Unruhezustände oder aggressive Verhaltensstörungen häufig Grundlage einer Therapie mit Psychopharmaka. Die steigende Lebenserwartung bringt es mit sich, daß Patienten mit chronischen psychiatrischen Erkrankungen häufiger ein hohes Alter erreichen. Im Verlauf der „Alterskrankheit“ Demenz können psychiatrische Störungen, also Depressionen, Ängste, Unruhezustände und aggressive Verhaltensstörungen auftreten. Dementsprechend werden die Verordnungen von Psychopharmaka in der Gruppe der geriatrischen Patienten weiter ansteigen. Eingesetzt werden Benzodiazepine, Antidepressiva, Antipsychotika, aber auch Antiepileptika und Lithium.

Mit dem Gebrauch von *Benzodiazepinen* ist für ältere Menschen ein erhöhtes Risiko für Sedierung, orthostatische Dysregulation und Delir verbunden. Die Halbwertszeit der Substanzen kann bei älteren Menschen wegen pharmakokinetischer Veränderungen deutlich verlängert sein. Benzodiazepine werden häufig als Dauermedikation eingenommen, so daß eine erhöhte Suchtgefahr besteht (Helmchen et al. 1996). Immer noch werden Benzodiazepine zu wenig indikationsgeleitet und unkritisch, also auch immer noch zu häufig, verordnet.

In der Gruppe der *Antidepressiva* werden verschiedene Gruppen unterschieden, zu denen trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Monoaminoxidase-Inhibitoren gezählt werden. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich zwar – bis auf unterschiedliche Grade der Sedierung bzw. Antriebssteigerung – wenig in ihrer Wirkung, differieren aber im Nebenwirkungsprofil. Trizyklische Antidepressiva zeichnen sich, besonders für ältere Patienten, durch das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen aus, die Sedierung, Delir, Harnverhalt und kognitive Beeinträchtigungen beinhalten können. Auch kardiale Nebenwirkungen treten gehäuft auf. Gerade für ältere Patienten werden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Trazodon, Nefazodon oder reversible

MAO-Inhibitoren wegen der geringeren Nebenwirkungsraten und Interaktionen empfohlen (DGPPN 2000). In den letzten Jahren zeigt sich, daß der Anteil der „klassischen Trizyklika“ zwar konstant bleibt, die Verordnungszahlen der nebenwirkungsärmeren Antidepressiva aber ansteigen (Lohse et al. 2003).

Antipsychotika werden primär zur Behandlung psychotischer Symptome bei akuten oder chronischen Psychosen, affektiven Erkrankungen und Delirien verordnet, aber auch zur Therapie von Erregungs- und Unruhezuständen eingesetzt. In der Gerontopsychiatrie scheint inzwischen das „organische Psychosyndrom“ eine Hauptindikation für den Einsatz von Antipsychotika zu sein (Woerner et al. 1995). Unterschieden wird zwischen konventionellen und den neueren, „atypisch“ genannten Antipsychotika und hoch- und niederpotenten Antipsychotika. In unterschiedlicher Ausprägung haben die Substanzen antidopaminerge, und zwar vorwiegend D₂-antagonistische, anticholinerge, antihistaminerge und antiadrenerge Wirkungen. Dabei zeichnet sich das Profil der atypischen Antipsychotika aus klinischer Sicht durch weniger oder fehlende extrapyramidal-motorische Wirkungen, eine verbesserte Wirkung auf die sogenannte „Negativsymptomatik“ sowie auf kognitive und affektive Symptome und hinsichtlich des Rezeptorprofils durch eine geringere D₂-antagonistische Wirkung und eine Blockade von 5HT_{2A}-Rezeptoren aus. Zudem finden sich unterschiedliche Profile unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wobei besonders extrapyramidal-motorische Störungen, Sedierung, kognitive Beeinträchtigungen, kardiotoxische Effekte, orthostatische Dysregulation und metabolische Veränderungen zu beachten sind. Das Risiko extrapyramidaler Nebenwirkungen ist gerade für ältere Patienten bedeutsam, da die Vulnerabilität gegenüber Parkinsonismus und tardiven Dyskinesien mit dem Alter zunimmt. Clozapin als Substanz ohne extrapyramidale Nebenwirkungen hat wiederum Nachteile, da sedierende Effekte und selten Agranulozytose auftreten können, die eine besondere Überwachung der Patienten notwendig machen.

Besonders für die Gerontopsychiatrie wird inzwischen empfohlen, die atypischen Antipsychotika der zweiten Generation den älteren Substanzen vorzuziehen und in möglichst niedriger Dosierung zu verordnen. Auch hier gilt, daß die Behandlung an den unerwünschten Nebenwirkungen ausgerichtet werden muß (Neil et al. 2003, Caligiuri et al. 2003, Jeste et al. 1999). Bisher liegen nur für Risperidon ausreichende Daten und damit eine Zulassung für die Indikation von Verhaltensstörungen bei Demenzerkrankungen vor (Brodaty et al. 2003). Auch für andere Atypika werden zunehmend Studien über die Behandlung älterer Patienten vorgelegt. Atypische Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Ziprasidon und bald auch Aripiprazol sollten, z. T. im Rahmen von Heilversuchen, angewendet und die Differentialindikationen verstärkt beachtet werden.

Fazit

Psychopharmaka werden bei Patienten im höheren Lebensalter zunehmend eingesetzt. Die Datenbasis für diese (anwachsende) Patientengruppe ist weiterhin unbefriedigend, obwohl inzwischen vermehrt Studien initiiert werden. Ältere Patienten sind wegen ihres höheren Risikos für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen und der erhöhten Interaktionsrate beim Einsatz mehrerer Substanzen auf möglichst nebenwirkungsarme Medikamente angewiesen. Es gibt jedoch Hinweise, daß älteren Patienten gerade die „alten“, weniger kostenintensiven Pharmaka verordnet werden. Mißstände zeigen sich bei multimorbiden und institutionalisierten Patienten, denen häufig nach insuffizienter Diagnostik und ohne ausreichende Indikation Psychopharmaka verordnet werden. Nichtmedikamentöse Strategien werden aus Unwissenheit oder wegen Personalmangels nicht genügend genutzt. Zudem werden belastende Nebenwirkungen häufig nicht beachtet oder mit zusätzlichen Medikamenten behandelt. Problematisch ist, daß bereits vorliegende Studienergebnisse hinsichtlich des Einsatzes von Psychopharmaka bei älteren Patienten nur wenig Auswirkung auf die Verschreibungspraxis haben. Die Gründe sind zum einen in finanziellen Restriktionen, zum anderen in einer mangelnden Aus- und Weiterbildung von Ärzten und Pflegekräften zu suchen. Ausgerechnet multimorbide Patienten, bei denen besondere Vorsicht geboten sein müßte, erhalten in unserer Gesellschaft die am wenigsten differenzierte Therapie. Dies sollte Anlass zur Diskussion sein.

Literatur

- Brodaty, H., Ames, D., Snowdon, J. et al., A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 134 (2003)
- Caligiuri, M. P., Lacro, J. P., Jeste, D. V., Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in old psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 322 (1999)
- Damitz, B. M., Arzneimittelverbrauch älterer Menschen in Bremer Alten- und Pflegeheimen unter besonderer Berücksichtigung von Psychopharmaka. *Gesundheitswesen* **59**, 83 (1997)
- DGPPN, Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 3: Behandlungsleitlinie Demenz. Steinkopff Verlag, Darmstadt (2000)
- Helmchen, H., Baltes, M. M., Geiselmann, B. et al., Psychische Erkrankungen im Alter. In: K. U. Mayer, P. B. Baltes (Hrsg.), *Die Berliner Altersstudie*, S. 185-219. Akademie Verlag, Berlin (1996)
- Jeste, D. V., Rockwell, E., Harris, M. J. et al., Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **7**, 70 (1999)
- Jones, D., Characteristics of elderly people taking psychotropic medication. *Drugs Aging* **2**, 389 (1992)
- Lasser, R. A., Sunderland, T., Newer psychotropic medication use in nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.* **46**, 202 (1988)

Lohse, M. J., Lorenzen, A., Müller-Oerlinghausen, B., Psychopharmaka. In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.), Arzneiverordnungsreport 2002, S. 641-678. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg (2003)

Neil, W., Curran, S., Wattis, J., Antipsychotic prescribing in older people. *Age Ageing* **32**, 475 (2003)

Nink, K., Schröder, H., Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht, In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.), Arzneiverordnungsreport 2002, S. 894-906. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg (2003)

Riedel-Heller, S. G., Stelzner, G., Schork, A. et al., Gerontopsychiatrische Kompetenz ist gefragt – Die psychopharmakologische Behandlungspraxis in Alten- und Pflegeheimen. *Psychiat. Praxis* **26**, 273 (1999)

Weyerer, S., el-Barrawy, R., König, S. et al., Epidemiologie des Gebrauchs von Psychopharmaka in Altenheimen. *Gesundheitswesen* **58**, 201 (1996)

Woerner, M. G., Alvir, J. M., Kane, J. M. et al., Neuroleptic treatment of elderly patients. *Psychopharmacol. Bull.* **31**, 333 (1995)

Schlaf und Schlafstörungen im Alter

Michael H. Wiegand

Schlafmedizinisches Zentrum der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München

Der Schlaf verändert sich im Alter. Ältere Menschen erwachen häufiger (meist nur kurz), und sie haben weniger Tiefschlaf; diese Veränderungen sind in der Regel ohne Krankheitswert. Erst wenn chronische Ein- und Durchschlafstörungen die Erholbarkeit des Schlafes sowie die Tagesbefindlichkeit beeinträchtigen, liegt definitivgemäß eine Schlafstörung im Sinne einer „Insomnie“ vor. Schlafstörungen können sich aber auch in Form übermäßigen Schlafbedürfnisses („Hypersomnie“) bemerkbar machen.

Schlafstörungen haben bei älteren Menschen häufig körperliche Ursachen, beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder chronische Schmerzsyndrome. Auch das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom sowie das Restless-Legs-Syndrom (meist verbunden mit periodischen Beinbewegungen im Schlaf) treten im Alter häufiger auf und können sowohl Insomnie als auch Hypersomnie zur Folge haben.

Nicht immer haben jedoch Schlafstörungen im Alter körperliche Ursachen. Eine chronische Insomnie kann sich entwickeln durch Lebensumstände und „schlafhygienisch“ ungünstige Gewohnheiten mancher älterer Menschen: dazu gehört das abendliche „Nickerchen“ vor dem Fernseher, aber auch das frühzeitige Zubettgehen, das speziell bei Patienten in Alters- und Pflegeheimen durch die institutionellen Rahmenbedingungen gefördert werden kann. „Psychoreaktive“ Schlafstörungen als Reaktionen auf akute oder anhaltende Stresssituationen können fließend übergehen in das Krankheitsbild der chronischen „psychophysiologischen Insomnie“. Ganz besondere Bedeutung haben im Alter

die Schlafstörungen auf dem Boden einer psychischen Störung. Depressionen gehen immer mit Schlafstörungen einher. Auch bei Demenzerkrankungen treten, oft schon im Frühstadium, Schlafstörungen auf. Charakteristisch sind dabei Auffälligkeiten des circadianen Rhythmus und nächtliche Verhaltensauffälligkeiten.

Schlafstörungen können auch durch Medikamente verursacht, verstärkt oder aufrechterhalten werden, zu diesen gehören einige der gerade von älteren Menschen häufig regelmäßig eingenommenen Medikamente, beispielsweise viele Antihypertensiva.

Die Vielzahl möglicher Ursachen von Schlafstörungen im Alter verweist auf die Wichtigkeit einer gründlichen Diagnostik. Eine primär symptomatische Behandlung mit Hypnotika ohne ein Minimum an differentialdiagnostischen Klärungen ist als Kunstfehler anzusehen.

Im Falle einer sekundären Schlafstörung ist die Behandlung der Grunderkrankung stets unerlässlich (z. B. spezifische Pharmakotherapie bei Depression oder Restless-Legs-Syndrom, CPAP-Masken-Behandlung bei Schlafapnoe-Syndrom, etc.). Bei entsprechendem Leidensdruck kann zusätzlich eine symptomatische medikamentöse Behandlung erfolgen. Eine solche kann auch indiziert sein bei akuten, psychoreaktiven Formen der Insomnie sowie (zeitlich begrenzt) bei der psychophysiologischen Insomnie.

Bei der symptomatischen Behandlung der Insomnie mit Hypnotika ist zu beachten, daß aufgrund veränderter pharmakokinetischer und metabolischer Parameter im Alter das initiale Einschleichen langsamer erfolgen

und die Dosis insgesamt niedriger sein sollte; als Faustregel gilt, daß die Dosis etwa die Hälfte der bei jüngeren Erwachsenen üblichen betragen sollte. Auch das Absetzen muß ausschleichend erfolgen; dies gilt speziell für Benzodiazepine und andere Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten. Die Dauer einer Schlafmittel-Medikation sollte, gemäß Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften, in aller Regel wenige Wochen nicht überschreiten.

Für den Einsatz bei älteren Patienten kommen im Prinzip die gleichen Stoffgruppen in Frage wie bei jüngeren. Unter den Benzodiazepin-Hypnotika dürften in erster Linie Substanzen mit mittellanger Halbwertszeit in Betracht kommen. Bei älteren Patienten ist die Benzodiazepin-Behandlung mit speziellen Risiken verbunden, die über das allgemeine Nebenwirkungsprofil (Abhängigkeitspotential, Rebound-Insomnie bei plötzlichem Absetzen, Interaktion mit Alkohol) dieser Stoffgruppe hinausgehen. Die muskelrelaxierende Wirkung erhöht die Sturz- und damit die Frakturgefahr beim nächtlichen Aufstehen. Häufiger als bei jungen Patienten kann es zu paradoxen Reaktionen kommen mit Antriebssteigerungen und Erregungszuständen. Dieses Risiko ist bei Demenzpatienten besonders hoch. Die atemdepressorische Wirkung kann eine bestehende, eventuell unerkannte Atemregulationsstörung (z. B. Schlafapnoe-Syndrom) verstärken. Durch den veränderten Metabolismus im Alter kann es auch bei Substanzen mit mittellangen Halbwertszeiten zur Kumulation und zu Überhangeffekten kommen.

Die neueren Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon sind chemisch nicht mit den Benzodiazepinen verwandt. Gerade bei älteren Patienten weisen sie gegenüber den Benzodiazepinen eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation auf: bei vergleichbarer hypnotischer Potenz sind Muskelrelaxation und Atemdepression geringer ausgeprägt, Abhängigkeit und Rebound-Insomnien nach Absetzen treten seltener auf.

Sedierende Antidepressiva kommen bei sekundären Schlafstörungen auf dem Boden einer Depression, aber auch bei chronischen psychophysiologischen Insomnien in Betracht. Die schlaffördernde Wirkung dieser Medikamente tritt schon in den ersten Behandlungsnächten ein, deutlich vor dem antidepressiven Effekt. Speziell bei älteren Patienten ist der Einsatz trizyklischer Antidepressiva als Schlafmittel jedoch limitiert durch die ausgeprägten anticholinergen Eigenschaften dieser Stoffgruppe.

Auch niederpotente Neuroleptika haben ihren Platz in der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten. Neben dem schlaffördernden Effekt ist ihnen die Wirkung auf psychomotorische Erregungszustände,

Verwirrtheit und Agitiertheit gemeinsam. Liegen ausgeprägte nächtliche Verhaltensauffälligkeiten vor, so sind auch hochpotente Neuroleptika indiziert.

In Deutschland werden relativ häufig Phytopharmaka als Schlafmittel verordnet; eine breite Palette solcher pflanzlicher Schlafmittel ist im Handel. Die relativ spärlichen vorliegenden Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Substanzen zeigen einen vergleichsweise schwach ausgeprägten Effekt bei weitgehendem Fehlen von Toxizität oder unerwünschten Wirkungen.

Zum Standard jeder Insomnie-Behandlung sollten auch nicht-pharmakologische Methoden gehören. Damit sind nicht in erster Linie die von der Verhaltenstherapie entwickelten, spezifischen und relativ aufwendigen Verfahren gemeint, sondern einfachere, „psychoedukative“ Maßnahmen. Oft ist es bereits sehr hilfreich, Informationen über den Schlaf zu geben und damit zur „Entmythologisierung“ so mancher irriger Annahme beizutragen, von denen gerade ältere Menschen überzeugt sind: etwa, daß der „Schlaf vor Mitternacht“ der gesündeste sei, oder daß man „auf Vorrat“ schlafen könne. Das Führen eines Schlaftagebuches kann dem Patienten demonstrieren, daß seine Gesamtschlafdauer nicht relevant verkürzt ist, wenn man frühes Zubettgehen und Tagschlafepisoden mit in Rechnung stellt. Damit erreicht man oft auch eine „Entkatastrophisierung“, die dazu führen kann, daß der allnächtliche Teufelskreis von ängstlicher Selbstbeobachtung, krampfhaftem Schlafen-Wollen und Insomnie durchbrochen wird. Auch von der Vermittlung basaler „schlafhygienischer“ Regeln sowie von einfachen Entspannungsverfahren profitiert der ältere Patient. Speziell die Gewohnheiten des Patienten sollte man durchgehen und ihn hinsichtlich etwaiger Änderungen beraten (z. B. Beschränkung von Mittagsschlaf bei Einschlafstörungen).

Nicht nur bei ausgeprägten Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus im engeren Sinne, sondern bei Schlafstörungen aller Art können auch „chronotherapeutische“ Maßnahmen eingesetzt werden. Dazu gehört bereits eine gute Tagesstrukturierung, ein ausreichendes Maß an Aktivität im Verlaufe des Tages, Vermeidung zu langer Phasen von Untätigkeit oder „Dösen“, ausreichende Stimulationsbedingungen in den Abendstunden und damit Vermeidung zu früher Bettzeiten. Diese Maßnahmen fördern die Akzentuierung circadianer Rhythmen und damit die Abgrenzung von Schlafen und Wachen.

Durch die erwähnten „nicht-pharmakologischen“ Verfahren entfällt oft die Notwendigkeit einer symptomatischen Behandlung mit einem Hypnotikum; in anderen Fällen kann diese zeitlich deutlich verkürzt werden.

Pharmakotherapie des Parkinson-Patienten im Alter

Heinz Reichmann

Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Die englische Parkinson-Selbsthilfeorganisation sagt – ins Deutsche übersetzt –: „daß die Parkinson-Krankheit einen nicht tötet, aber das Leben wegnimmt“. Der Vorsitzende der Deutschen Parkinson-Vereinigung, Dr. Götz sagt: „Sir James ist täglich bei mir.“, und wir Ärzte wissen, daß es keine andere neurodegenerative Erkrankung gibt, die man besser als die Parkinson-Krankheit behandeln kann. In diesem Spannungsfeld sollte sich unsere Therapie entwickeln und möglichst so effektiv werden, daß auch die Patienten von unserer ärztlichen Meinung überzeugt sind. Bei der Therapie von Patienten in fortgeschrittenem Stadium stehen Therapiebestimmende Faktoren wie das Alter, die Schwere der Symptomatik, die Ausprägung der Kardinalsymptome, die Krankheitsdauer und Progredienz, insbesondere aber die Begleiterkrankungen, die Begleitmedikation sowie die persönliche Situation des Patienten, die Verträglichkeit der Medikamente und deren Kosten im Vordergrund. Wir haben bei der Parkinson-Krankheit die erfreuliche Situation, daß wir unter anderem Levodopa, Dopamin-Agonisten, Amantadin, Budipin, Catechol-o-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer, Monoaminoxidase B (MAO-B)-Hemmer sowie Anticholinergika als Medikamente einsetzen können. Dazugekommen sind stereotaktische Operationen, wie z. B. die tiefe Hirnstimulation, die unseren Patienten angeboten werden können. Bei älteren Parkinson-Patienten kann es sich um De-novo-Patienten, aber auch um Patienten handeln, die bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsbild aufweisen. Es handelt sich meist auch um multimorbide Patienten, bei denen Nebenwirkungen jeglicher Art zu erwarten sind. In diesem Spannungsfeld wird eine Vielzahl von Patienten mit Levodopa und wohl künftig mit einem zusätzlich applizierten COMT-Hemmer therapiert werden. Um Dyskinesien im Alter zu vermeiden, wird man versuchen, möglichst viele dieser Kombinationstherapien mit dem Hinzufügen von Dopamin-Agonisten zu realisieren. Zu prüfen wird dabei im Einzelfall aber die Verträglichkeit sein, das heißt, es ist anzunehmen, daß ältere Patienten z. B. mit Übelkeit bis zu Schwindel, Erbrechen oder Halluzinationen auf

Dopamin-Agonisten reagieren, so daß diese zum einen sehr langsam und zum zweiten wohl nicht all zu hoch eindosiert werden können. Es ist unstrittig, daß Levodopa und COMT-Hemmer am wenigsten psychiatrische und internistische Nebenwirkungen aufweisen, so daß sie insbesondere bei Patienten mit einer schweren Komorbidität als geeignet zu bezeichnen sind. Typische Nebenwirkungen von Entacapon sind gelber bis orangefarbener Urin, aber auch Vermittlung von dopaminergen Nebenwirkungen wie Übelkeit, posturale Hypotension, Dyskinesien und Halluzinationen sowie milde gastrointestinale Nebenwirkungen. Meist wird versucht werden müssen, mit vielen kleinen Levodopa-Gaben eine möglichst kontinuierliche Rezeptorstimulation zu bewirken, um die Gefahr der Dyskinesien niedrig zu halten. Eine interessante neue Perspektive für die Dopamin-Agonisten beim älteren multimorbiden Parkinson-Patienten dürfte die Applikation von Pflastern oder Retard-Präparaten darstellen. Solche Präparate würden eine konstante Zufuhr des Wirkstoffes mit kontinuierlicher Rezeptor-Stimulation, eine Umgehung des First-pass-Effektes in der Leber mit besserer Verfügbarkeit, das Einmaldosieren am Tag und ein gutes Verträglichkeitsprofil gewährleisten. Sollten Nebenwirkungen auftreten, könnte z. B. ein Pflaster auch sehr rasch entfernt werden. Bei älteren Patienten wird man mit operativen Maßnahmen zurückhaltend sein. Das Kompetenz-Netzwerk Parkinson hat sich dahingehend verabredet, daß nur in Einzelfällen Patienten, die über 70 Jahre alt sind, durch eine tiefe Hirnstimulation therapiert werden sollen. Ähnliche Betrachtungsweisen gelten für die Transplantation von embryonalen, mesenchymalen dopaminergen Zellen oder der Transplantation von menschlichen Retina-Pigment-Zellen. Wir selbst haben eine Nebenwirkungs- und Interaktionsdatenbank etabliert, die im Vortrag vorgestellt werden wird und die dem Neurologen dabei helfen soll, bei Patienten, die bereits ein umfangreiches Medikamentenarsenal aufweisen, die geeignetsten Antiparkinson-Medikamente herauszusuchen.

Schmerztherapie im Alter

Thomas Tölle

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München,
Klinikum rechts der Isar, München

Chronischer Schmerz ist erst vor kurzem Gegenstand geriatrischer Forschung geworden. Offensichtlich hat die häufig bei Patienten und Behandlern anzutreffende Überzeugung, Schmerz sei ein unabdingbarer Begleiter des hohen Lebensalters und daher schicksalhaft zu akzeptieren, einen negativen Einfluß auf die diagnostischen und therapeutischen Bemühungen genommen.

Vorurteile zum chronischen Schmerz alter Menschen:

1. Schmerz gehört zum Alter und muß daher schicksalhaft akzeptiert werden.
2. Ältere Menschen haben im Vergleich zu jüngeren ein reduziertes Schmerzerleben, was auch bedeutet, daß sie chronische Schmerzen weniger intensiv erleben.

Epidemiologie

Epidemiologische Daten zum Auftreten chronischer Schmerzzustände im Alter liegen vorwiegend aus amerikanischen und skandinavischen Studien vor. Hiernach schwankt die Zahl älterer Menschen, die über ständig vorhandene oder rezidivierende Schmerzen klagen, zwischen 25 und 50 % (Basler 1999). Es wird bei zahlreichen Schmerzzuständen ein Häufigkeitsspitzen im mittleren Lebensalter und im Alter ein rückläufiger Trend beobachtet. Das trifft zu für Kopfschmerz, Migräne und unspezifischen Rückenschmerz, der durch eine Organpathologie nicht hinreichend zu erklären ist. Für Gelenkschmerzen, für den auf eine Organpathologie zurückzuführenden Rückenschmerz, für Fibromyalgie und für schwere Dauerschmerzen wird dagegen eine Zunahme mit steigendem Lebensalter berichtet. Es ist allerdings zu kritisieren, daß die meisten epidemiologischen Studien nur Personen mit eigenem Haushalt einbeziehen, daß aber Schmerzkranken ein höheres Risiko der Hospitalisierung haben und daher in solchen Studien unterrepräsentiert sind. Unbestritten ist, daß unter Heimbewohnern die Prävalenz chronischer Schmerzen deutlich höher liegt als in der Gemeinde. Von Pflegeheimbewohnern mit chronischen Schmerzen leiden zwei Drittel an intermittierenden und ein Drittel an Dauerschmerzen.

Diagnostik bei chronischem Schmerz

Die International Association for the Study of Pain (IASP) schlägt vor, das Ausmaß der Chronifizierung des

Schmerzes über dessen Dauer zu bestimmen. Von chronischem Schmerz wird gesprochen, wenn er mindestens ein halbes Jahr andauert oder in diesem Zeitraum wiederholt auftritt.

Wenngleich chronische Schmerzzustände auch im jüngeren Lebensalter das Risiko psychischer und sozialer Beeinträchtigung erhöhen, so sind doch ältere Schmerzpatienten in besonderem Maße gefährdet, in der Folge eines Schmerzproblems ihre soziale Unabhängigkeit einzubüßen. Insbesondere die häufigen degenerativen Erkrankungen führen zu einer Einschränkung der Mobilität und dadurch zu einer Bedrohung der Selbständigkeit. Die erhöhte Prävalenz der Schmerzkrankheiten unter Heimbewohnern weist auf das gesteigerte Risiko der Hospitalisierung hin, wenn nämlich aufgrund des eingeschränkten sozialen Netzwerkes im Alter die schmerzbedingten Funktionsbeeinträchtigungen nicht mehr kompensiert werden können.

Diagnostik des chronischen Schmerzes bezieht sich daher nicht nur auf die Erfassung der Schmerzparameter im engeren Sinne (Intensität, Qualität, Lokalisation), sondern bezieht auch die Wechselwirkungen des Schmerzes mit der psychischen und sozialen Situation ein.

Die Schmerzdiagnostik in höherem Alter wird erschwert, weil viele ältere Menschen Schmerzen für ein normales Phänomen des Alters halten und daher den Arzt gar nicht darüber informieren (Nikolaus 1994). Sie stellen in ihren Äußerungen stärker die Folgen des Schmerzes, wie z. B. Schlafstörungen, Lustlosigkeit oder Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen in den Vordergrund. Es ist daher wichtig, direkt nach dem Schmerz zu fragen. Die Angaben der Patienten sollten insbesondere dann, wenn bereits kognitive Leistungseinbußen vorliegen, durch Angaben von Angehörigen ergänzt werden.

Pharmakologische Therapie

Obwohl Menschen über 65 Jahren die häufigsten Konsumenten von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sind, liegen kaum klinische Studien vor, die der Verordnung als Entscheidungsgrundlage dienen könnten. Im Regelfall werden ältere Personen aufgrund der häufig zu beobachtenden Multimorbidität und ihrer im Vergleich

zu jüngeren Personen veränderten Stoffwechsellage aus klinischen Prüfstudien ausgeschlossen. Vielleicht ist das ein Grund, weshalb unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten öfter als bei jüngeren zu beobachten sind. Die aufgrund der Vielzahl der Diagnosen erforderliche Polymedikation macht es zudem notwendig, die Wechselwirkungen der Medikamente zu berücksichtigen und eine geeignete Galenik und Dosierung auszuwählen, durch die alterstypische Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik berücksichtigt werden.

Für die Titrierung der Schmerzmedikation im Alter gilt die Faustregel: Start low, go slow!

Unter Berücksichtigung des Wissens über Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik im Alter können grundsätzlich alle Schmerzmedikamente, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben, auch im Alter gegeben werden. Hierbei sollte unabhängig von der Schmerzdiagnose das Stufenschema der WHO berücksichtigt werden. Dieses wurde ursprünglich für die Behandlung von Tumorschmerzen entwickelt, gewinnt aber zunehmend Anerkennung für die Behandlung chronischer Schmerzzustände. Auf der ersten Stufe stehen die nicht-opioidhaltigen Analgetika. Sie werden bei unzureichender Schmerzlinderung in der Stufe 2 mit schwachen Opioiden kombiniert. Wird auch hierdurch der Schmerz nicht ausreichend gelindert, werden starke Opioide wie Morphin eingesetzt. Adjuvant werden bei entsprechender Indikation Antidepressiva und Antikonvulsiva verordnet.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen gilt es als Kunstfehler, Medikamente nach Bedarf und nicht nach einem festen Zeitschema zu verordnen!

Physiotherapie, Trainingstherapie, physikalische Therapie

Die Bedeutung körperlicher Inaktivität für den Prozeß der Chronifizierung des Schmerzes ist bekannt. Schmerz führt häufig zu Schonverhalten. Das Schonverhalten führt zu einem Funktionsdefizit, das die Gefahr von Verletzungen und damit weiteren Schmerzen erhöht. Hierdurch bildet sich ein Circulus vitiosus, der ein Dekonditionierungssyndrom begünstigt (Liebenson 1996). In der Literatur wird auf die Möglichkeiten der physiotherapeutischen Behandlung von Schmerzen im Alter noch wenig eingegangen. Dabei ist bekannt, daß der mangelnde Trainingszustand im Alter zur Reduktion der Muskelkraft, zu Haltungsschwäche, Muskeldysbalancen, zur leichten Ermüdbarkeit und auch zu Stimmungsschwankungen führen kann.

Psychologische Therapie

Psychologische Verfahren streben an, den Patienten von einer Fremdkontrolle zu einer Selbstkontrolle des Schmerzes zu führen. Sie sind ohne eine aktive Mitar-

beit des Patienten nicht durchführbar. Er wird von einem Empfänger medizinischer Dienstleistungen zu einem aktiven Partner des Therapeuten. Schulungen der Patienten sowie Übungs- und Trainingsprogramme für die Umsetzung des Erlernten in den Alltag sind unverzichtbare Bestandteile einer jeden Therapie (Basler 1993). Die Befürchtung, ältere Patienten seien nicht motiviert oder nicht befähigt, erfolgreich in einer aktivierenden Therapie mitzuwirken, hat sich als grundlos herausgestellt. Voraussetzung für den Therapieerfolg ist es allerdings, daß die therapeutischen Strategien den Bedürfnissen der älteren Patienten angepaßt werden.

Pflege

Die häusliche Pflege des älteren chronischen Schmerzpatienten wird im Regelfall durch den etwa gleich alten Partner oder die eigenen Kinder vorgenommen, wobei gegebenenfalls eine Unterstützung durch soziale Pflegedienste erfolgt. Um die Compliance in der Schmerztherapie zu fördern, ist eine eingehende Information der Pflegepersonen über das Therapieschema sowie über die für die Erfolgskontrolle benötigte Schmerzmessung erforderlich. Den Angehörigen müssen Schmerztagebücher, die zur Therapieüberwachung eingesetzt werden, ebenso wie die zur Schmerzdiagnostik verwendeten Rating-Skalen erklärt werden. Auch hier gilt die Regel, daß schriftliche Informationen die mündlich gegebenen ergänzen sollen. Das Therapieschema muß so verständlich dargestellt werden, daß die Gefahr einer Über- oder Untermedikation vermieden wird. Hilfreich sind zusätzlich Dosierungshilfen in Form von Tablettenschachteln, durch die der Wochenbedarf den Einnahmezeiten zugeordnet wird.

Zusammenfassung

Im Alter ist von einem Underreporting des Schmerzes auszugehen. Die Ursache hierfür liegt in der von Therapeuten und Betroffenen geteilten Überzeugung, Schmerz gehöre zum Alter und müsse daher ertragen werden. Folglich soll der Behandler von sich aus auf den Schmerz zu sprechen kommen und den Bericht darüber nicht der Initiative des Patienten überlassen. Hierbei sollten standardisierte Messinstrumente – vorzugsweise Schmerztagebücher – eingesetzt werden. Allgemeine Behandlungsstrategie ist ein multidisziplinärer Ansatz unter Einbeziehung pharmakologischer, physikalisch-medizinischer und psychologischer Maßnahmen. Eine wirksame Schmerzbehandlung unterbleibt oft deshalb, weil Fehlurteile über die Einsetzbarkeit von Pharmaka wegen unterstellter eingeschränkter Organfunktionen bei Therapeuten und Patienten zu einer Unterdosierung oder gänzlichem Verzicht auf adäquate pharmakologische Maßnahmen führen. Der mangelnde Einsatz von hochpotenten Opiaten erfolgt insbesondere wegen des unterstellten Abhängigkeitspotenzials. Tatsächlich ist die Gefahr der Abhängigkeit bei einer

Dauermedikation mit Opioiden gering, sofern ein zeitkontingentes Einnahmeschema gewählt wird. Bei der Verordnung von Opioiden gilt die Regel „Start low, go slow“, wodurch der veränderten Pharmakokinetik und -dynamik im Alter Rechnung getragen wird. Auch im Alter ist eine multidisziplinäre Behandlung einer ausschließlichen medikamentösen Therapie überlegen. Die medikamentöse Schmerztherapie soll daher durch trainingstherapeutische und andere den Patienten aktivierende Maßnahmen ergänzt werden. Die Steigerung der Übungsanforderungen muß in sehr kleinen Schritten erfolgen. Weiterhin ist zu beachten, daß viele Patienten Ängste haben, die Aktivität könne ihnen schaden und den Schmerz verstärken. Eine Aufklärung der Patienten und der pflegenden Angehörigen über den Zusammenhang zwischen Schmerz und Aktivität sowie über die

Vor- und Nachteile einer effektiven Schmerztherapie sind unerlässlich, um die Mitarbeit in der Therapie zu sichern.

Literatur

- Basler, H. D., Psychologische Methoden zur Behandlung chronisch Schmerzkranker. In: Lehrbuch der Schmerztherapie, M. Zenz, I. Jurna (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1993)
- Basler, H. D., Schmerz und Alter. In: Psychologische Schmerztherapie, H. D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig (Hrsg.), S. 185–196, Springer, Heidelberg (1999)
- Liebenson, C., Rehabilitation of the Spine. Williams & Wilkins, Baltimore (1996)
- Nikolaus, T., Chronischer Schmerz im Alter. Quelle & Meyer Verlag, Wiesbaden (1994)

Pharmakotherapie pulmonaler Erkrankungen im Alter

Dieter Ukena

Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin V, Homburg/Saar

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Die mit Abstand wirksamsten Medikamente zur Therapie des persistierenden Asthmas sind inhalative Glukokortikoide (ICS) [GINA-Empfehlungen; Global Initiative for Asthma 2002; www.ginasthma.com]. Aufgrund ihres Wirkspektrums können ICS auch als „disease-modifying drugs“ bezeichnet werden. Es gibt eindeutige Hinweise, daß ICS bei Asthmatikern im höheren Lebensalter unzureichend eingesetzt werden. So wurden in einer Untersuchung nur 30 % der älteren Asthmatiker mit inhalativen Steroiden behandelt (Enright et al. 2003). In einer retrospektiven Kohortenuntersuchung wurden 6254 Asthmatiker im Alter ≥ 65 Jahre, die im Zeitraum 4/1992 bis 3/1997 in Ontario, Kanada wegen einer akuten Exazerbation behandelt wurden, erfasst (Sin u. Tu 2001a). 2495 Patienten (=40 %) erhielten kein ICS innerhalb eines Zeitraumes von 90 Tagen nach Entlassung aus der stationären Behandlung wegen einer akuten Asthma-Exazerbation. Die Wahrscheinlichkeit, kein ICS verschrieben zu bekommen, war besonders hoch

- bei den Patienten >80 Jahre (angepaßtes Odds Ratio (OR) 1,23, [1,05–1,47, 95 % Vertrauensintervall])
- bei Patienten mit einem Charlson Komorbiditätsindex ≥ 3 (OR 3,45 [1,56–7,69])
- bei Betreuung durch pneumologisch nicht versierte Ärzte bzw. allgemeinmedizinisch tätige Ärzte (=family

physicians/general practitioners) [OR 1,35 (1,10–1,61)].

In der Gruppe der 3759 Patienten, welche innerhalb von 90 Tagen mindestens eine ICS-Verschreibung erhielten, trat unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Komorbidität etc. eine 39 % (20–53 %) Reduktion der Mortalität und eine 29 % (20–38 %) Reduktion der Asthma bedingten Rehospitalisation innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 1 Jahr auf. Für beide Parameter zusammen betrug die Risikoreduktion 32 % (23–35 %) (Sin u. Tu 2001b).

Die Ergebnisse aus dieser Kohortenstudie sind in Übereinstimmung mit denjenigen aus anderen epidemiologischen Untersuchungen. Danach ist die regelmäßige Anwendung eines inhalativen Glukokortikoids die vielleicht wichtigste präventive Maßnahme, um eine notfallmäßige oder stationäre Behandlung wegen einer Asthma-Exazerbation zu vermeiden (Suissa et al. 2002). Zudem wird durch die ICS-Langzeittherapie die Asthma bedingte Mortalität gesenkt (Suissa u. Ernst 2001). Dieser therapeutische Benefit wird durch eine niedrig-dosierte ICS-Behandlung, d. h. mit Tagesdosen im ≤ 500 μg -Bereich, erzielt (Sin u. Man 2002). Falls mit niedrig-dosiertem ICS keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt wird, ist die zusätzliche Gabe eines lang-wirksamen β_2 -Sympathomimetikums (LABA) die wichtigste

Maßnahme. Fixe Kombination wie Budesonid/Formoterol oder Fluticason/Salmeterol können die Qualität der Asthmatherapie weiter verbessern.

Die chronisch obstruktive Bronchitis wird unter Ein-schluß des Lungenemphysems entsprechend internationalem Usus als „COPD“ (chronic obstructive pulmonary disease) bezeichnet. Zum Management der COPD wurden kürzlich die sog. GOLD-Empfehlungen (GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2003; www.goldcopd.com) publiziert. Die Anwendung der GOLD-Kriterien für COPD-Schweregrade führt zu einer relativen „Überdiagnostik“ der COPD bei älteren Menschen. Wegen der durch die natürliche Alterung der Lunge bedingten Lungenfunktionsänderung können bis zu 50 % gesunder, nichtrauchender Menschen im Alter >80 Jahre die Kriterien der COPD erfüllen. Offensichtlich müssen die verschiedenen Stufen der Schweregradeinteilung altersspezifisch festgelegt werden (Hardie et al. 2002).

In aktuellen Studien war auch bei der COPD ein therapeutischer Nutzen der ICS-Therapie nachweisbar. Dieser Nutzen wurde durch die Reduktion des Schweregrades und der Häufigkeit von Exazerbationen und durch die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität evident. Insbesondere Patienten mit einer mittelschweren bis schweren COPD (FEV1 <50 % des Sollwertes) scheinen von der ICS-Therapie zu profitieren. Deshalb ist bei der COPD ein Therapieversuch mit ICS immer indiziert (Ukena 2003). Ähnlich wie beim Asthma wird auch bei der COPD eine weitere Verbesserung der Krankheitskontrolle durch die Kombinationstherapie ICS und LABA erzielt. Möglicherweise sind auch hierbei die fixen Kombinationen ICS/LABA wirksamer als die Kombination der Einzelkomponenten.

Bronchialkarzinom

Mehr als 50 % der Lungenkarzinomerkrankungen werden bei Patienten im Alter >65 Jahre und ca. 30 % der Tumorerkrankungen bei Patienten im Alter >70 Jahre diagnostiziert (Gridelli 2000). Altersadjustierte Inzidenzraten für den Zeitraum 1990–1994 aus dem SEER

Tumorregister der USA [National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results] betragen 26,7/100000 Einwohner in der Altersgruppe <65 Jahre und 346/100000 in der Altersgruppe >65 Jahre (Havlik et al. 1994). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der Auswirkungen des inhalativen Nikotinkonsums in den 70er und 80er Jahren ist insbesondere bei Frauen eine weitere Steigerung der Inzidenz des Bronchialkarzinoms zu erwarten.

In therapeutischer Hinsicht existieren für Patienten im höheren Lebensalter (>70 Jahre) nur wenige prospektive Untersuchungen. Für chirurgische Therapieverfahren und für die Radiotherapie gilt, daß das Lebensalter per se keine Determinante in der Indikationsstellung für die jeweilige Standardtherapie darstellt. Auch die zytostatische Chemotherapie kann bei einem entsprechenden Allgemeinzustand des Patienten (Performance Status ECOG 0-1) und bei Anpassung der Intensität der Chemotherapie an die Organfunktion im höheren Lebensalter einen objektiven klinischen Nutzen bewirken. Dabei erscheint eine Monotherapie mit einem modernen Zytostatikum eine sinnvolle Therapieoption bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) darzustellen. Bei entsprechenden klinischen Voraussetzungen, insbesondere bei Berücksichtigung der Comorbidität, ist auch bei älteren Patienten mit NSCLC eine stadienangepasste Tumorthherapie indiziert (Ukena et al. 2002).

Literatur

- Enright et al., *Chest* **116**, 603 (2003)
 Gridelli, *Crit. Rev. Oncol./Hematology* **35**, 219 (2000)
 Hardie et al., *Eur. Respir. J.* **20**, 1117 (2000)
 Havlik et al., *Cancer* **74** (7 Suppl.), 2101 (1994)
 Siin u. Man, *Arch. Intern. Med.* **162**, 1591 (2002)
 Sin u. Tu, *Chest* **119**, 720 (2001a)
 Sin u. Tu, *Eur. Respir. J.* **17**, 380 (2001b)
 Suissa et al., *Thorax* **57**, 880 (2002)
 Suissa u. Ernst, *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 937 (2001)
 Ukena, *Internist* **44**, 995 (2003)
 Ukena et al., *Onkologie* **8**, 487 (2002)

Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter: Arterielle Hypertonie

Rainer E. Kolloch

Krankenanstalten Gilead I, Medizinische Klinik, Bielefeld

Die antihypertensive Therapie ist weltweit besonders bei älteren Patienten unzureichend etabliert. Trotz zunehmend differenzierter Behandlungskonzepte wird der heute als optimal angesehene Zielblutdruck überwiegend nicht erreicht. Bis vor einigen Jahren wurden heute als erhöht einzuschätzende Blutdruckwerte im Alter sogar noch als normal angesehen. Es wurde sogar von einem Alters- oder Erfordernishochdruck gesprochen, da eine antihypertensive Therapie häufig zu Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Schwindel führen kann. Weiterhin wurde vermutet, daß eine zu starke Blutdrucksenkung gerade im Alter prognostisch ungünstig sein könnte. Zahlreiche Interventionsstudien haben auf der anderen Seite jedoch mittlerweile demonstriert, daß die Einstellung auf einen optimalen Zielblutdruck Voraussetzung für eine wirkungsvolle Reduktion von Morbidität und Mortalität auch beim älteren Patienten darstellt.

Auch wenn beim hochbetagten Patienten eine Verlängerung des Lebens nicht unbedingt im Mittelpunkt steht, so kann durch eine gezielte antihypertensive Therapie beim alten Menschen die kardiovaskuläre Komplikationsrate, das ereignisfreie Überleben und somit die Lebensqualität deutlich verbessert werden. Meta-Analysen bei Patienten über 80 Jahren zeigten insbesondere eine Reduktion der Schlaganfallrate sowie eine Abnahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz.

Eine besondere Hypertonieform, die bei Älteren häufiger vorkommt und die ebenfalls über lange Zeit als nicht zwingend behandlungsbedürftig angesehen wurde, ist die isolierte systolische Hypertonie. Sie ist Mitauslöser, aber auch Folge eines strukturellen Gefäßumbaus, der mit einem Elastizitätsverlust der Aorta sowie der elastischen Gefäße einhergeht. Die Abnahme der Windkesselfunktion mit verminderter Dehnbarkeit der Gefäße sowie eine gesteigerte Reflexion der Pulsweite an den peripheren widerstandsbildenden Gefäßen führen zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks, die häufig mit einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks und somit mit der prognostisch besonders ungünstigen Erhöhung des so genannten Pulsdrucks (systolischer minus diastolischer Blutdruck) vergesellschaftet ist. Insbesondere bei der Gruppe der Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie konnte eine deut-

liche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine entsprechende Hochdrucktherapie erreicht werden.

Neben der Blutdrucksenkung sind weitere Kriterien für eine antihypertensive Differenzialtherapie herausgearbeitet worden. Begleit- und Folgeerkrankungen im Einzelfall, vor allem aber auch Kontraindikationen und Nebenwirkungen stellen ein Selektionskriterium für den präferentiellen Einsatz bestimmter Antihypertensiva dar. Die Multimorbidität der älteren Patienten macht einen selektiveren Einsatz der pharmakotherapeutischen Möglichkeiten notwendig und kann im Einzelfall zu Einschränkungen therapeutischer Optionen beitragen. Die im Alter häufig verwendete Polypharmakotherapie erfordert eine genaue Kenntnis möglicher Arzneimittelinteraktionen, deren potentiell Auftreten durch die Besonderheiten pharmakokinetischer Veränderungen im Alter noch wahrscheinlicher wird.

Die Prävention bzw. Rückbildung von Organschäden oder Wiederherstellung einer gestörten Funktion mit Verringerung von Morbidität und vor allen Dingen Mortalität sind das übergeordnete Ziel einer effektiven Blutdrucksenkung. Um dieses Ziel zu erreichen, sind beim älteren Patienten häufig Kombinationsstrategien erforderlich, bei denen alle von der Deutschen Hochdruckliga / Deutschen Hypertoniegesellschaft empfohlenen Antihypertensivaklassen wie Diuretika, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin 1 (AT-1)-Rezeptorantagonisten und in besonderen Situationen Alpha-Rezeptorenblocker und Sympathikolytika berücksichtigt werden müssen.

Auch im Alter sind suboptimale Therapieregime häufig durch Unterdosierung, vor allem jedoch durch unzureichende diuretische Therapie sowie eine mangelnde Compliance der Patienten charakterisiert. Die diuretische Therapie in Kombination mit anderen Antihypertensiva ist bei speziellen Patientengruppen, wie Übergewichtigen, Diabetikern, Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Pumpfunktion sowie Interaktion mit nicht-steroidalen Antiphlogistika dringend erforderlich. Durch niedriger dosierbare sinnvolle komplementäre Kombinationsstrategien läßt sich häufig die subjektive Verträglichkeit verbessern. Beim älteren Patienten ist es besonders wich-

tig, den Zielblutdruck langsam anzustreben und bei Nebenwirkungen insbesondere auch den stehenden Blutdruck für die Bemessung des Zielblutdruckwertes mit heranzuziehen. Eine gute subjektive Verträglichkeit ist eine wesentliche Voraussetzung für eine dauerhafte und zuverlässige Medikamenteneinnahme. Auch im höhe-

ren Lebensalter läßt sich nur mit langfristig wirksamen Compliance-fördernden und somit unterstützenden Maßnahmen eine wirkungsvolle Verbesserung der Prognose und der Lebenserwartung, aber auch der Lebensqualität der behandelten Hochdruck-Patienten erreichen.

Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter: Herzinsuffizienz

Uta C. Hoppe

Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln

Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz nimmt mit dem Lebensalter zu. Ab einem Alter von 60 Jahren stellt die Herzinsuffizienz die häufigste internistische Krankenhauseinweisungsdiagnose dar. Während in früheren Studien fast ausschließlich die systolische Pumpfunktionsstörung berücksichtigt wurde, weiß man heute, daß etwa 40 % aller herzinsuffizienten Patienten eine diastolische Dysfunktion haben. Die Häufigkeit der diastolischen Herzinsuffizienz nimmt ebenfalls mit dem Lebensalter zu und wird besonders oft bei Frauen beobachtet. Die Prognose einer schweren Herzinsuffizienz ist vergleichbar mit dem Verlauf von Malignomen. Die diastolische Herzinsuffizienz hat tendenziell eine etwas günstigere Prognose, im höheren Lebensalter ist die Letalität einer systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz jedoch vergleichbar.

Bei der Behandlung älterer Patienten besteht generell die Problematik einer häufigen Comorbidität. Besonders oft werden bei älteren herzinsuffizienten Patienten zum Beispiel Vorhofflimmern, ein Diabetes mellitus, eine Nierenfunktionsstörung oder auch rheumatische Erkrankungen beobachtet. Hierdurch bedingt nehmen die Patienten eine Vielzahl von Begleitmedikamenten ein. Darüber hinaus muß beim älteren Patienten die Zielsetzung einer Behandlung differenziert beurteilt werden. Eine Steigerung der Lebensqualität und Senkung der Hospitalisationsrate haben bei den meisten älteren Patienten Vorrang vor einer Steigerung der Belastbarkeit oder gar einer Verlängerung der Lebensdauer.

Zur symptomatischen Behandlung einer Herzinsuffizienz haben Diuretika einen zentralen Stellenwert. Sind Thiazid-Diuretika oder Schleifen-Diuretika als Monotherapie nicht ausreichend wirksam, so kann eine Kom-

bination im Sinne einer sequentiellen Nephronblockade effektiv Ödeme ausschwemmen. Da bei älteren Patienten teilweise durch variable Nahrungseinnahmen eine unterschiedliche Resorption von Diuretika erfolgt, kann der Einsatz von Torasemid mit konstanterer Resorption unabhängig von der Nahrungseinnahme zu einer günstigeren Stabilisierung und Symptomverbesserung im Vergleich zu Furosemid führen. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer stellen entsprechend internationaler Leitlinien die Medikamente der ersten Wahl zur Morbiditäts- und Letalitätsenkung bei systolischer symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz dar. In Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, daß dieser Effekt auch im Alter über 60 Jahren, sogar über 75 Jahren erhalten bleibt. Betablocker können additiv zum ACE-Hemmer die Letalität und Hospitalisationsrate weiter senken. In der CIBIS-II-Studie und MERIT-HF-Studie fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit im Alter über 70 Jahren ohne häufigere Therapieabbrüche. Dies konnte auch in einer Kohorten-Studie an Patienten mit einem mittleren Alter von 79 Jahren und typischen Begleiterkrankungen, wie sie in der alltäglichen Praxis gefunden werden, bestätigt werden. Bei schwerster systolischer Herzinsuffizienz im NYHA (New York Heart Association)-Stadium III-IV reduziert niedrig dosiertes Spironolacton die Gesamtletalität signifikant auch bei Patienten mit einem Alter von ≥ 67 Jahren. In diesem Patientenkollektiv sollten jedoch regelmäßig die Nierenfunktion und Kalium-Werte kontrolliert werden.

Herzglykoside haben einen klaren Stellenwert zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit tachyarrhythmischem Vorhofflimmern. Darüber hinaus können sie Beschwerden bei systolischer Herzinsuffizienz vermin-

dern. Entsprechend neuerer Ergebnisse scheint jedoch mit höheren Serum-Digoxinspiegeln eine Übersterblichkeit assoziiert zu sein. Somit sollte speziell bei älteren Patienten mit häufig eingeschränkter Kreatininclearance auf niedrige Digoxin-Serumspiegel geachtet werden. Angiotensin 1 (AT-1)-Antagonisten können als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden und führen hier zu einer Abnahme der Krankenhauseinweisungen und kardiovaskulären Letalität auch im Alter. Sartane scheinen darüber hinaus auch additiv zum ACE-Hemmer eine symptomatische und prognostische Verbesserung zu bewirken. Enttäuschend hingegen sind die Ergebnisse bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion, bei denen sich in der CHARM-PRESERVED-Studie kein Benefit für den AT-1-Antagonisten Candesartan im Vergleich zu Placebo belegen ließ.

Somit ist auch beim älteren Patienten für die derzeit etablierte Kombinationsmedikation der systolischen Herzinsuffizienz eine vergleichbare Letalitäts- und Morbiditätssenkung nachweisbar. Eine leitlinienkonforme Behandlung ist bei diesen Patienten ebenfalls anzustreben. Hierbei muß jedoch stets auf Begleiterkrankungen geachtet werden. Begonnen werden sollte mit Medikamenten, die besonders die Symptomatik verbessern wie Diuretika, ACE-Hemmer und bei Vorhofflimmern Digitalis. Erst in einem zweiten Schritt sollten beim älteren Patienten Betablocker zum Einsatz kommen, die häufig weniger gut vertragen werden. Die Dosierung sollte anfangs besonders niedrig begonnen und langsam gesteigert werden. Die Blutdruckwerte sind stets auch im Stehen zu kontrollieren wegen einer gehäuften orthostatischen Dysfunktion. Bei der recht häufigen diastolischen Herzinsuffizienz muß die Behandlung empirisch optimiert werden.

Systemspezifische Therapie im Alter

II: Stoffwechsel

Hormontherapie der Frau im Alter: Lifestyle Drugs

Ulrike Fuhrmann

Female Health Care Research, CRBA Gynecology and Andrology, Schering AG, Berlin

Einleitung

Bedingt durch eine älter werdende Bevölkerung stellen die Wechseljahre und die Zeit danach einen immer längeren Lebensabschnitt für die Frauen von heute dar. Die Hormonersatztherapie bei Frauen bekommt daher eine immer größere Bedeutung. Die Menopause wird durch die Abnahme der Funktion der Ovarien verursacht. Mit der Abnahme der Ovarialfunktion ist eine drastische Abnahme der Produktion von weiblichen Sexualhormonen, den Estrogenen, verbunden. Mit abnehmender Estrogen-Produktion werden nicht nur die klassischen klimaterischen Beschwerden wie Hitzewal-

lungen und Schlafstörungen in Verbindung gebracht, sondern auch cerebrale Veränderungen, Veränderungen im Gefäßsystem, negative Auswirkungen auf Sexualfunktionen und Inkontinenz. Es ist nachgewiesen, daß klassische Wechseljahrsbeschwerden durch die Behandlung mit Estrogenen alleine oder in Kombination mit einem Gestagen, das zum Schutz des Endometriums bei Frauen mit intaktem Uterus eingesetzt wird, gelindert werden können. Die Hormonersatztherapie hat jedoch nicht nur einen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung von klassischen Wechseljahrsbeschwerden, sondern nachgewiesene Langzeitvorteile,

wie Prävention von urogenitaler Atrophie und Prävention von Knochenschwund und Frakturen. Die vermuteten positiven Effekte auf Herz-Kreislaufkrankungen sind zur Zeit in einer intensiven Untersuchungsphase.

Dissoziierte Hormonwirkung

Da Estrogene und Gestagene eine Vielzahl physiologischer Funktionen in unterschiedlichen Organen beeinflussen, werden bei der therapeutischen Anwendung klassischer Estrogene und Gestagene neben den gewünschten Effekten auch unerwünschte Effekte beobachtet. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer dissoziierten Hormonwirkung, d. h. die Suche nach gewebespezifischen Sexualhormonen.

Molekularbiologische Untersuchungen haben in den vergangenen zwei Jahrzehnten das Verständnis der molekularen Grundlage der Wirkung von Sexualhormonen revolutioniert. Ein besseres Verständnis der Mechanismen ermöglicht es, neue Ansätze für eine gewebespezifische Hormontherapie zu entwickeln. Die Mechanismen der Sexualhormonwirkung sollen vorgestellt und mögliche neue therapeutische Ansätze für eine gewebespezifische Hormontherapie an Beispielen diskutiert werden.

Gewebespezifische Estrogenwirkung über isotypspezifische Liganden der Estrogen-Rezeptoren

Estrogene üben ihre physiologische Wirkung über ein im Zellkern lokalisiertes Rezeptorprotein, den Estrogen-Rezeptor (ER) aus. Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, daß Estrogene über einen einzigen Rezeptor wirksam werden. Kürzlich wurde jedoch ER β als zweiter Subtyp des Estrogen-Rezeptors entdeckt (Kuiper et al. 1996). ER β besitzt große Ähnlichkeit mit dem klassischen Estrogen-Rezeptor (ER), der seitdem als ER α bezeichnet wird.

Die beiden ERs weisen ein unterschiedliches Expressionsmuster auf. So dominiert ER α als Vermittler der Estrogenwirkung in den weiblichen Reproduktionsorganen, der Hypophyse, dem Thymus und der Leber. Dagegen wird ER β im Gehirn u. a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und ‚Stimmung‘ zugewiesen wird. Weitere Organe, die vorwiegend ER β

exprimieren, sind u. a. der Gastrointestinaltrakt, der Urogenitaltrakt und die Granulosazellen des Ovars. In Knochen und im Gefäßsystem werden sowohl ER α als auch ER β exprimiert.

Durch die unterschiedliche Organverteilung der beiden Estrogen-Rezeptoren ergibt sich die Option einer gewebeselektiven Estrogentherapie über isotypspezifische ER-Liganden.

Trotz der großen Ähnlichkeit zwischen den beiden ERs konnten inzwischen mit Hilfe moderner Methoden der Molekularbiologie, Proteinchemie und Strukturbiologie isotypische Liganden für die beiden Estrogenrezeptoren entworfen und hergestellt werden. Entsprechende Substanzen werden zur Zeit pharmakologisch untersucht.

Gewebespezifische Gestagenwirkung über isoformspezifische Liganden des Progesteronrezeptors

Gestagene vermitteln ihre biologische Wirkung über Bindung an die beiden Isoformen des Progesteron-Rezeptors (PR), PR-A und PR-B, die von demselben Gen kodiert werden. PR-A und PR-B sind identisch, der einzige Unterschied sind 164 zusätzliche Aminosäuren am N-terminalen Ende von PR-B.

PR-A und PR-B werden beide in allen Progesteron-Zielorganen wie z. B. Uterus und Brustdrüse exprimiert. Es gibt jedoch starke Hinweise darauf, daß PR-A und PR-B die biologischen Effekte von Progesteron gewebespezifisch vermitteln (Conneely et al. 2000). So zeigen Isoform-spezifische „Knock-Out“-Mäuse unterschiedliche biologische Wirkungen von PR-A und PR-B im gleichen Zielorgan. Basierend auf diesen Studien scheint PR-B in erster Linie für Wachstum und Differenzierung an der Brustdrüse verantwortlich zu sein und PR-A die antiproliferativen Effekte von Progesteron am Endometrium zu vermitteln.

Isoformspezifische Liganden des PR werden zur Zeit pharmakologisch untersucht.

Literatur

Conneely et al., Progesteron receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. *Steroids* **65**, 571 (2000)

Kuiper et al., Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *PNAS* **93**, 5925 (1996)

Therapie der Osteoporose

Johann Diedrich Ringe

Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik IV, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln

Die Weltgesundheitsorganisation reiht die Osteoporose in die Gruppe der 10 sozioökonomisch wichtigsten chronischen Erkrankungen der Menschheit ein. Zwar gibt es Osteoporosen in allen Lebensphasen (z. B. sekundäre Osteoporose) aber im Prinzip ist die Osteoporose eine Erkrankung des älteren Menschen mit exponentiellem Anstieg der Inzidenz parallel zum Lebensalter. Für Deutschland wird nach Hochrechnungen auf der Basis epidemiologischer Daten eine Prävalenz von ca. 10 % in der Gesamtbevölkerung angenommen, d. h. etwa 8 Millionen Betroffene.

Die Osteoporose ist nicht – wie allgemein angenommen – eine reine Frauenkrankheit. Etwa 15–20 % der heute beobachteten Fälle betreffen das männliche Geschlecht. Die Osteoporose des alten Menschen (sog. senile Osteoporose) ist nicht scharf von der postmenopausalen Osteoporose bzw. primären Osteoporose bei Männern abzugrenzen, hat aber wichtige pathogenetische und klinische Besonderheiten.

Während zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr Symptomatik und Krankheitsbild durch Wirbelfrakturen, Rumpffdeformität und chronische Rückenschmerzen bestimmt sind, kommt im höheren Lebensalter das Problem gehäufte nicht-vertebrale Frakturen, insbesondere der proximalen Femurfrakturen, hinzu. Die Inzidenz hüftnaher Oberschenkelfrakturen liegt in Deutschland bei 120–150 Tausend pro Jahr und verursacht erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem. Die Mortalität im ersten Jahr danach liegt ca. 15 % über der einer gleichaltrigen Population mit entsprechender Komorbidität.

Für die Therapie und Prävention der Osteoporose des älteren Menschen gibt es eine breite Palette wirksamer Behandlungsmaßnahmen. Das Therapiekonzept ist bei Osteoporosen im Senium wie stets in der Geriatrie wesentlich stärker der Gesamtsituation des individuellen Patienten anzupassen.

Pathogenetische Besonderheiten

Progrediente Sturzneigung im Alter und fortschreitende Osteopenie sind die wichtigsten Komponenten, die zur klinischen Manifestation der Osteoporose des alten Menschen führen. Die multiplen, interagierenden Risikofaktoren für Stürze im Alter sind im geriatrischen

Schrifttum oft diskutiert worden und stellen einen wichtigen Ansatzpunkt für die Frakturprophylaxe dar.

Im Gegensatz zur früheren Lehrmeinung nimmt die jährliche Rate an Knochensubstanzverlust im Alter nicht ab, sondern bleibt auf hohem Niveau bzw. steigt sogar weiter an. Neben Sexualhormonmangel bei beiden Geschlechtern und zunehmender Immobilität ist vor allem eine generelle Unterversorgung mit Calcium und Vitamin D als wichtiger pathogenetischer Faktor für diese progrediente Osteopenie identifiziert worden. In Europa sind bei ca. 90 % der über 80jährigen Bevölkerung signifikant erniedrigte Vitamin D-Spiegel nachweisbar bei gleichzeitig zu geringem Calciumgehalt der Nahrung. Durch den Vitamin D-Mangel wird der ohnehin geringe Calciumanteil der Nahrung ungenügend resorbiert (weniger als 10 %). Es folgt eine stets messbare Hypokalzurie sowie eine Tendenz zur Hypokalzämie, die der Organismus durch eine vermehrte Parathormonsekretion zu kompensieren versucht (sog. sekundärer seniler Hyperparathyreoidismus). Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus bedeutet vermehrten Abbau von Knochensubstanz zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase.

Prävention von Knochensubstanzverlust und Frakturen

Entsprechend der dargestellten Pathogenese des senilen sekundären Hyperparathyreoidismus, der zu progredientem Knochensubstanzverlust führt, sollte bei älteren Patienten eine optimale Versorgung mit Calcium und Vitamin D sichergestellt werden. Studien an Altenheimbewohnern (im Mittel 84jährige Frauen) aber auch an selbständig lebenden Männern und Frauen (im Mittel 70jährig) haben gezeigt, daß bereits eine Supplementation mit 800 Einheiten Vitamin D und 1.200 mg Calcium pro Tag ausreicht, die Knochendichtewerte leicht anzuheben und das Risiko nicht-vertebrale Frakturen signifikant zu senken. Dies trifft insbesondere auch separat betrachtet für die proximalen Femurfrakturen zu. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß neben dem hemmenden Effekt auf den Knochenumsatz auch positive Effekte des Vitamin D auf die Muskulatur und damit vermutlich auf das Sturzrisiko an der reduzierten Frakturrate beteiligt sind.

Eine adäquate Vitamin D-Versorgung ist im Alter nur in Einzelfällen durch Steigerung des Verzehrs von calciumhaltigen Milchprodukten, vitaminreichem Seefisch und gesteigerter Sonnenexposition zu erreichen. In der Mehrzahl der Fälle ist eine regelmäßige orale Substitution mittels kombinierter Calcium/Vitamin D-Präparate anzuraten. Diese Substitution kann generell empfohlen werden, eine nachgewiesene Osteopenie oder ein erniedrigter Vitamin D-Serumspiegel sind nicht Voraussetzung.

Senkung des Sturzrisikos

Verschiedene kardiologische, neurologische aber auch osteologisch-rheumatologische Erkrankungen bzw. die Multimorbidität im Alter begünstigen das Sturzrisiko. Daneben sind Medikamente (u. a. Sedativa, Hypnotika, Antihypertensiva, Diuretika) aber auch banale mechanische Hindernisse in der Wohnung an der steigenden Sturzinzidenz im Alter beteiligt.

Eine Beratung der Patienten aber auch gezielte Therapien erscheinen hier sinnvoll. Interventionsstudien haben gezeigt, daß durch intensive Bemühungen das Sturzrisiko und damit das Frakturrisiko gesenkt werden kann. Bei betagten Patienten mit anamnestisch häufigen Sturzereignissen sollte die Versorgung mit beidseitigen Hüftprotektions-Polypropylenschalen (Hip-Protektor, Safelip) erwogen werden. Bei einem Sturz wird die Aufprallenergie verteilt und trifft nicht direkt den Trochanter. Studien belegen eine ca. 50%-ige Senkung der Inzidenz proximaler Femurfrakturen bei Patienten, die den Hüftschutz tragen.

Reduktion der Inzidenz proximaler Femurfrakturen

Durch die dargestellten Möglichkeiten der Calcium/Vitamin D-Substitution, regelmäßige Gymnastik und eine eingehende Patientenberatung bzw. Intervention bezüglich des Sturzrisikos kann das Risiko von proximalen Femurfrakturen signifikant gesenkt werden. Diese einfachen Maßnahmen sollten daher sehr großzügig bei älteren Menschen zur Anwendung kommen. Neue umfangreiche Studien mit den oralen Bisphosphonaten Alendronat und Risedronat zeigen, daß durch diese hochwirksame antiresorptive Therapie bereits nach 12–18 Monaten die Häufigkeit proximaler Femurfrakturen deutlich gesenkt wird.

Die bislang umfangreichste je durchgeführte Studie zur Prävention von Schenkelhalsfrakturen mit dem Bisphosphonat Risedronat umfasste 9331 Patientinnen (HIP-Studie, Mc Clung et al. 2001) und stellt die weltweit einzige Bisphosphonat-Studie mit dem primären Studienendpunkt Hüftfraktur dar. In der 3 Jahre dauernden Multicenter Studie zeigte sich bei postmenopausalen Frauen im Alter von 70–79 Jahren (Mittel 74 Jahre) mit erniedrigter Knochendichte (Mittel Schenkel-

hals T-Wert: $-2,8$) unter Risedronat-Therapie eine statistisch signifikant reduzierte Inzidenz von Hüftfrakturen von 40 % ($p = 0,009$). Bei den Patientinnen dieser Gruppe, die zu Studienbeginn bereits eine Wirbelkörperfraktur erlitten hatten, zeigte sich sogar eine Senkung des Hüftfrakturrisikos um 60 % ($p = 0,003$). Die Zahl der Patienten, die behandelt werden muss, um eine Femurfraktur zu senken (NNT = number needed to treat) ist somit um so kleiner je ausgeprägter die Osteoporose ist. Daraus kann für die Praxis abgeleitet werden, daß die Patienten mit geringem bis mäßigem Risiko allein mit Calcium/Vitamin D und Maßnahmen der Sturzrisiko-Reduktion behandelt werden sollten, während Patienten mit höherem Risiko bzw. bereits manifester Osteoporose im Alter eher Bisphosphonate bzw. eine Kombination Bisphosphonat plus Calcium/Vitamin D bekommen sollten.

Therapie der manifesten Wirbelsäulenosteoporose im Alter

Die Behandlung betagter Osteoporose-Patienten mit symptomatischen Wirbelfrakturen unterscheidet sich im Prinzip nicht von der Therapie der postmenopausalen oder idiopathischen männlichen Osteoporose. Zusätzlich zur Basistherapie mit Calcium/Vitamin D-Substitution, Gymnastik und Schmerztherapie wird versucht, die verbliebene Knochensubstanz durch eine antiresorptive Therapie zu vermehren bzw. in ihrer Mikroarchitektur zu verbessern. Aufgrund der konsistenten wissenschaftlichen Datenlage sind für diese Indikation heute die oralen Bisphosphonate die erste Wahl. In der kürzlich erschienenen Evidence based medicine-basierten Leitlinie des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose des älteren Menschen (>75 Jahre) werden dementsprechend bei älteren Frauen mit akuter oder älterer (postmenopausal, bei nicht-adäquatem Trauma) Wirbelkörperfraktur Alendronat einmal täglich bzw. einmal wöchentlich und Risedronat einmal täglich bzw. einmal wöchentlich zur Verhinderung weiterer Frakturen empfohlen. In der o.g. HIP-Studie mit Risedronat (5 mg/d) wurde neben der Senkung des Risikos von „Hüftfrakturen“ auch die Inzidenz von Wirbelbrüchen signifikant um 45 % gesenkt. Ältere Patienten, die mit einem potenten stickstoffhaltigen Bisphosphonat therapiert werden, senken ihr Risiko für alle mit Osteoporose assoziierten Frakturen.

Sekundärprophylaxe nach erster Schenkelhalsfraktur?

Die Botschaft, daß es heute sehr gute Strategien gibt, um das Risiko proximaler Femurfrakturen zu senken, ist leider bei den chirurgischen Kollegen noch nicht angekommen. Patienten mit erster Schenkelhalsfraktur oder pertrochantärer Fraktur werden heute rasch und gut chirurgisch versorgt und oft erfolgreich rehabilitiert,

aber eine osteologische Konsequenz wird aus dem ersten Ereignis einer Femurfraktur meist nicht gezogen. D. h. Patienten, die glücklich überlebt haben und in ein Altenheim oder sogar nach Hause entlassen werden, bekommen in der Regel keinerlei Empfehlungen und Medikamente mit dem Ziel, eine neuerliche Femurfraktur zu vermeiden.

Durch das dargelegte Spektrum von Sturzrisikominderung, Gymnastik, Calcium/Vitamin D-Substitution, Bisphosphonatmedikation bis hin zum Hip-Protektor existieren jedoch gerade für diese Hochrisikogruppe hervorragende Möglichkeiten. Eine breite Aufklärung der Chirurgen und der in der Rehabilitation tätigen Ärzte ist hier dringend nötig. Jedem Patienten nach proximaler Femurfraktur sollte individuell ein geeignetes Konzept der Sekundärprophylaxe angepaßt werden.

Literatur

- [1] Ringe, J. D., Dorst, A. J., Faber, H., Osteoporosis in men – Clinical assessment of 400 patients and 205 controls by risk factor analysis, densitometry, and x-ray findings. *Osteologie* **6**, 81 (1997)
- [2] Ringe, J. D., Osteoporose Dialog. 100 Fragen – 100 Antworten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York (2000)
- [3] Ringe, J. D., Zur Epidemiologie der senilen Osteoporose (Typ II). *Z. Geriatrie* **2**, 5 (1989)
- [4] Teucher, T. A., Ringe, J. D., Extravertebrale Manifestationen der Osteoporose. Inzidenz, Pathogenese und Prävention der Oberschenkelhalsfrakturen im höheren Lebensalter. *Münch. med. Wschr.* **137**, 35 (1995)
- [5] Ringe, J. D., Altersosteoporose – Prophylaxe und Therapie. *Z. Gerontol.* **26**, 34 (1993)
- [6] Tinetti, M. E., Speechley, M., Ginter, S. F., Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1701 (1988)
- [7] Ringe, J. D., Meunier, P. J. (eds.), Osteoporotic fractures in the elderly. Clinical management and prevention. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York (1996)
- [8] Ringe, J. D., Burckhardt, P. (eds.), VitaminD/Calcium in der Osteoporosetherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York (1999)
- [9] Ringe, J. D., Osteoporose. Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Praxiskompandium mit 34 ausgewählten Kasuistiken. Georg Thieme, Stuttgart – New York (1997)
- [10] Chapuy, M. C., Arlot, M. E., DuBoef, F. et al., Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1637 (1992)
- [11] Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Krall, E. A. et al., Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N. Engl. J. Med.* **337**, 670 (1997)
- [12] Ringe, J. D., Die Hirnleistung ist ein entscheidender prognostischer Faktor bei Erkrankungen im höheren Lebensalter. Eine Analyse am Beispiel proximaler Femurfrakturen. *Z. Geriatrie* **3**, 315 (1990)
- [13] Lauritzen, J. B., Petersen, M. M., Lund, B., Effect of external hip protectors on hip fracture. *Lancet* **341**, 11 (1993)
- [14] Ringe, J. D., Ibbeken, E., Steinhagen-Thiessen, E. et al., Osteoporoseprävention durch Gymnastik im höheren Lebensalter. *Z. Geriatrie* **1**, 86 (1988)
- [15] Black, D. M., Thompson, D. E., Bauer, D. et al., The early antifracture effect of alendronate in women with osteoporosis: results from the fracture intervention trial. *Bone* **26** (Suppl.), B 24 (2000)
- [16] Geusens, P., Adami, S., Bensen, W. et al., Calcified Tissue Int. **66** (Suppl 1), 1 (2000)
- [17] McClung, M., Eastell, R., Bensen, W. et al., Risedronate reduces hip fracture risk in elderly women with osteoporosis. *Osteoporosis Int.* **11** (Suppl. 2), abstr. 559 (2000)
- [18] Hosking, D., Ringe, J. (eds.), Treatment of metabolic bone disease. Management strategy and drug therapy. Martin Dunitz, London (2000)
- [19] Runge, M., Gehstörungen, Stürze, Hüftfrakturen. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1999)
- [20] Leitlinien Osteoporose, DVO Homepage www.bergmannsheil.de/leitlinien

Therapie des Diabetes mellitus im höheren Lebensalter

Hans Hauner

Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München,
Klinikum rechts der Isar, München

Der Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im höheren Lebensalter. Etwa jeder 4. Deutsche im Alter von 70 Jahren und darüber leidet an einem bekannten Diabetes mellitus. Rund 6 % aller Menschen in dieser Altersgruppe werden in Deutschland mit Insulin behandelt, ca. 15 % erhalten orale Antidiabetika entweder alleine oder in Kombination mit Insulin. In der Regel handelt es sich um multimorbide Patienten, die eine Polypharmakotherapie benötigen.

Die moderne Pharmakotherapie des Diabetes mellitus beruht jedoch fast ausschließlich auf klinischen Studien an deutlich jüngeren Patientengruppen, wird aber in der Regel ohne Vorbehalte auch auf Patienten im höheren Lebensalter übertragen. Kürzliche Untersuchungen der Versorgungsqualität von älteren Menschen mit Diabetes ergaben, daß trotz häufiger Arztkontakte selten ein modernes Diabetes-Management praktiziert wird. Es fällt auf, daß ältere Menschen mit Diabetes besonders bei der Insulin-Therapie überfordert sind, so daß vermeidbare, schwere Hypoglykämien häufig vorkommen. Dazu trägt sicherlich auch bei, daß Blutzuckermessungen wesentlich seltener durchgeführt werden als bei jüngeren Patienten. Obwohl ältere Menschen mit Diabetes in der Regel langsam an Gewicht verlieren, wird die medikamentöse Therapie nicht oder zu spät angepaßt.

Ziel der Behandlung älterer Menschen mit Diabetes sollte an erster Stelle der Erhalt der Lebensqualität und

die Vermeidung von Akutkomplikationen (hyper- und hypoglykämische Stoffwechsellagen) sein. Die Verhinderung langfristiger Diabetes-Komplikationen tritt dabei in den Hintergrund, allerdings bedarf die Behandlung bereits vorliegender chronischer Komplikationen einer adäquaten Therapie.

Die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Geriatrie entwickelt derzeit altersgerechte Schulungsprogramme für ältere Patienten mit Diabetes und eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit und deren Pflegekräfte. Parallel dazu werden evidenzbasierte Behandlungsleitlinien erstellt, um den spezifischen Bedürfnissen dieser Patientengruppe besser gerecht werden zu können. Wichtige Unterschiede im Vergleich zu den Behandlungsempfehlungen für jüngere Patienten mit Diabetes sind:

- eine möglichst einfache und sichere Insulin-Therapie,
- weitgehender Verzicht auf Metformin,
- reduzierte Dosierung von Sulfonylharnstoffen,
- Sicherstellung einer bedarfsgerechten, kalorisch ausreichenden und schmackhaften Kost.

Somit stellt die problemorientierte, patientenzentrierte Betreuung älterer Menschen mit Diabetes auch angesichts der raschen numerischen Zunahme der Betroffenen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Ein besseres Diabetes-Management dürfte aber durchaus Kosten einsparen, da viele unnötige Krankenhausaufenthalte vermieden werden.

Gesundheitspolitische Aspekte der Pharmakotherapie älterer Menschen

Qualitätsaspekte der Versorgung älterer Patienten aus sozialmedizinischer und sozialrechtlicher Sicht

Friedrich Wilhelm Schwartz unter Mitarbeit von Ulla Walter

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

In diesem Beitrag werden die sozialrechtlichen Regelungen in der Bundesrepublik Deutschland und die sozialmedizinische Praxis bei der Bereitstellung und der tatsächlichen Ausgestaltung der Versorgungsleistungen für ältere bis alte Patienten dargestellt. Insbesondere wird gefragt, inwieweit der Gesetz- bzw. der Verordnungsgeber und die zur Ausgestaltung beauftragten Körperschaften und Gruppen der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen spezifische Regelungen für ältere bis hochalte Patienten entwickelt haben, und wie die Qualität der Umsetzung solcher Regelungen im Hinblick auf diese besonderen Zielgruppen ist. Dabei stehen die Leistungen nach dem V. Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – sowie ergänzend Leistungen nach dem IX. Sozialgesetzbuch – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen – im Mittelpunkt der Betrachtung, nicht jedoch Leistungen der Pflegeversicherung. Im einzelnen wird insbesondere nach der Entwicklung und Ausgestaltung gruppenspezifischer Leitlinien oder Richtlinien der entsprechenden Gremien, nach der zielgruppenbezogenen Entwicklung von Disease-Management-Programmen, nach der Pla-

nung und Praxis der neuen Vergütungsregelungen im stationären Bereich und nach altersspezifischen Maßnahmen im Bereich von Prävention und Früherkennung gefragt. Eine weitere Betrachtung erfährt der Sektor der geriatrischen Rehabilitation.

Sowohl bei der Erstellung von Leitlinien, Richtlinien und Empfehlungen sowie daraus abgeleiteten Versorgungsverträgen und der tatsächlichen Versorgungspraxis wird deutlich, daß das deutsche sozialrechtlich regulierte Gesundheitsversorgungssystem und die daran maßgeblich mitwirkenden Institutionen der Selbstverwaltung des Gesundheitswesens sich bislang nur wenig auf die Herausforderung durch die demographische Transition unserer Gesellschaft eingestellt haben. Abschließend wird die Frage erörtert, inwieweit in den Reformüberlegungen des Jahres 2003 verbesserte Anpassungsreaktionen erkennbar werden, die über die Neuordnung der finanziellen Lasten hinausgehen. Die vorgestellten Überlegungen gelten im Wesentlichen auch für die Praxis und den bisherigen und zukünftigen Diskurs der Pflegeversicherung.

Gesundheitsökonomische Aspekte der Pharmakotherapie älterer Menschen

Christian Gericke und Reinhard Busse

FG Management im Gesundheitswesen, Technische Universität Berlin

Einleitung

Der demographische Wandel in industrialisierten Ländern mit einem langfristig zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung wird häufig als einer der Hauptfaktoren für eine künftige Steigerung der Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich gemacht.

In der Tat wird für Deutschland eine Zunahme der über 60jährigen von 24 % der Gesamtbevölkerung im Jahr 2001 auf 37 % im Jahr 2050 projiziert [1]. Der relative Anteil der über 80jährigen wird dabei noch mehr ansteigen: von derzeit 4 % auf 12 % [1]. Dies geschieht bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtbevölkerung von 82,4 auf 75,1 Millionen [1].

Bevölkerungsprojektionen über überschaubare Zeiträume sind relativ stabil, da sie, von Katastrophen und Kriegen abgesehen, im Wesentlichen auf zwei Variablen beruhen: Fertilität und Sterblichkeit. Kostenprojektionen hingegen unterliegen einer erheblich größeren Unsicherheit, da sie auf einer Vielzahl von zum Teil schlecht vorhersehbaren Variablen beruhen. Dies zeigt sich auch darin, daß wichtige Kostentreiber zwischen Ländern mit vergleichbarem Lebensstandard und Einkommen beträchtlich variieren, z. B. die Anzahl älterer Menschen, die in Pflegeinstitutionen untergebracht sind [2]. So betrug der rein durch die Bevölkerungsalterung bedingte Zuwachs an den Gesamtgesundheitsausgaben zwischen 1940 und 1990 in den USA nur 15 % [3].

Gesundheitsökonomische Evaluation vergleicht Kosten und Nutzen medizinischer Leistungen. Sie dient in erster Linie einer effizienteren Ressourcenallokation und kann Entscheidungshilfen bei der Wahl zwischen Behandlungsalternativen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und unterschiedlichen Kosten bieten. In einigen europäischen Ländern werden für neue Medikamente zunehmend pharmakoökonomische Analysen vor Entscheidungen zur Kostenerstattung durch Krankenversicherer verlangt. Auf die spezielle Problematik ökonomischer Evaluation von Pharmaka für ältere Menschen wird im Folgenden eingegangen. Dabei werden Kosten- und Nutzenaspekte berücksichtigt.

Kostenaspekte

Die hohen Gesundheitskosten kurz vor dem Tod sinken mit dem Sterbealter

Der Mythos, daß höheres Lebensalter zwangsläufig zu höheren Gesundheitskosten führt, liegt in erster Linie an einer isolierten Betrachtung von Querschnittsdaten zu Lebensalter und Kosten. Ein Großteil dieses „Effektes“ kann aber darauf zurückgeführt werden, daß der Anteil von Personen kurz vor ihrem Tod, die im Schnitt besonders hohe Kosten verursachen, mit dem Alter ansteigt [4]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß die Gesundheitskosten von Personen in ihrem letzten Lebensjahr bei über 90jährigen etwa 5fach höher liegen als für nicht versterbende Gleichaltrige; in jüngeren Altersgruppen liegt dieser Faktor allerdings wesentlich höher, nämlich bei rund 10 im Alter von 70 Jahren und bei über 20 im Alter unter 60 Jahren [5–8]. In einer eigenen Untersuchung aus Deutschland haben wir z. B. anhand von Daten einer großen Krankenkasse zeigen können, daß über 85jährige im Durchschnitt 23,2 Tage in ihrem letzten Lebensjahr im Krankenhaus verbrachten, während diese Zahl bei 55- bis 64jährigen im Schnitt 40,6 Krankenhaustage betrug [9].

Betrachtet man die Gesundheitskosten daher im Längsschnitt über die gesamte Lebensspanne, wird klar, daß ein substantieller Anteil der Gesundheitskosten in der letzten Lebensphase anfällt. Der Anteil dieser so genannten 'Sterbekosten' sinkt aber mit steigendem Alter. Dies beruht zum einen auf einer mit zunehmendem Alter sinkenden Krankenhausverweilzeit vor dem Tode (s.o.), zum anderen steigen die gesamten Krankheitskosten über die gelebte Lebensspanne mit zunehmendem Alter, was den prozentualen Anteil der Phase vor dem Tod an den Gesamtkosten verringert. Während die Kosten für die stationäre Versorgung in den letzten drei Lebensjahren bei 20jährigen in unserer Studie 82 % der lebenslangen Krankenhauskosten betragen, waren es bei 90jährigen nur noch 18 % [9]. Überraschenderweise blieb die Krankenhausnutzung mit 2 bis 2,2 Tagen pro Lebensjahr bei Tod zwischen dem 50. und dem 90. Lebensjahr konstant (während sie bei Jüngeren höher lag) [9].

Veränderte Lebensgewohnheiten, medizinischer Fortschritt und bessere Versorgungsqualität können zukünftige Kosten verringern

Auch die Annahme, daß steigendes Alter mit Zunahme von Behinderung und Leistungseinschränkung einhergehen muß, wird, wie schon von James Fries 1980 postuliert [10], durch neuere Daten aus mehreren Ländern nicht belegt [11]. In Großbritannien leben 80 % aller über 85jährigen bei sich zu Hause [2]. In Deutschland können 65jährige Frauen zur Zeit im Durchschnitt 86,9 % ihrer verbleibenden Lebenserwartung ohne Pflegebedürftigkeit verbringen, Männer 91,4 % [12]. Medizinischer Fortschritt im Bereich häufiger und heute noch zu Leistungseinschränkungen führender Krankheiten ist sehr wahrscheinlich. Schon heute stellen Medikamente für ältere Menschen einen attraktiven Markt für die pharmazeutische Industrie dar [13]. Neue Medikamente werden voraussichtlich den aktiven und kostenneutralen Anteil an der Lebenserwartung älterer Menschen weiter erhöhen. Seit den 80er Jahren ist in den USA die Anzahl älterer Menschen mit chronischer Behinderung und institutioneller Pflegebedürftigkeit trotz des demographischen Wandels stark gefallen [14].

Nutzenaspekte

Schwierigkeiten der Diagnosestellung

Eine korrekte Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine wirksame Pharmakotherapie. Bei älteren Menschen wird diese durch mehrere Tatsachen erschwert [15]:

- Krankheiten werden im Vergleich zu jüngeren Menschen oft in Frühstadien symptomatisch.
- Atypische Krankheitsbilder erschweren eine korrekte Diagnosestellung.
- Nicht-aussagekräftige pathologische Befunde sind häufig.
- Symptome sind oft Ausdruck von Multimorbidität und unspezifisch.
- Gesundheitsleistungen werden im Vergleich zu Jüngeren spät in Anspruch genommen.

Schwierigkeiten der pharmakologischen Therapie

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie ist ausschlaggebend für den Nutzen der Therapie. Der Großteil der randomisierten kontrollierten Studien zur Pharmakawirksamkeit schließt ältere Menschen allerdings systematisch aus [16–19]. Obwohl ältere Menschen mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates häufig nicht-steroidale Antiphlogistika einnehmen, waren in den großen klinischen Studien nur 2 % der Patienten über 65 und weniger als 0,1 % waren über 75 Jahre alt [20]. Falls ältere Menschen an klinischen Studien teilnehmen, sind sie im allgemeinen jünger und gesünder als der durchschnittliche ältere Patient und überwiegend männlich [16]. Häufig müssen deshalb Daten von jüngeren Patientengruppen auf ältere Men-

schen extrapoliert werden. Zum Beispiel wurde zur Berechnung der Kosteneffektivität von Statinen zur Sekundärprävention im Alter zwischen 75 und 84 Jahren [21] die relative Risikoreduktion bei 60- bis 75jährigen Patienten aus einer großen klinischen Studie [22] zugrunde gelegt [23].

Auch bestehen im Alter erhebliche Unterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil von Medikamenten [15]:

- Für viele Erkrankungen gibt es einfachere Behandlungsmöglichkeiten im Alter.
- Behandlung einzelner Krankheitsbilder führt nicht zur bei jüngeren Menschen gewohnten Verbesserung des Allgemeinzustandes.
- Geringe Verbesserungen mehrerer Organsystem-Dysfunktionen können zu erheblicher Verbesserung des Allgemeinzustandes führen.
- Medikamentennebenwirkungen sind deutlich häufiger. In den USA erfolgen 2–10 % aller Krankenhaus-Einweisungen wegen Medikamentennebenwirkungen. In der Gruppe der über 65jährigen steigt dieser Anteil auf 10–30 % aller Einweisungen (Übersicht bei Köhler et al. [24]).
- Polypharmakotherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Wechsel- und Nebenwirkungen. Ältere Menschen werden signifikant häufiger mit mehreren Pharmaka behandelt und leiden signifikant häufiger unter Medikamentenwechselwirkungen [24]. Dafür ist aber vermutlich in erster Linie die Polypharmakotherapie verantwortlich und nicht das höhere Alter per se [24].

Kosten-Nutzen-Relation bei steigendem Lebensalter

Die gesundheitsökonomische Evaluation von Pharmakotherapien bei älteren Personen ist von einer Dichotomie geprägt.

Einerseits steigt die Wirksamkeit vieler Medikamente mit dem Schweregrad der Erkrankung und damit mit dem Alter des Patienten. So ist zum Beispiel eine Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA) bei älteren Patienten mit akutem Myokardinfarkt kosteneffektiver als bei jüngeren Patienten [25]. Osteoporose-Prävention ist ein anderes Beispiel hierfür [26]. Interessanterweise stieg in der Analyse zur Osteoporose-Prävention die Kosteneffektivität mit steigendem Alter zum einen wegen des höheren Krankheitsrisikos, zum anderen aber wegen geringerer Kosten aufgrund der höheren Mortalität [26].

Andererseits führt die in gesundheitsökonomischen Analysen bevorzugte Bewertung des Nutzens einer medizinischen Maßnahme in Form von lebensqualitätsgewichteter Lebenserwartung zu einer systematischen Benachteiligung älterer im Vergleich zu jüngeren Menschen. Dies beruht zum einen auf der durchschnittlich kürzeren Lebenserwartung und zum anderen auf der durchschnittlich höheren Behinderung und Leistungseinschränkung im Alter [27].

Ein Vergleich gesundheitsökonomischer Analysen neuerer Therapieansätze zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis einerseits und der altersbedingten Makuladegeneration andererseits kann dies verdeutlichen. Die gewählten Beispiele wurden vom National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien zur Beurteilung der Kostenerstattung durch den nationalen Gesundheitsdienst (NHS) herangezogen.

Eine Kosten-Nutzen-Analyse des Medikaments Etanercept zum Einsatz bei juveniler idiopathischer Arthritis ermittelte bei einer angenommenen lebenslangen Behandlungsdauer einen Gewinn von 1,7 quality-adjusted life years (QALYs) gegenüber Placebo (15 vs. 13,3 QALYs) [28]. Die mittleren Kosten/QALY lagen bei ca. 16 000 £. [28]. NICE empfahl dem NHS die Kosten für Etanercept zu erstatten.

Bei Erkrankungen, die speziell ältere Menschen betreffen, wird kaum je eine mittlere Behandlungsdauer von 15 Jahren bei voller Lebensqualität erreicht. In den Kosten-Nutzen-Analysen der photodynamischen Therapie der altersbedingten Makuladegeneration mit Verteporfin wird deshalb nur von einer 2- bis 5jährigen Behandlungsdauer ausgegangen. Die Kosten pro gewonnenes QALY liegen in diesen Studien bei 2jähriger Therapiedauer bei 23 000 £ für Patienten ohne okkulte subfoveale choroidale Neovaskularisation (SCN) und bei 55 000 £ für alle Patienten mit SCN. Bei 5jähriger Behandlungsdauer sinken die Kosten/QALY auf 8.500 bzw. 34 000 £ [29]. Die mittlere Lebenserwartung von Patienten in der klinischen Studie, auf deren Daten die ökonomischen Analysen beruhten, betrug 11 Jahre [29]. NICE empfahl aufgrund dieser Daten nur die Behandlung von Patienten ohne SCN zu erstatten [29]. Hätten die Patienten im Durchschnitt noch 20 Jahre Lebenserwartung, lägen die Kosten/QALY sicher für alle Patienten weit unter der 30.000 £ Schwelle und NICE hätte die Kostenerstattung empfohlen.

Einige Untersuchungen zeigen allerdings, daß die meisten Menschen für Fragen der Ressourcenallokation jüngere Menschen bevorzugen [30]. Diese Alterspräferenz wird bei der Berechnung von disability-adjusted life years (DALYs) berücksichtigt, in dem Lebensjahre in höherem Alter weniger Nutzwert erhalten. DALYs werden vor allem für Kosten-Nutzen-Analysen in Entwicklungsländern und für weltweite Analysen verwendet. Bei der Standardberechnung von QALYs wird das Alter, in dem die gewonnenen Lebensjahre anfallen, nicht berücksichtigt.

Schlußfolgerungen

Gesundheitsökonomische Evaluation von Pharmakotherapie bei älteren Menschen ist mit vielseitigen Problemen behaftet. Diese reichen von mangelnder Datenlage zur Medikamentenwirksamkeit aus randomisierten Studien bis hin zu ethischen Problemen der Nutzenwer-

tung in gängigen gesundheitsökonomischen Analysen. Im Rahmen der leider immer noch von einzelnen Politikern vertretenen Polemisierung der Kostenentwicklung durch gestiegene Lebenserwartung als „Kostenexplosion“ und damit zusammenhängenden Vorschlägen zur Rationierung von Gesundheitsleistungen im höheren Alter, ist es um so wichtiger, zuverlässige gesundheitsökonomische Daten als Grundlage für evidenz-basierte gesundheitspolitische Entscheidungen zu schaffen.

Aufgrund des wachsenden Marktanteils von Medikamenten, die für Erkrankungen des höheren Lebensalters bestimmt sind, sollten sich sowohl gesundheitspolitische Entscheidungsträger und Krankenversicherer als auch die pharmazeutische Industrie vermehrt für pharmakoökonomische Analysen von Medikamenten für Alterskrankheiten interessieren. In anderen EU-Ländern werden pharmazeutische Unternehmen bereits heute zu pharmakoökonomischen Analysen vor Kostenerstattung durch Kostenträger verpflichtet. Dies könnte langfristig die Datenlage im Bereich der Pharmakotherapie für ältere Menschen verbessern und dadurch zu einer effizienteren und qualitativ besseren medizinischen Versorgung für diese Altersgruppe führen.

Literatur

- [1] Pöttsch, O., Sommer, B., Bevölkerung Deutschlands bis 2050. 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt., Wiesbaden (2003)
- [2] Mulley, G. P., Myths of ageing. *Lancet* **350**,1160 (1997)
- [3] van der Gaag, J., Preker, A., Health care for an aging population: issues and options mimeo. World Bank, Washington, DC (1997)
- [4] Fuchs, V. R., „Though much is taken“· reflections on aging, health, and medical care. *Milbank Mem. Fund. Q. Health Soc.* **62**, 143 (1984)
- [5] Roos, N. P., Montgomery P, Roos LL. Health care utilization in the years prior to death. *Milbank Q.* **65**, 231 (1987)
- [6] Scitovsky, A. A., „The high cost of dying“ revisited. *Milbank Q.* **72**, 561 (1994)
- [7] van Vliet, R. C., Lamers, L. M., The high costs of death: should health plans get higher payments when members die? *Med. Care* **36**, 1451 (1998)
- [8] Mcgrail, K., Green, B., Barer, M. L. et al., Age, costs of acute and long-term care and proximity to death: evidence for 1987–88 and 1994–95 in British Columbia. *Age Ageing* **29**, 249 (2000)
- [9] Busse, R., Krauth, C., Schwartz, F. W., Use of acute hospital beds does not increase as the population ages: results from a seven year cohort study in Germany. *J Epidemiol Community Health* **56**, 289 (2002)
- [10] Fries, J. E., Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N. Engl. J. Med.* **303**, 130 (1980)
- [11] Robine, J., Romieu, I., Cambois, E., Health expectancies and current research. *Rev. Clin. Gerontol.* **7**, 73 (1997)
- [12] Bickel, H., Lebenserwartung und Pflegebedürftigkeit in Deutschland. *Gesundheitswesen* **63**, 9 (2001)
- [13] Metz, D., Innovation to prevent dependency in old age. Technological innovations may reduce the cost burden of an ageing population. *Br. Med. J.* **320**, 460 (2000)

- [14] Manton, K. G., Corder, L., Stallard, E., Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982–1994. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94**, 2593 (1997)
- [15] Resnick, N. M., Marcantonio, E. R., How should clinical care of the aged differ? *Lancet* **350**, 1157 (1997)
- [16] Naeim, A., Healthcare cost-effectiveness analysis for older patients: using cataract surgery and breast cancer treatment data. RAND, Santa Monica, CA (2003)
- [17] Gurwitz, J. H., Col, N. E., Avorn, J., The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* **268**, 1417 (1992)
- [18] Lee, P. Y., Alexander, K. P., Hammill, B. G. et al., Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* **286**, 708 (2001)
- [19] Mitchell, S. L., Sullivan, E. A., Lipsitz, L. A., Exclusion of elderly subjects from clinical trials for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **54**, 1393 (1997)
- [20] Rochon, P. A., Fortin, P. R., Dear, K. B. et al., Reporting of age data in clinical trials of arthritis. Deficiencies and solutions. *Arch. Intern. Med.* **153**, 243 (1993)
- [21] Ganz, D. A., Kuntz, K. M., Jacobson, G. A. et al., Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* **132**, 780 (2000)
- [22] Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. et al., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Re-*
- current Events Trial investigators. N. Engl. J. Med.* **335**, 1001 (1996)
- [23] Garber, A. M., Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. *Ann. Intern. Med.* **132**, 833 (2000)
- [24] Köhler, G. I., Bode-Boger, S. M., Busse, R. et al., Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **38**, 504 (2000)
- [25] Mark, D. B., Hlatky, M. A., Califf, R. M. et al., Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1418 (1995)
- [26] Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A. et al., Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* **31**, 26 (2002)
- [27] Tsuchiya, A., QALYs and ageism: philosophical theories and age weighting. *Health Economics* **9**, 57 (2000)
- [28] Cummins, C., Connock, M., Fry-Smith, A. et al., A rapid review of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: Etanercept. www.nice.org.uk/pdf/JIAAssessmentReport.pdf (accessed 18 August 2003). National Institute for Clinical Excellence (NICE), London (2001)
- [29] Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. Final appraisal determination. National Institute for Clinical Excellence (NICE), London (2003)
- [30] Menzel, P., Gold, M. R., Nord, E. et al., Toward a broader view of values in cost-effectiveness analysis of health. *Hastings Cent. Rep.* **29**, 7 (1999)

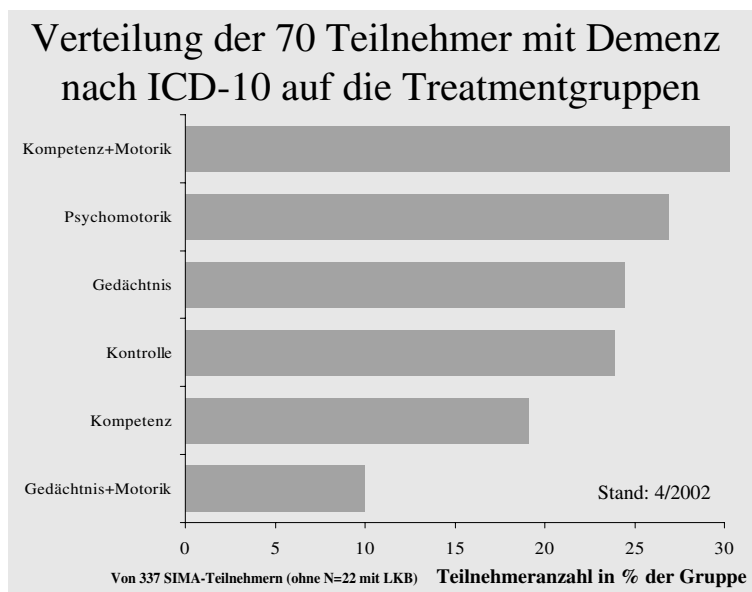
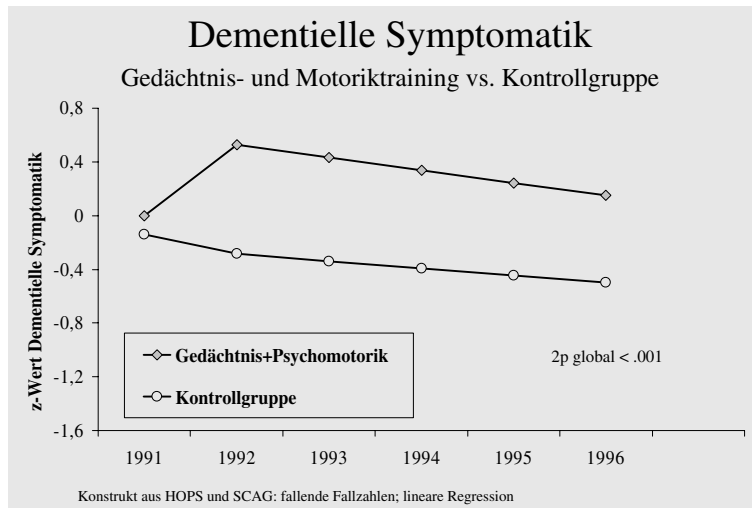
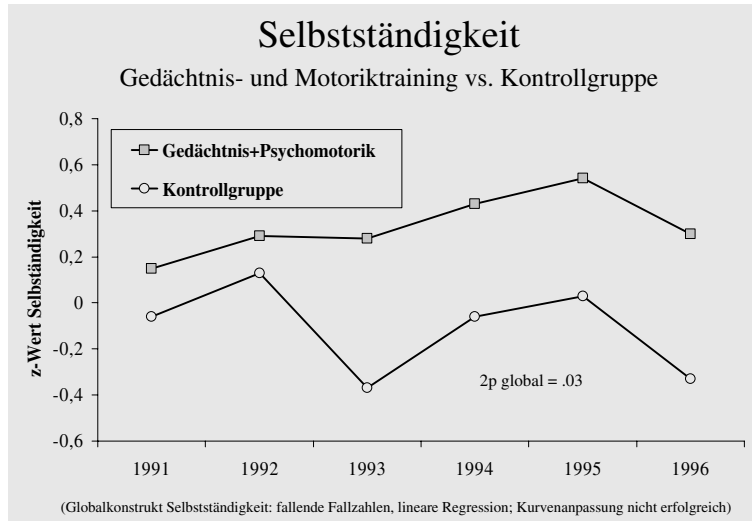
In Würde altern – selbständig und ohne Demenz

Wolf D. Oswald

Institut für Psychogerontologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Erlangen

Neue Studien bestätigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer demenziellen Erkrankung und dem prämorbidem Bildungsniveau sowie dem Ausmaß insbesondere intellektueller Aktivitäten in früheren Lebensabschnitten. Als ein möglicher Grund für diese Zusammenhänge wird eine größere kognitive Reservekapazität bei jenen Menschen vermutet, die in ihren früheren Lebensabschnitten kognitiv stärker gefördert wurden. Hierbei stellt sich die Frage, ob durch entsprechende Trainingsprogramme im Vorfeld einer dementiellen Erkrankung Prozesse unterstützt werden können, in deren Folge sich die synaptische Plastizität steigern und die Auswirkungen der Erkrankung hinauszögern lassen. Ergebnisse aus der Studie „Bedingungen

der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter“ (SIMA) zeigen, daß sich vor allem ein spezifisches kombiniertes Gedächtnis- und Psychomotoriktraining in einer Stichprobe ursprünglich gesunder und selbstständiger hochbetagter Menschen im Alter ab 75 Jahren langfristig positiv auf den Erhalt der geistigen Leistungsfähigkeit auswirkte. Die Teilnehmer dieses Kombinationstrainings wiesen gegenüber den Teilnehmern in der Kontrollgruppe bis zu vier Jahre nach Trainingsende einen höheren kognitiven Status und eine deutlich geringer ausgeprägte dementielle Symptomatik auf. Ferner wurde bei ihnen ein höherer Gesundheitsstatus und auch eine längere Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit beobachtet. Auch zeigte



sich nun nach 10 Jahren, daß in der Kombinationsgruppe bisher die wenigsten Demenzen auftraten. Parallel hierzu wurden in der untersuchten Stichprobe Defizite in den kognitiven Leistungen sowie kognitive und körperliche Inaktivität als bedeutende Risikofaktoren einer späteren dementiellen Erkrankung dokumentiert. Diese Resultate bestätigen, daß auch im hohen Alter kognitive und körperliche Aktivitäten noch eine große Bedeutung für die Verzögerung einer dementiellen Erkrankung haben und daß spezifische Interventionsprogramme, die zu entsprechenden Tätigkeiten anregen, einem vorzeitigen Verlust der Selbstständigkeit als Folge einer dementiellen Erkrankung entgegenwirken können.

Literatur

Oswald, W.D. (Hrsg.), Das SIMA-Projekt: Gedächtnistraining – Ein Programm für Seniorengruppen, 2. Aufl. Hogrefe, Göttingen (1998)

Oswald, W.D., Hagen, B., Rupperecht, R. et al., Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA) – Teil XVII: Zusammenfassende Darstellung der langfristigen Trainingseffekte. *Z. Gerontopsychologie und -psychiatrie* **15**, 13 (2002)

Oswald, W.D., Hagen, B., Rupperecht, R. et al., Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA) – Teil XVIII: Unselbstständigkeits-, Demenz- und Mortalitätsrisiken. *Z. Gerontopsychologie und -psychiatrie* **15**, 61 (2002)

After Dinner Lecture

Warum altern wir?

Tilman Grune

Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Düsseldorf, und Neurowissenschaftliches Forschungszentrum der Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité, Berlin

Während der Alterung kommt es zu sichtbaren und unsichtbaren Veränderungen im Organismus. Dazu gehören Veränderungen in kompletten Organsystemen, wie z. B. im endokrinen System, in verschiedenen Organen, z. B. im Thymus und natürlich auch auf zellulärer Ebene. Zu diesen Veränderungen auf zellulärer Ebene gehören die Akkumulation von DNA-Mutationen und die Veränderungen im Proteinstoffwechsel. Diese Veränderungen scheinen sich im Laufe der Zeit zu summieren und führen zu den beobachteten altersbedingten Modifikationen.

Was aber ruft solche akkumulierenden Schäden hervor? Es gibt heute mehrere hundert verschiedene Theorien, wie der Alterungsprozeß zustande kommt. Manche Autoren gehen von 'intrinsischen' Veränderungen im Organismus aus, andere von so genannten 'extrinsischen'. Unter den genetischen/'intrinsischen' Faktoren hat sich die Telomeren-theorie als beständigste durchgesetzt, während unter den Umweltfaktoren/'extrinsische' Faktoren heute vor allem oxidierende Einflüsse in den Vordergrund gerückt werden. Seit einiger Zeit häufen sich Theorien, die in einem Wechselspiel zwischen Umwelt und genetischem Hintergrund eine Rationale für den Alterungsprozeß sehen.

Die Schädigung der mitochondrialen DNA sowie die Akkumulation von oxidierten und modifizierten Proteinen, die dann die Grundlage für die Bildung von Lipofuszin, dem Alterspigment, bilden, basieren auf der Wirkung von freien Radikalen und Oxidantien. Solch

eine Akkumulation oxidierter Proteine kann durch eine verstärkte oxidative Belastung oder durch eine Insuffizienz des Proteinabbaus hervorgerufen werden.

In Modellsystemen ist man heute in der Lage, Alterungs-Prozesse zu simulieren, wie z. B. im in-vitro-Alterungsmodell menschlicher Fibroblasten. Durch den Aufbau dieser Modelle konnten einige grundlegende Stoffwechseländerungen der in vivo-Alterung im in vitro-System gezeigt werden. Dazu gehören die Akkumulation oxidierter Proteine, die Bildung von autofluoreszentem Material (Lipofuszin) und der Abfall des intrazellulären Proteinabbaus. Hier konnte gezeigt werden, daß der Abfall der proteolytischen Aktivität durch das Lipofuscin selbst vermittelt wird, also daß Altern ein sich selbst beschleunigender Prozeß im Sinne eines 'circulus vitiosus' ist.

Diese Erkenntnis ist wichtig, da hier möglicherweise ein Ansatzpunkt für das Eingreifen in den Alterungsprozeß besteht. Verschiedene Anti-Aging Strategien verwenden bereits Mittel, um oxidative Umwelteinflüsse einzuschränken oder gar zu verhindern. Oft werden solche Strategien verwendet, ohne auf ausreichender wissenschaftlicher Grundlage zu stehen bzw. ohne einen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis.

Die weitere Untersuchung des biologischen Prozesses Alterung und eine möglicherweise erfolgreiche Verlangsamung dieses Prozesses wird in den nächsten Jahren immer weiter in den Mittelpunkt der Forschungstätigkeit rücken.

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Henning Blume
SocraTec R&D GmbH
Feldbergstraße 59
61440 Oberursel
Tel. +49 6171 5857-20
Fax +49 6171 5857-25
henning.blume@socratec-pharma.de

Prof. Dr. Hermann Brenner
Deutsches Zentrum für Altersforschung an der
Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg
Bergheimer Straße 20
69115 Heidelberg
Tel. +49 6121 54-8141
Fax +49 6121 54-8142
brenner@dzfa.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Reinhard Busse, MPH, FFPH
Technische Universität Berlin
FG Management im Gesundheitswesen
Straße des 17. Juni 145
10623 Berlin
Tel. +49 30 314-28420
Fax +49 30 314-28433
rbusse@tu-berlin.de

Prof. Dr. Joachim Fauler
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel. +49 351 458-5043
Fax +49 351 458-4341
joachim.fauler@mailbox.tu-dresden.de

Dr. Ulrike Fuhrmann
Schering AG
Female Health Care Research
CRBA Gynecology and Andrology
13342 Berlin
Tel. +49 30 4681-2615
Fax +49 30 4681-8178
ulrike.fuhrmann@schering.de

Dr. med. Christian Gericke, MSc (Econ), DTMH
Technische Universität Berlin
FG Management im Gesundheitswesen
Strasse des 17. Juni 145
10623 Berlin
Tel. +49 30 314-29240
Fax +49 30 314-28433
christian.gericke@tu-berlin.de

PD Dr. Tilman Grune
Institut für umweltmedizinische Forschung an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf
Tel. +49 211 338-9224
Fax +49 221 338-9226
Tilman.Grune@uni-duesseldorf.de
und
Humboldt-Universität zu Berlin
Neurowissenschaftliches Universitätsklinikum
Charité
Forschungszentrum
Universitätsklinikum Charité
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin
tilman.grune@charite.de

Prof. Dr. Hans Hauner
Else-Kröner-Fresenius-Zentrum
für Ernährungsmedizin
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. +49 89 4140 6770
Fax +49 89 4140 6772
hans.hauner@wzw.tum.de

Prof. Dr. Dr. Rolf D. Hirsch
Rheinische Kliniken
Abteilung für Gerontopsychiatrie
und Gerontopsychiatrisches Zentrum
Kaiser-Karl-Ring 20
53111 Bonn
Tel. +49 228 551-2204
Fax +49 228 551-2262
r.d.hirsch@t-online.de

PD Dr. Uta C. Hoppe
Klinik III für Innere Medizin
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50924 Köln
Tel. +49 221 478-5059
Fax +49 221 478-7929
uta.hoppe@uni-koeln.de

Prof. Dr. Rainer Kolloch
Krankenanstalten Gilead I
Medizinische Klinik
Burgsteig 13
33167 Bielefeld
Tel. +49 521 144-2305
Fax +49 521 144-2270
kolloch@gilead.de

Prof. Dr. Wolf D. Oswald
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Psychogerontologie
Nägelsbachstraße 25
91052 Erlangen
Tel. +49 9131 852-6526
Fax +49 9131 852-6554
wdoswald@geronto.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Heinz Reichmann
Technische Universität Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Neurologische Klinik und Poliklinik
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel. +49 351 458-3565
Fax +49 351 458-4365
heinz.reichmann@mailbox.tu-dresden.de

Prof. Dr. Johann Diederich Ringe
Klinikum Leverkusen
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität zu Köln
Medizinische Klinik IV
Dhünnberg 60
51375 Leverkusen
Tel. +49 214 1322- 91
Fax +49 214 1322-94
ringe@klinikum-lev.de

Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz,
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin
und Gesundheitssystemforschung
Carl-Neuberg-Straße 1
30623 Hannover
Tel. +49 511 532-4422
Fax +49 511 532-5347
schwartz.fw@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Peter C. Scriba
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München
Tel. +49 89 5160 4400
Fax +49 89 5160 4422
pscriba@medinn.med.uni-muenchen.de

Dr. Gerthild Stiens
Georg-August-Universität Göttingen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen
Tel. +49 551 391 4373
Fax +49 551 391 9337
gstiens@gwdg.de

Prof. Dr. Thomas Tölle
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Neurologische Klinik und Poliklinik
Möhlstraße 28
81675 München
Tel. +49 89 4140-4603
Fax +49 89 4140-4659
thomas.toelle@neuro.med.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dieter Ukena
Medizinische Universitätsklinik
Innere Medizin V
66421 Homburg
Tel.: +49 6841 162-3629
Fax: +49 6841 162-3629
pnduke@uniklinik-saarland.de

PD Dr. Ulla Walter
Medizinische Hochschule Hannover
Abt. Epidemiologie, Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Carl-Neuberg-Straße 1
30623 Hannover
Tel. +49 511 532-4422
Fax +49 511 532-5347
schwartz.fw@mh-hannover.de

Prof. Dr. Martin Wehling
Universitätsklinikum Mannheim
Institut für Klinische Pharmakologie
Theodor-Kutzer-Ufer
68167 Mannheim
Tel. +49 621 383-4058
Fax +49 621 383-2024
martin.wehling@kpha.ma.uni-heidelberg.de

PD Dr. med. Dipl.-Psych. Michael H. Wiegand
Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie
Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums
der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. +49 89 4140-4248
Fax +49 89 4140-4245
mhwiegand@lrz.tum.de

Nachtrag zu

I. Epidemiologie und Mechanismen

Altersabhängige Veränderungen des Arzneimittelmetabolismus: Beziehung zwischen Geno- und Phänotyp

Ivar Roots, Berlin

Die meisten Medikamente haben eine enge therapeutische Breite. Daher ist eine individuelle Anpassung der Dosierung ein wichtiges ärztliches Anliegen. Dies gilt für jedes Lebensalter des Patienten, in besonderem Maße allerdings für das hohe Alter. Ältere Patienten erhalten meist eine große Anzahl von Medikamenten parallel, so daß sich Arzneimittelinteraktionen vermehrt einstellen mit zum Teil deletären Folgen. Spontanmeldungen im Rahmen der Pharmakovigilance von Arzneimittelnebenwirkungen nehmen um das Zwei- bis Dreifache für die oberen Altersklassen im Vergleich zu Patienten im Alter von 30-50 Jahren zu (1). Verbrauchsbezogen ist die Melderate jedoch über alle Altersgruppen weitgehend konstant. Offensichtlich liegt keine nur dem hohen Alter eigene besondere Disposition zu Nebenwirkungen vor.

Im Alter muß der Arzt mit einer herabgesetzten Geschwindigkeit des Arzneimittelstoffwechsels rechnen. Die sog. Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) nehmen nur leicht ab oder bleiben unverändert. In diese Gruppe fallen die klassischen Cytochrom-P-450-Reaktionen. Auch die Phase-II-Reaktionen (Glukuronidierung, Acetylierung, Sulfatierung u.a.) bleiben weitgehend unverändert. Der größte Einfluß auf den Metabolismus von Arzneimitteln wird durch die alterstypische Verminderung der Leberdurchblutung herbeigeführt. Bei Personen über 80 Jahren ist die hepatische Perfusion etwa um 25% geringer als bei den ca. 50-Jährigen (2). Diese physiologische Veränderung wirkt sich allerdings nur auf Substanzen mit hoher Leberextraktion aus (z.B. Amitriptylin, Clomethiazol, Diltiazem, Isosorbiddinitrat, Nifedipin und andere).

Auch die Pharmakogenetik ist für die Arzneitherapie des alten Menschen von Bedeutung. Es gibt keine nur den alten Menschen betreffende Pharmakogenetik, aber der Metabolismus vieler Medikamente, die typischerweise im Alter gegeben werden, unterliegen pharmakogenetischen Gesetzmäßigkeiten.

Pharmakogenetik, als Teilgebiet der Klinischen Pharmakologie, befasst sich mit dem Einfluß genetischer Faktoren auf die Arzneimittelwirkung (3, 4). Eines ihrer wesentlichen Ziele ist es, die Arzneitherapie durch die Berücksichtigung der individuellen erblichen Eigenschaften des jeweiligen Patienten zu optimieren. Auf diese Weise sollte es möglich sein, die Dosis und auch die Art des

Arzneimittels quasi *nach Maß* dem Patienten anzupassen. So betrachtet, ermöglicht die Pharmakogenetik zwar keine neuen Therapiekonzepte im Sinne neuartiger Medikamente, sie verhilft jedoch dem therapeutischen Vorgehen des Arztes zu mehr Stringenz. Wir erhoffen uns eine bessere Wirkung der Arzneitherapie, weil die Dosen für den einzelnen Patienten stimmig sind und weil nur solche Medikamente ausgewählt werden, die bei dem jeweiligen Patienten auch eine Response erwarten lassen. Außerdem sollte die Therapie sicherer werden, da Nebenwirkungen teils vermieden werden können.

Auch wenn schon vor vielen Jahrzehnten einzelne pharmakogenetische Phänomene beobachtet wurden, so ist die Pharmakogenetik doch ein junger Wissenschaftszweig, der durch die breite Verfügbarkeit molekulargenetischer Daten und Analysetechniken in den 90er Jahren einen Aufschwung erlebte und vom Humangenom-Projekt direkt profitierte.

Gegenwärtig weitaus am besten belegt ist der Zusammenhang zwischen unterschiedlichem Dosisbedarf und genetischen Polymorphismen in Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen, wie z.B. dem Cytochrom P450 (CYP) 2D6 oder CYP2C19 oder bei Varianten von Arzneimitteltransportern wie dem P-Glykoprotein. Bei reduzierter Aktivität dieser Enzyme oder Transporter sind bei unveränderter Dosis vermehrt Nebenwirkungen zu erwarten, der Therapieerfolg kann aber auch aufgrund höherer Konzentrationen verbessert sein. So ist die Eradikationstherapie bei *Ulcus ventriculi* und *duodeni* mit Protonenpumpenhemmern erfolgreicher bei Trägern einer Defizienz von CYP2C19. Über dieses Enzym werden Omeprazol, Lansoprazol und andere Protonenpumpenhemmer abgebaut.

Auch die Effektivität der Arzneimittelwirkung am Wirkort (z.B. Rezeptor) unterliegt genetischen Einflüssen. So können in manchen Fällen Responder und Non-Responder einer spezifischen Arzneitherapie durch genetische Untersuchungen erkannt werden.

Die Kenntnis der phänotypischen Auswirkungen eines bestimmten Genotyps erlaubt es, *Dosierungsempfehlungen* für genotypisch charakterisierte Patienten vorzunehmen. Für das Cytochrom-P-450-Enzym CYP2D6 existiert eine erbliche Defizienz. Diese ist bei ca. 7% der weißen Bevölkerung homozygot, d.h. diese Personen verfügen über keinerlei Aktivität dieses Enzyms. Medikamente, die ganz oder überwiegend von CYP2D6 metabolisiert werden, zeigen eine deutlich verlangsamte Elimination, d.h. höhere und länger anhaltende Plasmaspiegel. In aller Regel steigt dadurch die Wirkung einer Dosis erheblich, und es treten gehäuft Nebenwirkungen im Sinne einer Überdosierungsreaktion auf. Bei CYP2D6 gibt es bei ca. 3% der weißen Bevölkerung den seltenen Sonderfall einer stark erhöhten Aktivität aufgrund einer Genduplikation („ultraschnelle Metabolisierer“). Die betreffenden Individuen besitzen drei aktive Allele. Um zu gleichen Plasmaspiegeln bei allen vier möglichen Genotypen zu gelangen, müssen ganz verschiedene Dosen gewählt werden, die z.B. bei Imipramin von ca. 30% der üblichen Durchschnittsdosierung für die Träger der CYP2D6-Defizienz (poor metabolizer)

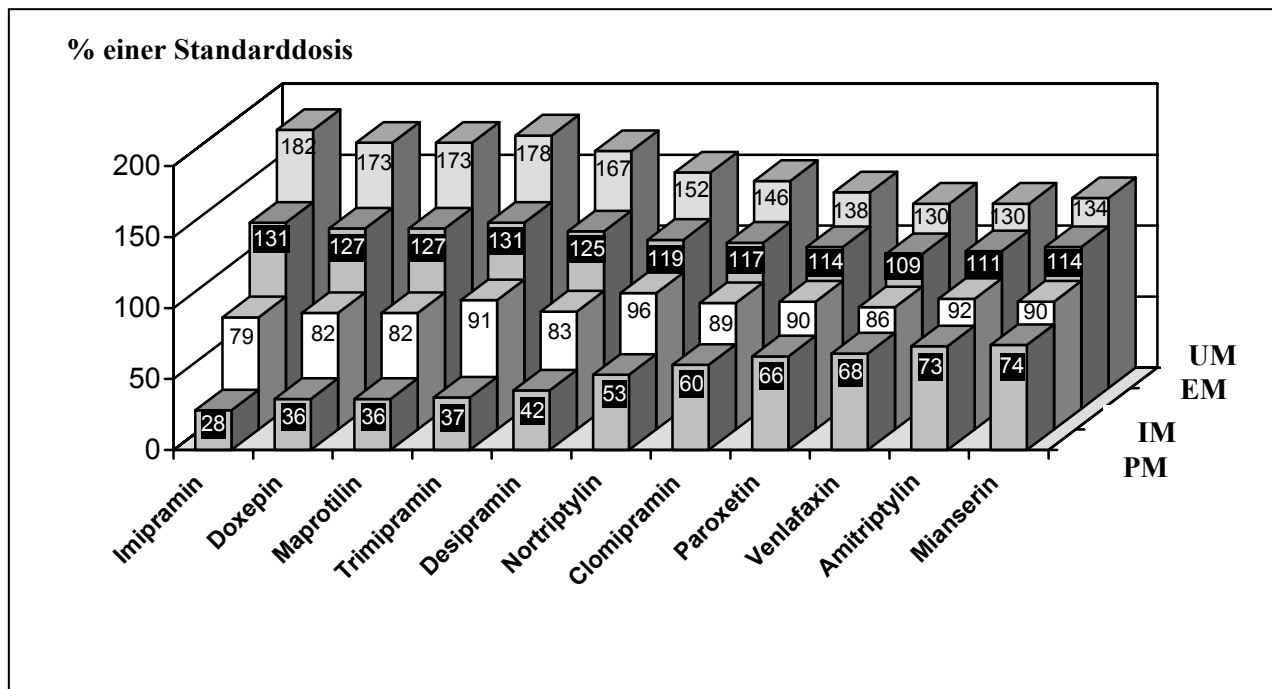
bis zu ca. 180 % bei den Trägern der Genduplikation reichen (Abbildung). Klinische Studien und Beobachtungen sprechen dafür, dass eine solche differentielle Dosierung Therapieversagen und auch Nebenwirkungen teils verhindern kann.

Entsprechende Therapieschemata wurden für mehrere Medikamentengruppen erstellt. In der Abbildung sind CYP2D6-Genotyp-abhängige Dosierungen für Antidepressiva zusammengestellt. Hierbei muß jedoch der Gesamtablauf des Metabolismus eines jeden einzelnen Antidepressivums im Auge behalten werden, d.h. der Anteil des genetisch polymorphen Metabolisierungsweges und auch die pharmakodynamische Wirkung der Metaboliten. Sind Metabolit und Muttersubstanz gleich wirksam, so ist ein erblicher Unterschied in der enzymatischen Aktivität unerheblich. Dies ist allerdings der seltenere Fall, meist geht bei der Metabolisierung die Wirkung verloren. Diese gesamtheitliche Betrachtung von Muttersubstanz und Metabolit hat in die Daten der Abbildung bereits Eingang gefunden.

Anders ist die Situation bei sog. Prodrugs. Diese werden erst durch Metabolisierung zum aktiven Medikament. So entsteht aus Codein durch O-Demethylierung über CYP2D6 das pharmakodynamisch aktive Morphin. Es konnte gezeigt werden, dass bei homozygot defizienten Metabolisierern (PM) keine hustensedierende oder analgetische Wirkung vorhanden ist, weil sich eben der pharmakodynamisch aktive Metabolit nicht bilden konnte.

Die Abbildung macht auch deutlich, dass die Abhängigkeit der Pharmakokinetik eines Medikaments vom Polymorphismus eines Enzyms unterschiedlich stark sein kann. Für viele Medikamente dürfte ein solcher Einfluß unerheblich sein oder gänzlich fehlen. Die meisten Medikamente werden über CYP3A4 metabolisiert, das nur geringe erbliche Unterschiede seiner Aktivität aufweist. Auch wird der Einfluß eines polymorphen Enzyms wie z.B. CYP2D6, CYP2C9 oder CYP2C19 abgeschwächt, wenn nur eine kleine Quote des Metabolismus über dieses Enzym läuft und alternative Stoffwechselwege existieren.

Das notwendige Wissen für die Erstellung pharmakogenetisch-basierter Therapiekonzepte steht grundsätzlich zur Verfügung. Es muß allerdings auch den praktisch tätigen Arzt tatsächlich erreichen. Der Arzt muß wissen, wann er Tests durchführen und wie er das Ergebnis interpretieren und umsetzen soll. Diese Information könnten u.a. künftig in den Beipackzettel der Medikamente aufgenommen oder über die Praxis-Software vermittelt werden. Wer macht die eigentlichen Bestimmungen? Bisher lagen sie in der Hand einiger weniger klinisch-pharmakologischer Forschungsinstitute oder Biotech-Unternehmen. Die Bestimmungen dürften künftig zunehmend billiger und einfacher werden. Von den europäischen und amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörden werden gegenwärtig Richtlinien für pharmakogenetische Untersuchungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung erarbeitet. Dies dürfte einer künftigen Routineanwendung pharmakogenetischer Tests für die Therapie weiteren Antrieb geben und speziell beim alten Patienten von Nutzen sein.



Dosisempfehlungen für eine nach CYP2D6-Genotyp des Patienten differenzierte Therapie am Beispiel der Antidepressiva. Ausgehend von einer empfohlenen, durchschnittlichen Standarddosierung werden aufgrund der in der Literatur vorliegenden Daten zum Metabolismus der einzelnen hier angegebenen Antidepressiva für die vier Genotypen von CYP2D6 adäquate Dosen abgeschätzt, mit denen jeweils gleiche Plasmakonzentrationen zu erwarten sind. PM = poor metaboliser (Defizienz von CYP2D6), IM = intermediärer Metabolisierer (heterozygoter Wildtyp mit einem defizienzkodierenden Allel oder homozygote Konstellation von 2 Allelen mit reduzierter Aktivität), EM = extensive metabolizer, schneller Metabolisierer (homozygot Wildtyp); UM = ultrafast metabolizer (diese Individuen tragen drei aktive Allele aufgrund einer Genduplikation). Aus Kirchheiner et al. (3).

Literatur

1. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F: Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 550-55.
2. Zeeh J, Lange H, Bosch J, Pohl S, Lösgen H, Eggers R, Navasa M, Chesta J, Bircher J: Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow. *Gastroenterology* 1988; 95: 749-759.
3. Kirchheiner J, Meisel C, Goldammer M, Gerloff T, Kaiser R, Roots I. Pharmakogenetik als Basis neuer Therapiekonzepte. *Bundesgesundheitsblatt*. 2003; 46: 835-844.
4. Meisel C, Roots I. Pharmakogenetik. In: Schölmerich J. (Hrsg): *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*, Springer Verlag, Heidelberg, 1. Auflage 2003: S.14-19.

Prof. Dr. med. I. Roots
 Institut für Klinische Pharmakologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Humboldt-Universität zu Berlin
 Schumannstr. 20/21
 10098 Berlin
 Tel.: 030 450 525112
 Fax: 030 450 525932
 E-Mail: ivar.roots@charite.de