

Risiken der Arzneimitteltherapie im Alter

G. Kleppmeier

Schön Klinik München Schwabing, Abteilung für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Parkinson-Spezialambulanz, Abteilung Neurologische Rehabilitation und Frührehabilitation

Schlüsselwörter

Altersmedizin, Multimorbidität, Polypharmazie, Nutzen-Risiko-Analyse

Zusammenfassung

Der demografische Wandel in Deutschland bedingt eine zunehmende Zahl älterer und ältester Patienten. Evidenzbasierte Studien zur Kombinationstherapie im Alter sind meist nicht verfügbar. Mit dem Alter steigt die Anzahl multimorbider und chronisch kranker Menschen, bei deren Behandlung funktionelle Einschränkungen sowie veränderte physiologische Voraussetzungen zu berücksichtigen sind. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist bei der Arzneimitteltherapie besonders zu beachten. Multimorbidität führt zur Polypharmazie mit schwer kalkulierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen. Insbesondere ist eine Gefährdung durch Stürze und delirante Episoden zu befürchten. Entscheidend wichtig ist die klare Indikationsstellung unter Vermeidung potenziell inadäquater Arzneistoffe und gefährlicher Kombinationen. Es sollte eine klare therapeutische Zielsetzung und Hierarchisierung unter Berücksichtigung der Gesamtprognose des Patienten erfolgen. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie muss im Verlauf sorgfältig beobachtet werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Gerhard Kleppmeier
Schön Klinik München Schwabing
Parzivalplatz 4, 80804 München
Tel. 089/36087-0, Fax -240
gkleppmeier@schoen-kliniken.de

Keywords

Geriatrics, multimorbidity, poly-pharmacy, benefit-risk analysis

Summary

Demographic change increases the number of older and very old patients. There is a lack of evidence-based clinical trials on drug combination in the elderly. Ageing is related to an increasing number of patients with multimorbidity and chronic diseases, whose therapy should consider functional limitations and changes in the physiology. Renal impairment is the most important matter in drug therapy. Multimorbidity results in poly-pharmacy with hardly calculable risks for adverse drug reactions and drug-drug interactions. Patients are especially threatened by falls and delirium. Most important considerations for pharmacotherapy in the elderly are clear indications, which avoid potential harmful drugs and adverse drug reactions. There should be a distinct aim of therapy, considering the hierarchy of diseases and their concluded prognosis. A detailed monitoring of tolerance and efficacy of drug therapy is necessary.

Risks of pharmacotherapy in the elderly

Nervenheilkunde 2011; 30: 967–970
Eingegangen am: 1. Juli 2011;
angenommen am: 31. Juli 2011

Assessmentinstrumente bewährt (2). Zielgruppen dieser Assessments sind durch das chronologische Alter nicht ausreichend definiert. Die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) sowie die Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG) haben 2007 eine Definition des geriatrischen Patienten erarbeitet (3) (►Kasten).

Funktionelle und physiologische Defizite im Alter

Neben einer zunehmenden Anzahl interistischer Krankheitsbilder sind geriatrische Patienten durch Defizite ihrer Körperfunktionen beeinträchtigt, die sich als „giants of geriatric medicine“ oder vier „I’s“ bezeichnen lassen:

- Immobilität,
- Instabilität,
- Inkontinenz,
- intellektueller Abbau (4).

Als weitere zwei „I’s“ werden Isolation und iatrogene Komplikationen genannt (5). Den iatrogenen Komplikationen soll hier besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Sie resultieren hauptsächlich aus der Multimorbidität und der daraus folgenden Polypharmazie. Würden alle Erkrankungen jeweils leitliniengerecht behandelt werden, käme oft eine, hinsichtlich der Nebenwirkungen und Interaktionen, nicht mehr überschaubare Medikation zustande.

Im Alter sind Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (►Kasten) zu beachten, welche bei der Therapieplanung zu berücksichtigen sind. Entscheidend wichtig ist die Beachtung des Ausscheidungsmodus eines Pharmakons und besonders der Nierenfunktion. Bei der Dosierung kommt am zweckmäßigsten die

Die Altersstruktur in Deutschland hat sich in den vergangenen 50 Jahren deutlich verändert. 20% der heutigen Bevölkerung sind über 65 Jahre alt (1). Auswirkungen des Alters auf die Körperfunktionen und kognitiven Leistungen sind keinesfalls vom kalen-

darischen Alter abhängig, sondern werden vererbt und sind durch die Lebensumstände jedes Menschen in unterschiedlicher Weise beeinflussbar. Um Krankheitsprozesse besser einordnen und sie optimal betreuen zu können, haben sich geriatrische

DGG, DGGG, BAG 2007

Definition geriatrischer Patienten

- Geriatrietypische Multimorbidität und
- höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter). Die geriatrietypische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen oder durch
- Alter über 80 Jahre aufgrund der alters-typischen erhöhten Vulnerabilität z. B.
 - wegen des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen,
 - der Gefahr der Chronifizierung sowie
 - des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus.

Cockroft-Formel unter Berücksichtigung von Lebensalter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin zum Einsatz:

$$\text{Clearance (ml/min)} = (140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht (kg)} / (72 \times \text{Serumkreatinin in mg/dl}) \quad (\times 0,85 \text{ weiblich})$$

Gängige Arzneimittel können im kostenfreien Internetdienst der Abteilung für Pharmakologie der Uniklinik Heidelberg unter www.dosing.de diesbezüglich eingeordnet werden (6).

Studienrepräsentanz älterer Patienten

Grundlegendes Problem der Pharmakotherapie ist die mangelnde Repräsentanz älterer Menschen in Studienprotokollen. Studien zum Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, COPD und Morbus Parkinson wurden meist mit jüngeren Patienten durchgeführt. Ältere waren entweder ganz ausgeschlossen oder unterrepräsentiert (7). So waren in der UKPDS-Studie zur Langzeitbewertung, einer optimierten Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern mit über 4200 Patienten, nur solche zwischen 25 und 65 Jahren eingeschlossen. In der neueren, groß angelegten ACCORD-Studie wurden zum gleichen Thema ältere

Patienten eingeschlossen (Durchschnittsalter 62,5 Jahre), welche bereits Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte aufwiesen. Diese Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da sich eine Übersterblichkeit in der Gruppe zeigte, deren Blutzuckereinstellung besonders intensiviert erfolgte (8). In einer Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wurde das polypharmakotherapeutische Vorgehen in der ACCORD-Studie mit dem negativen Ausgang in Zusammenhang gebracht (9).

Therapiezieldefinition

Daraus abzuleiten ist die Notwendigkeit einer klaren Therapiezieldefinition. Während bei jüngeren Patienten eine Heilung oder die Rückkehr in den Arbeitsbereich im Vordergrund stehen, geht es bei den Älteren oft um den Erhalt der Alltagskompetenz (2). Zudem ist bei älteren Menschen die eingeschränkte verbleibende Lebenserwartung zu berücksichtigen. Bei präventiver Pharmakotherapie kann die Nutzen-Risiko-Relation verändert sein, da ein zu verhinderndes Ereignis den Horizont der Lebenserwartung überschreitet. Es wird also ein individuelles Therapiekonzept für jeden älteren Patienten zu erstellen sein, welches seine Defizite in der Lebensqualität berücksichtigt und Erkrankungen nach ihrer prognostischen Bedeutung gewichtet.

Therapieplanung

Relevante Veränderungen im Alter

Pharmakokinetik

- veränderte Resorption: Speichelfluss ↓, Magenazidität ↓, Magenentleerung ↓, Darmmotilität ↓
- veränderte Verteilung: Albumin ↓, extrazelluläres Volumen ↓, Körperwasser ↓, Fettgewebe ↑
- verminderte Clearance bei eingeschränkter Funktion von Niere, Leber und Herz

Pharmakodynamik

- erhöhte Empfindlichkeit für Arzneimittel
- verminderte Empfindlichkeit für Arzneimittel
- gestörte Gegenregulationsmechanismen
- paradoxe Reaktionen

Risiken der Polypharmazie

Polypharmazie gilt als prognostisch ungünstiger Faktor, lässt sich allerdings häufig nicht umgehen, da viele Muster der Multimorbidität zwangsläufig dazu führen. Einige internistische Diagnosen wie arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz erfordern per se bereits eine Polypharmazie. Dadurch steigt die Anzahl möglicher Interaktionen und das Risiko zu erwartender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wodurch letzt-

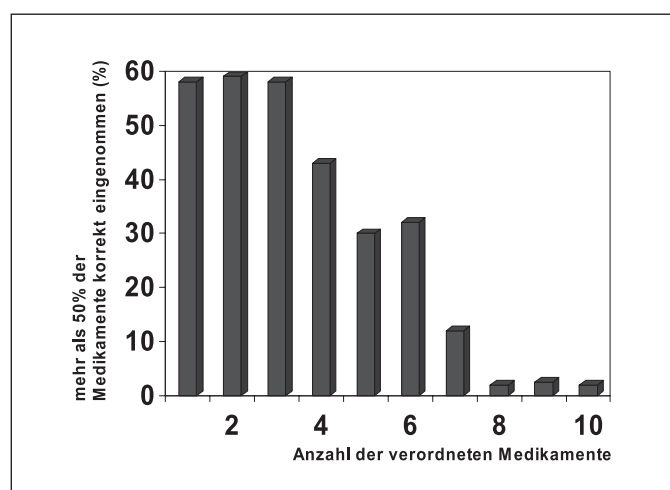


Abb. Polypharmazie und Therapietreue (adaptiert nach 11)

lich die Risiko-Nutzen-Bilanz ungünstig ausfallen wird. In vielen therapeutischen Situationen der Multimorbidität ist unklar, ob durch die Zugabe eines weiteren Medikaments überhaupt noch ein direkter günstiger Effekt erwartet werden kann. Die tatsächliche Summe der Effekte ist oft deutlich niedriger als die theoretische Summe der Einzeleffekte (10). Patient und Angehörige müssen über Sinn und mögliche Komplikationen der medikamentösen Therapie informiert werden, um die bestmögliche Therapie bei Polypharmazie zu erzielen. Querschnittsuntersuchungen haben gezeigt, dass die Compliance bei Verordnung von mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln sinkt (▶Abb.). Ein weiteres Problem der Pharmakotherapie sind Verschreibungskaskaden. Hier werden die Nebenwirkungen eines Medikaments fälschlicherweise als eigenständige Erkrankung interpretiert und mit einem weiteren Medikament behandelt (12):

Medikament 1 → unerwünschte Arzneimittelwirkung, fälschlich als neue Erkrankung gedeutet → Medikament 2 → unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Beispiel ist der Einsatz nicht steroidaler Antiphlogistika mit konsekutivem Blutdruckanstieg und der zusätzlichen Therapie mit Antihypertensiva.

Ältere Menschen sind aufgrund bestehender funktioneller Defizite und veränderter physiologischer Voraussetzungen durch Polypharmazie stärker gefährdet als jüngere. Im klinischen Alltag sind vermehrt Stürze und das delirante Syndrom zu beachten. Das Sturzrisiko steigern besonders (14):

- Anxiolytika (Benzodiazepine),
- Neuroleptika (D₂-Antagonisten und Serotonin-Dopaminantagonisten),
- Antidepressiva,
- Antihypertensiva,
- Antiarrhythmika,
- Nitrate,
- Digoxin,
- Opioidanalgetika,
- anticholinerge Medikamente,
- Antihistaminika,
- Antivertiginosa,
- orale Antidiabetika.

Gerade die häufig notwendige Kombination von psychotropen und kardiovaskulär wirksamen Arzneimitteln ist gefährlich. Als Risikogruppe gelten Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Multisystematrophie. Hier ist ein dauerhaftes Monitoring unverzichtbar, um riskante Medikamente zu identifizieren und in ihrer Dosierung anzupassen oder diese ggf. abzusetzen (13).

Wie Sturzereignisse sind auch delirante Syndrome häufig multifaktoriell bedingt. Als Hochrisikogruppe gelten Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie Demenz, Krampfleiden oder Residuen nach zerebralem Insult. Im Rahmen der Pharmakotherapie sind besonders Medikamente mit anticholinergischer Wirkung kritisch zu sehen. Hierunter fallen nicht nur zentral wirksame, wie Amitriptylin, Phenothiazin oder Lithium, sondern auch eine Reihe nicht primär zentral wirksamer Medikamente, wie (16):

- Antihistaminika,
- Furosemid,
- Maprotilin,
- Neuroleptika,
- Theophyllin,
- trizyklische Antidepressiva,
- zentral wirksame Anticholinergika,
- Spasmolytika,
- Benzodiazepine,
- Kodein,
- Colchicin,
- Kortikosteroide,
- Digoxin.

Medikamenteninteraktionen sind von pharmakokinetischen Eigenschaften wie Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Stoffwechselung und Ausscheidung abhängig. Beispielsweise kann die Kombination von Fentanylpflaster und Clarithromycin zu einer schweren Atemdepression führen. Zugrunde liegt eine konkurrierende starke Hemmung von Cytochrom P3A4 durch das Makrolidantibiotikum, wodurch eine gefährliche Akkumulation von Fentanyl resultieren kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen führen zu Wirkungsänderungen der Begleitsubstanz, ohne dass die Konzentration verändert wurde. Hierbei handelt es sich meist um Klassenphänomene, die ent-

sprechend vorausgesagt werden können (15). Beispiel ist die Interaktion von nicht steroidalen Antirheumatika und Antihypertensiva mit einer resultierenden geringeren Blutdrucksenkung.

Fazit für die Praxis

- Am Beginn steht eine vollständige Medikamentenanamnese, welche die Therapie aller Fachgruppen und freiverkäufliche und alternative Präparate umfasst.
- Die Indikation für jedes Medikament sollte eindeutig gestellt und im Krankheitsverlauf immer wieder hinterfragt werden.
- Entscheidend ist eine klare therapeutische Zielsetzung unter Hierarchisierung bestehender Erkrankungen nach der Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Gesamtprognose.
- Dosierungen sollen den physiologischen Veränderungen, insbesondere der Nierenfunktion, angepasst werden.
- Wenn immer möglich, ist mit niedrigen Anfangsdosen und langsamer Steigerung zu arbeiten (start low – go slow).
- Interaktionen müssen besonders beachtet werden.
- Verordnungskaskaden sollten identifiziert werden.
- Eine generelle Zurückhaltung gegenüber Innovationen ist ratsam, da diese oft weniger gut untersucht und für vulnerable Patienten problematisch sein können.
- Mögliche Nebenwirkungen, Veränderungen physiologischer Parameter und die korrekte Einnahme der Medikamente müssen überwacht werden.
- Riskante Medikamente für ältere Patienten können anhand aktueller Listen im Internet identifiziert werden. Seit 2010 gibt es die PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikamente für ältere Menschen (17), die laufend aktualisiert wird und über sinnvolle Therapiealternativen, zu vermeidende Komorbiditäten sowie notwendige Überwachungsmaßnahmen beim Einsatz eines Medikamentes informiert.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt Deutschland 2010. www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Internationales/InternationaleStatistik/Thema/BevoelkerungArbeitsSoziales/Demografie/TabJahrbuch0201,property=file.pdf.
2. Welz-Barth A, Hader C. Geriatrisches Assessment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 827–836.
3. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) 2008. www.dggeriatrie.de.
4. Cassel CK, Leipzig R, Cohen HJ et al. *Geriatric medicine*, 4th edn. New York: Springer 2003.
5. Sieber CC. Der ältere Patient – wer ist das? *Internist* 2007; 48: 1190–1194.
6. Hilfsmittel zur Arzneimittelanwendung und -sicherheit. Dosierung bei Niereninsuffizienz. www.dosing.de.
7. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 2007; 48: 1220–1231.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2545–2559.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2006. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/pressemitteilungen/stellungnahme_accord_studie.php.
10. Burkhardt H, Wehling M. Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 2010; 51: 737–748.
11. McElnay JC, McCallion CR. Adherence and the elderly. In: Myers LB, Midence K (eds). *Adherence to treatment in medical conditions*. Amsterdam: Harwood Academic 1998, 223–253.
12. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315: 1096–1099.
13. Modreker MK, von Renteln-Kruse W. Arzneimittel und Stürze im Alter. *Internist* 2009; 50: 493–500.
14. van der Velde N, Stricker BH, Pols HA, van der Cammen TJM. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 232–237.
15. Hafner V et al. Arzneimittelinteraktionen *Internist* 2010; 51: 359–370.
16. Hewer W, Eckermann G. Bedenkliche Arzneimittelkombinationen bei geriatrischen Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2011; 18: 10–17.
17. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf.