

Zunehmende Bedeutung durch zunehmendes Patientenalter

Pharmakotherapie des alten Herzpatienten

Die Pharmakotherapie des alten Herzpatienten wird auf Grund der Altersstruktur unserer Patienten in den kommenden Jahren eine immer grössere Bedeutung erhalten. Unsere Kenntnisse sind heute sicher diesbezüglich noch beschränkt.

La pharmacothérapie du patient vieux avec maladie cardiaque va recevoir dans les prochaines années une importance croissante en vertu de l'âge de nos patients. Nos compétences aujourd'hui sont certainement encore limitées dans ce domaine.

Dieser Artikel ist eine Zusammenfassung einiger Vorträge einer ausgezeichneten eintägigen Fortbildung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie „Der alte Mensch in der Kardiologie“ vom 26.11.2011 in Leipzig. Zusätzlich fliessen noch Ergänzungen aus einem 2011 publizierten, sehr praxisbezogenen Buch „Arzneitherapie für Ältere“ von M. Wehling und H. Burckhardt mit ein (1). Weitere lezenswerte Überlegungen zum Thema findet man bei H. Wehr „Geriatrische Kardiologie“ (2). Ein sehr gutes Buchkapitel gibt es auch in der „Klinischen Kardiologie“ von E. Erdmann (3).

Zur Einführung zuerst einige Überlegungen zum Alter. Es gibt drei Definitionen des Alters. Das *kalendarische* Alter misst die Anzahl der gelebten Jahre. Das *biologische* Alter vergleicht den physiologischen Zustand – den Gesundheitszustand (Alterszustand) eines Menschen – mit dem Normalkollektiv. Das *soziale* Alter bestimmt sich daraus, ob ein Mensch die seiner Altersgruppe zugeordnete Rolle ausfüllen kann und damit verbundene Aufgaben realisieren kann. Nach der WHO wird das kalendarische Alter wie folgt eingeteilt:

- ▶ ≥65 Jahre: älter
- ▶ ≥75 Jahre: alt
- ▶ ≥85 Jahre: sehr alt.

Die älteste amtlich beglaubigte Frau wurde in Südfrankreich 122 Jahre und 164 Tage, der älteste Mann 115 Jahre und 252 Tage alt. Die Lebenserwartung steigt alle 24 Stunden um 5 Stunden. Die Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung der schweizerischen Bevölkerung bis ins Jahr 2045 steigt gegen 90 resp. 85 Jahre an. So wird der Bevölkerungsanteil „grösser 80 Jahre“ in den nächsten 40 Jahren um 180% zunehmen. Im Jahre 2050 sind 28% der Schweizer Bevölkerung älter als 65 Jahre alt. Ein 80-Jähriger hat noch eine Lebenserwartung von 7–9 Jahren, ein 90-Jähriger von 3–4 Jahren. Mit 37% ist die Herzkreislauf Todesursache in der Schweiz weiterhin die Nummer 1.

Die bekannteste Definition eines *geriatrischen Patienten* ist ein >70-Jähriger mit zusätzlicher Multimorbidität und von Abhängigkeit bedroht. Die gemeinsame Endstrecke vieler Erkrankungen ist: Immobilität, Instabilität, Inkontinenz, Intellektuelle Störung, Isolation und Iatrogene-Nebenwirkungen. Der Alterungsprozess ist ein Kontinuum und ein labiles Gleichgewicht von physiologischen Altersprozessen und Krankheit sowie Funktionsfähigkeit und Behinderung. Nach Lakatta: „Altern ist das Substrat, auf dem die Erkrankungen wachsen“.



Dr. med. Urs N. Dürst
Zollikon

Auch das Herz und das Gefässsystem unterliegen einem Alterungsprozess. So kommt es u.a. zu myokardialen Veränderungen mit Zunahme der LV-Masse, einer Fibrosierung und einer vermehrten enddiastolischen Füllung mit einer Zunahme des enddiastolischen Durchmessers. Bei den vaskulären Veränderungen vermehrte Kollagen- und Lipideinlagerungen, Zunahme der Media Dicke, der Rigidität, der Pulswellengeschwindigkeit und des peripheren Widerstandes. Dies führt zu linksventrikulärer Hypertrophie und zu diastolischer Dysfunktion. Die Trias der Herzkrankheiten im Alter sind LV-Hypertrophie, die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern. Patienten ≥80 Jahre haben eine Prävalenz von 10% für ein Vorhofflimmern. Bis ins Jahr 2050 nimmt diese Rhythmusstörung um den Faktor 2,5 zu. Dies sind dann beispielweise in den USA 16 Millionen Patienten mit Vorhofflimmern. Ca. 10% der über 75-jährigen Patienten leiden an einer Herzinsuffizienz.

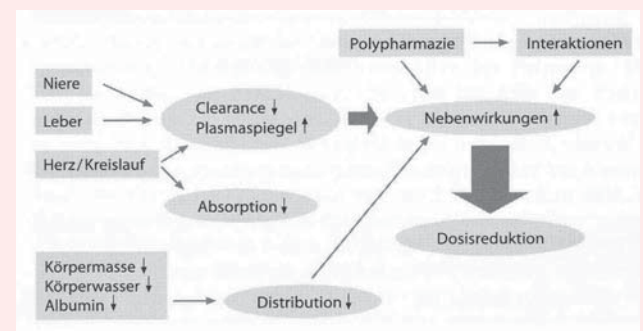
Bis vor kurzem wurde der Pharmakotherapie im Alter noch wenig Beachtung geschenkt

Dies zeigen auch verschiedene grosse Studien. Alte Patienten sind nicht eingeschlossen, insbesondere fehlen Frauen und Pflegebedürftige. Auch bestehen unklare Behandlungsstrategien bei Multimorbidität und Polypharmazie.

Das Ziel im hohen Alter ist die Lebensqualität und nicht unbedingt eine Lebensverlängerung. In Studien sind die harten Endpunkte Infarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität. Die Lebensqualität und die Symptomkontrolle werden zu wenig be-

ABB. 1 Geriatrische Pharmakokinetik

= Resorption, Distribution, Metabolismus, Elimination eines Pharmakons



Geriatrische Kardiologie M. H. Wehr Steinkopf 2005, S.88

rücksichtigt. Probleme sind auch die Therapieadhärenz, die Nebenwirkungen und auch die Kosten.

Es ergeben sich so folgende Schlüsselfragen zur Pharmakotherapie:

- ▶ Wie ist die verbleibende Lebenserwartung?
- ▶ Wie sind die verbliebenen Reserven?
- ▶ Wie ist die aktuelle Funktionalität?
- ▶ Wie ist das individuelle Spektrum der Multimorbidität?
- ▶ Ist eine abweichende Nutzen-Risiko-Relation zu erwarten?

Es bestehen mehrere Risiken einer medikamentösen Therapie im Alter:

Ein *erstes Problem* ist die Polypharmazie. Diese nimmt häufig parallel zum Alter zu. Patienten >60 Jahre haben im Durchschnitt 3 Medikamente. In einer finnischen Alters-Studie hatten 67% mehr als 5 Medikamente und 28% sogar mehr als 10 Medikamente. In dieser Gruppe waren vor allem sehr alte Frauen. Gefährlich sind auch OCT-Medikamente – Stichwort Ginko und Blutungsneigung. Die Nebenwirkungen (NW) steigen mit der Medikamentenzahl – mehr Interaktionen. Bei 10 Medikamenten 28% NW, bei 16 Medikamenten 54% NW (4). Auch kommt es bei mehreren Medikamenten zu einem Complianceproblem.

Ein *zweites Problem* ist die veränderte Pharmakokinetik mit veränderter Distribution, verändertem Metabolismus in der Leber und mit veränderter Exkretion der Niere – vgl. Abbildung 1 (5). Diese Veränderungen haben auf unzählige Medikamente und deren Verträglichkeit grosse Auswirkungen. Durch die andere Verteilung im Körper (im Alter weniger Körpermasse und weniger Körperwasser, mehr Fettgewebe, weniger Plasmaeiweissproteine) sind wasserlösliche Medikamente oft überdosiert (Betablocker, ACE-Hemmer, Warfarin, Lidocain u.a.), fettlösliche unterdosiert. Auch sind weniger Medikamente an Albumin gebunden – z.B. Warfarin und Propranolol (in der Schweiz wird an Stelle von Warfarin Marcoumar verwendet). Medikamente mit verändertem Metabolismus der Leber sind u.a.: Propranolol, Nitrate, Diltiazem, Verapamil, Warfarin, Mexital, Labetolol, Lidocain.

Durch die Einschränkung der Nierenfunktion mit dem Alter (>30 Jahre sinkt die GFR um 1%/Jahr) müssen viele Medikamente in der Dosierung angepasst werden. Ein 80-Jähriger hat eine um 50% eingeschränkte Nierenfunktion. Die Clearance beträgt bei einem 80 bis 89-Jährigen noch 51±17 ml/min (6). So muss z.B. die Dosis folgender Medikamente in dieser Population reduziert werden: Digoxin, ACE-Hemmer, Antiarrhythmika, Sotalol, Atenolol, Metformin, Amoxicillin, Trimethoprim, Lithium u.a.

Ein *drittes Problem* ist die Veränderung der Pharmakodynamik; die Wirkung an der Zielzelle. So kommt es zu einer abnehmenden Wirkung der Betablocker im Alter, zu einer schwierigeren Steuerung der Warfarindosis mit Überdosierung (Ernährung, Komedikation). Die Sinusknotenfunktion ist im Alter stark vermindert (~85% der Schrittmacherzellen) – verstärkte Wirkung von Betablockern, Verapamil und Diltiazem. Dadurch wird auch die Abnahme der Herzfrequenz erklärt. Durch die abnehmende Barorezeptorsensitivität kommt es zu vermehrter orthostatischer Hypotonie bei Antihypertensiva, Nitraten und Alphablockern. Durch die verminderte kardiale Reserve ist auch eine Herzinsuffizienz möglich durch Verapamil/Diltiazem.

Weitere Probleme sind die Multimorbidität, andere Wirkungen und Nebenwirkungen wie Stürze (vgl. Tab. 1) und Delir. Gefährlich ist das hypoaktive Delir z.B. durch Codein oder Benzodiazepine. Ein weiteres Problem ist die Verpackung der Tabletten: z.B. Blister oder spezieller Drehverschluss (Kindersicherung).

TAB. 1	Pharmaka, die die Sturzgefahr erhöhen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nitrate + Vasodilatoren ▶ Antiarrhythmika ▶ BD-Mittel ▶ Antidepressiva (Trizyklische, SSRI) ▶ Neuroleptika ▶ Benzodiazepine ▶ Antihistaminika ▶ Orale Antidiabetika 	

TAB. 2	PRISCUS-Liste (Negativliste)
<p>83 potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen</p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Chinidin ▶ Flecainid ▶ Sotalol ▶ Digoxin ▶ Prasugrel ▶ Alphablocker ▶ Nifedipin ▶ NSAR ▶ Pethidin ▶ Nitrofurantoin ▶ Antihistaminika ▶ Antidepressiva ▶ Benzodiazepine 	
	

TAB. 3	Pharmaka im Alter bei Vorhofflimmern
Medikament	Alterstauglichkeit: A–D
Aspirin 100 mg	C Nutzen/Risiko ungünstig
OAK	A Nutzen/Risiko positiv
LMWH – Nierenfunktion	A
Frequenzsenkende BB	A
Digoxin	B Einschränkungen
Diltiazem, Verapamil	C
Kl. I–III AAR	D vermeiden
Amiodaron	C

Im hohen Alter müssen bei der Indikationsstellung von Medikamenten folgende Überlegungen miteinbezogen werden:

- ▶ Was sind die Komorbiditäten einschliesslich der geriatrischen Syndrome?
 - Hier besonders Sturzneigung, kognitiver Abbau, Inkontinenz.
- ▶ Der zeitliche Erwartungshorizont der Therapie?
- ▶ Die Lebenserwartung?
- ▶ Die besondere Gewichtung der Lebensqualität und des Patientenwunsches.

Internist 2004;45:1052-62

TAB. 4 Statine im Alter – Konsensus 2003	
65–79 Jahre bzw. Lebenserwartung mind. 10 Jahre CHK oder CHK-Aequivalent* ZIEL:	< 2,6
≥2 RF	< 3,3
1 RF	< 4,1
80–85 Jahre bzw. Lebenserwartung mind. 5 Jahre CHK oder CHK-Aequivalent	< 3,3
≥2 RF (=Primärprävention)	< 4,1
>85 Jahre bzw. Lebenserwartung mind. 3 Jahre Manifeste CHK in den letzten 3 Jahren	< 4,1
Asymptomatische CHK oder CHK-Aequivalent	< 4,1
* Diabetes, Sy Carotisstenose, PAVK, Aneurysma	

TAB. 5 Häufige Interaktionen		
Medikament 1	Medikament 2	Interaktion
SH-Antidiabetika	Warfarin Phenylbutazon	Hypoglykämie
Tegretol	Dilzem/Isoptin	Tegretol ++
Digoxin	Amiodaron Diuretika	Digoxin ++
Inderal	Dilzem/Isoptin	Bradykardie Hypotonie
Warfarin	Aspirin; NSAR Amiodaron Metronidazol Sulfonamide	Blutungen

Bei den Medikamenten im Alter gibt es in Deutschland eine sogenannte Negativliste (PRISCUS-Liste). Hier findet man 83 potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen – vgl. www.priscus.net. Einige Beispiele sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Buch „Arzneitherapie für Ältere“ von Wehling und Burkhardt (1) gibt es Positivlisten. Je nach Indikation der Medikamente gibt es eine andere Bewertung von A–D. Vgl. hierzu Tabelle 3 „Pharmaka im Alter bei Vorhofflimmern“.

Bemerkungen zu einzelnen kardiologischen Problemen im hohen Alter

Hypertonie: Die arterielle Hypertonie bei älteren Patienten ist eine wichtige, wenn nicht sogar bezüglich Mortalität und Morbidität die wichtigste Krankheit, deren medikamentöse Therapie nachweislich auch im hohen Alter erfolgreich ist. Leider besteht eine massive Untertherapie. In der HYVET-Studie (7) konnte bei Patienten >80 Jahre ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen mit einem BD-Ziel von 150/80 mmHg mit Perindopril und Indapamid die Inzidenz von Strokes um 30%, von Herzinsuffizienz um 64%, von fatalen Strokes um 39% und die totale Mortalität um 21% gesenkt werden. Folgende Punkte sind im Alltag wichtig:

- ▶ Ziel-BD bei ≥80-Jährigen: <150/80 mmHg
- ▶ BD nicht unter 110/70 mmHg; BD im Stehen messen (Orthostase)

- ▶ Berücksichtigung des systolischen und diastolischen BD
- ▶ Verminderte Koronardurchblutung <70 mmHg am Tag, resp. <60 mmHg diastolisch nachts
- ▶ Berücksichtigung des nächtlichen BD; daher mehr 24h-BD-Messungen
- ▶ Beachtung von Endorganschäden: Niere, Herz, Hirn
- ▶ Begleitkrankheiten beachten: CHK, Herzinsuffizienz, Diabetes
- ▶ Cave NW: Oedeme, Elektrolyte, Exsikkose, kognitive Störungen, emotionale Störungen, Inkontinenz
- ▶ Cave: NSAR – Hypertonie, Schlafapnoe-Syndrom.

Nach einem Myokardinfarkt werden als Langzeitmedikation auf Grund der Alterstauglichkeit folgende Medikamente mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung (Klasse A) eingesetzt: Aspirin cardio, Clopidogrel bei Stent, Frequenzsenkende Betablocker, ACE-Hemmer und Statine. Eine ungünstige Nutzen-Risiko-Analyse (Klasse C) haben Nitrate und Amiodaron. Kontraindiziert (Klasse D) sind die Antiarrhythmika der Klasse I.

Statine können bei sehr alten Patienten eine Klasse B-Bewertung erhalten (Wirksamkeit ja, aber mit Einschränkungen bzw. Wirkungsausmass).

Statine zeigten in der HPS-Studie (8) und in der Prosper-Studie (9) auch bei älteren Patienten bis 80 resp. 82 Jahren eine sehr positive Wirkung. Die NNT betrug 20 resp. 26. So sollten bei hohem kardiovaskulärem Risiko und einer Lebenserwartung >3 Jahren Statine einem solchen Patienten nicht vorenthalten werden. Die Effektivität der Statintherapie nimmt im Hinblick auf die absolute Mortalitätssenkung im Alter zu, was gegen einen therapeutischen Nihilismus spricht. Tabelle 4, ein Konsensus aus dem Jahre 2003, zeigt die Zielwerte, das Lebensalter und die Lebenserwartung bei einer Statintherapie auf (10).

Zu beachten sind Interaktionen, welche die Statindosis verstärken wie u.a.: Metronidazol, Omeprazol, Ranitidin, Propafenon, Chinidin, Antimykotika, Grapefruit, Johanniskraut, Makrolide. Vermehrte Myopathien werden beobachtet mit Amiodaron, Makrolidantibiotika, Verapamil, Diltiazem, Antimykotika, Gemfibrozil, Nikotinsäure, Warfarin und Grapefruitsaft. Vermehrte Myopathien u.a. auch bei Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Diabetes, Hypertonie und einem tiefen Körpergewicht.

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz sind die Medikamente ACE-Hemmer/ARB, Betablocker Klasse A-Indikationen. In sehr hohem Alter ist der Betablocker eine Klasse B-Indikation. Diuretika und Spironolacton sind Klasse B- und Digitalis Klasse C-Indikationen. Cave Spironolacton bei einer Kreatinin-Clearance <30ml/min.. Neben der Behandlung der Grundkrankheit ist die individuell maximal mögliche Dosierung der Medikamente der Klasse A wichtig. Diese Auftitrierung kann Wochen beanspruchen. Die Dosisanpassung sollte in kleinen Schritten und grossen Intervallen erfolgen. Bei schlechter Verträglichkeit ist auch eine geringere Dosis sinnvoll.

Ein Vitamin D-Mangel im Alter ist ein sehr wichtiges Problem. Bei Über-75-Jährigen ist dieser doppelt so häufig als bei Jüngeren. Gesichert ist der positive Effekt von Vitamin D zur Sturz und Frakturprophylaxe. Eine Assoziation mit einem Vitamin-D-Mangel zeigt in der Kardiologie eine vermehrte Gefässverkalkung und vermehrte Myokardinfarkte (11). Es kommt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems mit Zunahme der Hypertonie und der linksventrikulären Hypertrophie und der endothelialen Dysfunktion.

Der begleitende sekundäre Hyperparathyroidismus führt zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und zu einer diabetischen Stoffwechsellage. Durch die Zunahme der Atherosklerose kommt es zu mehr kardialen Events und zu einer erhöhten Mortalität von 0,93 (12).

Bemerkungen zu häufig genutzten Medikamenten in der Kardiologie

Bei den *Diuretika* sollten bei einer Clearance <50 ml/min nur ein Schleifendiuretika resp. Torasemid gebraucht werden. In neueren Studien sind die Diuretika bei der Hypertoniebehandlung den Kalziumantagonisten Typ Dihydropyridine unterlegen. Vorsicht mit Kalium sparenden Diuretika, ebenso Vorsicht mit den NW der Elektrolytstörung und der Beeinflussung des Stoffwechsels. Da die Rückresorption von Natrium im Alter vermindert ist, kommt es gelegentlich zu einer Hyponatriämie unter Diuretika. Volumenstörungen und eine Exsikkose können bei entsprechender Prädisposition zu einem Delir führen. Ein Delir im Alter ist meist multifaktoriell.

Auch eine Herzkreislaferkrankung wie ein stummer Infarkt oder eine Rhythmusstörung können ein Delir verursachen. Digoxin hat auch bei normalem Serumspiegel bei Älteren ein höheres diesbezügliches Risiko als Diuretika.

Betablocker sind vor allem bei einer CHK günstig. Auch bei einer COPD ist z.B. die Gabe von Nebilet eher günstig. Im hohen Alter Vorsicht bei Überleitungsstörungen und krankem Sinusknoten. Cave Verstärkung einer Altersdepression durch Betablocker.

In der Hypertonie sind die Betablocker einem ARB und/oder einem *Calziumantagonisten* unterlegen. Sotalol sollte im hohen Alter u.a. wegen eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden.

Bei den *ACE-Hemmern* und den *ARBs* gibt es auch im Alter eine sehr gute Datenlage. Sehr günstig ist die Organprotektion und die metabolische Neutralität. Zu beachten ist die Komorbidität, eine Niereninsuffizienz, eine Exsikkose und die gleichzeitige Gabe von NSAR. NSAR führen zu: Hypertonie, Hyperkaliämie, Wasserretention und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Bei den Kalziumantagonisten der Dihydropyridine gibt es ebenfalls eine sehr gute Datenlage im Alter. Das Medikament ist metabolisch neutral. Die Kosten sind gering. Die Nebenwirkungen der peripheren Oedeme und der Nykturie sind zu beachten.

In der abschliessenden Tabelle 5 werden noch einige wichtige Interaktionen im Alltag aufgezeigt.

Schlussbemerkungen

Das Ziel dieses Artikels ist es, den Leser für die Veränderungen im Alter zu sensibilisieren. Die zitierten Arbeiten geben einen vertieften Einblick in die spannende Materie der Pharmakotherapie in dieser Population, welcher wir täglich begegnen. Auch ist der Begriff Alter sehr individuell zu betrachten. Eine gute Medikation im hohen Alter ist daher ebenfalls ein individueller Entscheid auf Grund der komplexen physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Veränderungen und der zusätzlichen Erkrankungen und häufigen Polymorbidität und Polypharmazie.

Die Pharmakotherapie des alten Herzpatienten wird auf Grund der Altersstruktur unserer Patienten in den kommenden

Jahren eine immer grössere Bedeutung erhalten. Unsere Kenntnisse sind heute sicher diesbezüglich noch beschränkt. Auch fehlen spezifische u.a. auch kardiologische Studien bei diesem Patientenkollektiv.

Dr. med. Urs N. Dürst

Kardiologie und Innere Medizin FMH
Zollikerstr. 79, 8702 Zollikon
urs.n.duerst@hin.ch

Literatur:

1. Wehling M, Burkhardt H. Arzneitherapie für Ältere, 2. Auflage 2011, Springer Verlag
2. Wehr M.H. Geriatrische Kardiologie, 2005, Steinkopff Verlag Darmstadt
3. Erdmann E. Klinische Kardiologie, 8. Auflage 2011, Springer Verlag; Seiten 481-490
4. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 151-158
5. Wehling M, Burkhardt H. Arzneitherapie für Ältere, 2. Auflage 2011, Springer Verlag, Seite 88
6. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1603-4
7. HYVET: N Engl. J. Med. 2008;358: 1887-1898
8. HPS: Lancet 2002; 360:7-22
9. PROSPER Lncet 2002;360:1623 - 1630
10. Internist 2004; 45: 1052-1062
11. DMW 2011;136:2463-2465
12. JACC 2011;58:1547-1556

Take-Home Message

- ◆ Bei alten Herzpatienten: vollständige Medikamentenanamnese, auch ausserhalb des Fachbereichs, inkl. OTC-Medikamente
- ◆ Systematisch bereits früher eingetretene Nebenwirkungen erfragen
- ◆ „Start slow, go slow“ – falls vertretbar
- ◆ Im Alter immer die Nierenfunktion mit Hilfe der Clearance abschätzen und ggf. eine Dosisanpassung vornehmen – cave: Kreatinin allein dafür nicht verwendbar
- ◆ Compliance fördern – cave: Blister/Kindersicherung
- ◆ Besondere Umsicht bei neu zugelassenen Medikamenten
- ◆ Regelmässige kritische Kontrollen des Medikamentenplans

Messages à retenir

- ◆ Chez les patients cardiaques âgés: anamnèse des médicaments complète, même en dehors du domaine précis, y compris les médicaments OTC
- ◆ Demandez systématiquement les effets secondaires qui préexistaient
- ◆ «Commencez lentement, aller lentement“ – si cela est faisable
- ◆ Évaluez toujours la fonction rénale, avec l'aide de la clairance et effectuez éventuellement un ajustement de la dose – Attention: ne convient pas à la créatinine seule
- ◆ promouvez l'adhérence – attention au blister/sécurité d'enfants
- ◆ Une attention spéciale pour les médicaments nouvellement approuvés
- ◆ Des inspections régulières critiques des régimes de médicaments