Herausforderungen einer alternden Gesellschaft – Was kann ihr die pharmazeutische Industrie geben?

Eine Bestandsaufnahme

Vorgelegt von:

Prof. Dr. Walter E. Müller
Goethe-Universität Frankfurt a. Main
Pharmakologisches Institut, Biozentrum

Prof. Dr. Adelheid Kuhlmey
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Medizinische Soziologie

Eine Studie im Auftrag:

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

Frankfurt a. Main/ Berlin, 31. Juli 2008

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

CHARITÉ

Inhalt

I Demografischer Wandel und Krankheitsentwicklung – Die Diagnose

1. Die demografische Entwicklung

1.1 Die demografische Entwicklung als globales Geschehen

1.2 Die demografische Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland

1.2.1 Das Altern der deutschen Bevölkerung

1.2.2 Die durchschnittliche Lebenserwartung

1.2.3 Die ferne Lebenserwartung

1.2.4 Die Entwicklung der Hochaltrigkeit

1.3 Zusammenfassung: Die demografischen Entwicklungen im Überblick

2. Die Krankheitsentwicklung

2.1 Die Datenlage

2.2 Die Gesundheit im Alter

2.2.1 Die subjektive Gesundheit

2.2.2 Die funktionale Gesundheit

2.3 Das Krankheitsspektrum im Alter

2.3.1 Das Krankheitsspektrum im Alter aus Sicht der Betroffenen

2.3.2 Das Krankheitsspektrum im Alter aus Sicht der ambulanten Versorgung

2.3.3 Das Krankheitsspektrum aus Sicht der stationären Versorgung

2.3.4 Die Besonderheit der Krankheitslast im Alter - Multimorbidität

2.4 Zusammenfassung: Die Krankheitsentwicklung im Überblick

3. Die Kosten der Versorgung alter Menschen

3.1 Die Entwicklung der Gesundheitsausgaben

3.2 Die Verteilung der Ausgaben auf Altersgruppen und Krankheitsklassen

3.3 Ausgaben und Gesundheitsentwicklung

3.4 Zusammenfassung: Die Kostenentwicklung im Überblick

II Krankheiten des höheren Lebensalters und ihre medikamentöse Behandlung – Die Therapie

1. Die Rolle der Arzneimitteltherapie beim Wandel der Todesursachen
2. Die Versorgung alter Patienten mit Arzneimitteln
3. Die medikamentöse Therapie ausgewählter, mit dem Alter assoziierter Erkrankungen Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektive

3.1 Bluthochdruck - die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung
3.1.1 Aktuelle therapeutische Möglichkeiten
3.1.2 Die Bedeutung neuer Therapien
3.1.3 Der ökonomische Nutzen
3.1.4 Herausforderungen für die Pharmazeutische Industrie
3.1.5 Herausforderungen an Gesellschaft und Patienten
3.1.6 Zusammenfassung: Hypertonie
3.2 Arthrose - wichtige Ursache für eingeschränkte Lebensqualität im Alter
3.2.1 Lebensqualität und funktionelle Beeinträchtigung
3.2.2 Aktuelle therapeutische Möglichkeiten
3.2.3 Die Coxibe - neue innovative Arzneistoffklasse
3.2.4 Herausforderungen für die Pharmazeutische Industrie
3.2.5 Zusammenfassung: Arthrose
3.3 Alzheimer-Demenz – die Epidemie moderner Gesellschaften
3.3.1 Pathophysiologie der Demenz
3.3.2 Das therapeutische Ziel: Die Verlangsamung des Krankheitsprozesses
3.3.3 Die aktuelle therapeutische Situation
3.3.4 Herausforderungen für die Pharmazeutische Industrie
3.3.5 Zusammenfassung: Alzheimer Demenz

III FAZIT: Der Beitrag der pharmazeutischen Industrie zu den Herausforderungen einer alternden Gesellschaft

1. Die Tatsachen
2. Die Schlussfolgerungen

IV Literatur

I Demografischer Wandel und Krankheitsentwicklung – Die Diagnose

1. Die demografische Entwicklung

Der demografische Wandel tritt ein, wenn die Geburtenziffern der Frauen im gebärfähigen Alter sinken und zugleich die Lebenserwartung der Menschen steigt. Europa nimmt in diesem Prozess eine besondere Stellung unter den Regionen der Welt ein. In den europäischen Staaten wird der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung bis zum Jahre 2050 auf über 30% steigen, während die jüngsten Altersgruppen unter 25 Jahren nur noch einen Anteil von 23% ausmachen werden (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2005).

1.1 Die demografische Entwicklung als globales Geschehen

Die Alterung der Bevölkerung beschränkt sich nicht auf die 27 Mitglieder der Europäischen Union. Die Alterung der Bevölkerung ist eine globale Herausforderung, obgleich es deutliche Unterschiede der Altersstruktur in der Welt gibt. Eine relativ alte Bevölkerungsstruktur haben bereits heute die Industrieländer. Dagegen ist die Bevölkerung in den Transitionsländern (Beispiele: Südosteuropa, GUS-Staaten) jünger, doch wiederum älter als in den Entwicklungsländern Afrikas oder Lateinamerikas. Zur Illustration dieser Feststellung kann das so genannte Medianalter herangezogen werden. Es beschreibt jenes Lebensalter, das eine Bevölkerung in zwei gleich große Gruppen teilt: eine Hälfte ist jünger und die andere Hälfte ist älter als dieser Wert. Je höher das Medianalter, desto älter die Bevölkerung. Das durchschnittliche Alter der Weltbevölkerung liegt gegenwärtig bei 28,1 Jahren (Menning 2008). In Zentralafrika findet sich mit 16,8 Jahren der niedrigste Wert, während in Deutschland das Medianalter bereits 1960 bei 34,7 Jahren lag und für 2050 auf 50,4 Jahre geschätzt wird (Menning 2008; Tivig 2005).

Die fortgeschrittene Alterung in den Industrieländern erscheint in höheren Werten des Altenquotienten (das Verhältnis der Zahl älterer Menschen über 60 bzw. 65 Jahre zur Anzahl der Personen im erwerbsfähigen Alter zwischen 20 - 59 bzw. 15 - 64 Jahren), während die Entwicklungsländer einen hohen Jugendquotienten aufweisen. Dort erlebt jedoch die Geburtenhäufigkeit einen Rückgang und deshalb wird sich der Gesamtquotient (er macht eine Aussage, in welchem Umfang die mittlere Altersgruppe für die jüngere und ältere, nicht erwerbsfähige Gruppe zu sorgen hat) zwischen Industrie- und Entwicklungsländern allmählich angleichen. Mitte des 21. Jahrhunderts werden in den Industrieländern 100 Personen im erwerbsfähigen Alter für 72 nicht erwerbsfähige Menschen sorgen und in den Entwicklungsländern 100 Personen für 55. Die Alterung der Bevölkerung in den Entwicklungsländern wird sprunghafter verlaufen als in den Industrienationen. Ein Spiegelbild dessen ist, dass in den Entwicklungsländern die Zahl älterer Menschen im Jahr 2005 286 Mio. betrug und im Jahr 2050 auf 1,1 Mrd. angewachsen sein wird. Die Globalisierung des Alterns zeigt sich in den immer längeren Lebenserwartungen (vgl. Tab.1).

Tabelle 1: Lebenserwartung bei Geburt für Ländergruppen und ausgewählte Regionen

Ländergruppen	Lebenserwartung bei Geburt (Jahre)		
	1950 - 1955	2000 - 2005	2045 - 2050
Welt	**47**	**65**	**75**
Industrieländer	**67**	**78**	**84**
Europa	66	78	83
Japan	64	82	88
USA	69	77	82
Kanada, Australien, Neuseeland	69	80	85
Transitionsländer	**63**	**65**	**74**
GUS	63	65	74
Südosteuropa	57	74	80
Entwicklungsländer	**41**	**63**	**74**
Lateinamerika	51	72	79
Ostasien, Pazifik	41	70	78
Südasien	39	63	75
Westasien	43	68	78
Afrika	38	49	65

Quelle: Menning (GeroStat, DZA) 2008

Die Lebenserwartung bei Geburt stieg im weltweiten Durchschnitt von 47 Jahren in der Periode 1950 - 1955 auf 65 Jahre in der Periode 2000 - 2005. Für den Zeitraum 2045 - 2050 wird die Lebenserwartung auf 75 Jahre geschätzt. Der Zugewinn an Lebensjahren zwischen 1950 und 2050 würde 28 Jahre betragen (Menning 2008).

Unterschiede zwischen Industrienationen, Transitions- und Entwicklungsländern zeigen sich auch bei der so genannten ferneren Lebenserwartung (der Lebenserwartung ab einem bestimmten Alter X). So beträgt die fernere Lebenserwartung in den wenig entwickelten Ländern für Männer ab dem 60. Lebensjahr weitere 15 Jahre und bei den Frauen 17 Jahre. In den entwickelten Ländern sind es dagegen 19 bzw. 23 Jahre (Menning 2008). In allen OECD-Ländern lag im Alter von 65 Jahren die fernere Lebenserwartung 2005 bei 19,6 Jahren für das weibliche Geschlecht und 16,2 Jahren für das männliche Geschlecht. Das entsprach, bei einem Vergleich mit 1970, einem Zugewinn von 4 Jahren für die Frau und 3,4 Jahren für den Mann. Der durchschnittliche Wert wird steigen und 2040 in den OECD-Ländern voraussichtlich 21,6 Jahre für Frauen und 18,1 Jahre für Männer betragen (OECD 2007a). Seit Jahren wächst damit einhergehend die Zahl der Personen über 60 Jahre rasant.

Die Zahl älterer Menschen wird weltweit von 688 Mio. im Jahr 2006 auf rund zwei Mrd. im Jahr 2050 steigen. Ist heute ein Zehntel der Weltbevölkerung 60 Jahre und älter, so wird 2050 mehr als ein Fünftel über 60 Jahre alt sein (Menning 2008). Europa wird an der Spitze der demografischen Alterung bleiben, aber die Entwicklungsländer ziehen nach (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Zahl und Bevölkerungsanteil der 60-Jährigen und Älteren nach Regionen

Ländergruppen	Personen (1.000)		Bevölkerungsanteil (%)	
	2006	2050	2006	2050
Welt	687.923	1.968.153	10,5	21,7
Mehr entwickelte Regionen	247.753	400.029	20,4	32,4
Weniger entwickelte Regionen	440.170	1.568.124	8,3	20,0
Am wenigsten entwickelte Regionen	39.593	171.191	5,1	9,9
Afrika	48.709	192.884	5,3	10,0
Ostafrika	13.670	55.015	4,6	8,1
Zentralafrika	5.125	18.708	4,5	6,2
Nordafrika	13.240	60.646	6,8	19,4
Südafrika	3.723	6.943	6,9	12,4
Westafrika	12.951	51.572	4,8	8,8
Asien	374.802	1.231.237	9,5	23,6
Ostasien	193.263	506.956	12,6	32,0
Südzentralasien	121.964	481.018	7,5	19,3
Südostasien	45.117	174.959	8,0	23,3
Westasien	14.458	68.304	6,6	17,8
Europa	151.841	225.373	20,9	34,5
Osteuropa	53.893	77.085	18,2	34,5
Nordeuropa	20.517	31.916	21,4	30,2
Südeuropa	34.355	53.504	22,9	38,6
Westeuropa	43.075	62.888	23,1	33,9
Lateinamerika/Karibik	50.971	188.652	9,0	24,1
Karibik	4.289	11.497	10,9	24,8
Zentralamerika	11.389	50.748	7,6	24,2
Südamerika	35.293	126.407	9,3	24,0
Nordamerika	56.866	118.114	17,0	27,0
Ozeanien	4.733	11.893	14,1	25,0

Quelle: Menning (GeroStat, DZA) 2008

Besonders deutlich wird dieser Prozess bei den Hochaltrigen, also den Personen, die 80 Jahre und älter sind. Macht der Anteil dieser Gruppe gegenwärtig 1,3% der Bevölkerung der Welt aus, wird er auf 4,3% im Jahr 2050 steigen. Es wird vermutet, dass sich die Zahl der Hundertjährigen von 287.000 (2006) auf 3,7 Mio. im Jahr 2050 erhöht (Menning 2008). Betont sei, dass schon heute mehr Hochaltrige in den Entwicklungsländern leben als in den Industrieländern.

1.2 Die demografische Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland

Die Bevölkerung Deutschlands ist demografisch eine der ältesten der Welt. Bereits nach dem Jahr 2000 führte der Tatbestand, dass mehr über 60-Jährige als unter 20-Jährige in Deutschland lebten, zur demografischen Wende (Walla et al. 2006). Demografische Verän-

derungen hat es schon immer gegeben, doch nahmen früher andere Faktoren Einfluss. So war die Bevölkerungsentwicklung Mitte des 19. Jahrhunderts von vielen Geburten und einer hohen Sterblichkeit, insbesondere im Säuglings- und Kindesalter gezeichnet. Ende des 19. Jahrhunderts sank die Sterbeziffer der Säuglinge und Kleinkinder, vor allem durch die Einführung von Impfungen. Ab Mitte des 20. Jahrhunderts ging die Sterberate im mittleren Erwachsenenalter zurück, vor allem nach der Erfindung der Antibiotika. Der Zuwachs der Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts beruhte auf Erfolgen bei der Bekämpfung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die weitere Zunahme der Lebenserwartung kann nur auf einer anhaltenden Verminderung der Sterblichkeit Hochaltriger basieren (Vaupel/Kistowski 2005). Dabei ist die Frage offen, warum sich bislang der biologische Alterungsprozess der fortschreitenden Verringerung der Altersterblichkeit nicht in den Weg stellt. Welchen Zusammenhang gibt es zwischen den Mechanismen des normalen physiologischen Alternsprozesses und den Mechanismen typischer Alterskrankheiten? Könnte die Häufigkeit von Krankheiten, die im Alter auftreten, zurückgedrängt oder ihr Verlauf verändert werden, wenn es gelänge, den basalen Alterungsprozess zu verzögern?

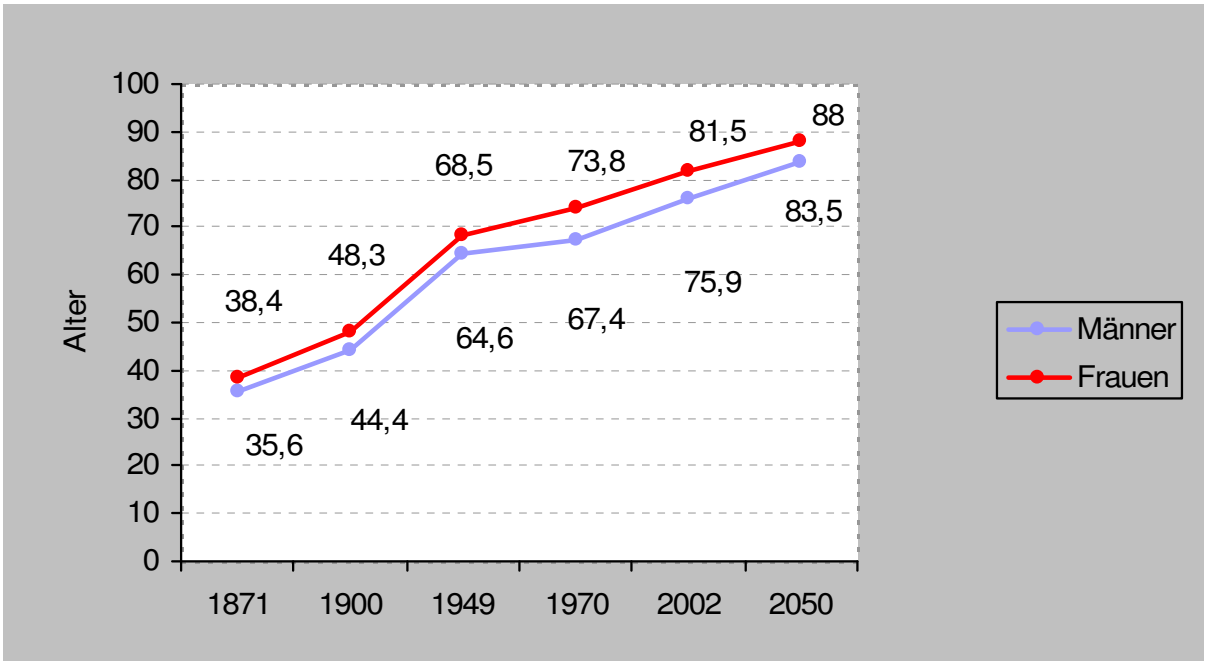
1.2.1 Das Altern der deutschen Bevölkerung

Die demografische Alterung in Deutschland ist ein kontinuierlicher Prozess und von einer Abnahme der Bevölkerungszahl begleitet. Die 9. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes prognostizierte eine Zunahme älterer Menschen über 60 Jahre von ca. 19 Mio. auf ca. 25 Mio. im Zeitraum von fünf Jahrzehnten und gleichzeitig ein Absinken der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland von 82 Mio. auf rund 70 Mio. (Statistisches Bundesamt 2000). In der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von 2006 gibt es zwölf Varianten, die auf drei Annahmen zur Geburtenhäufigkeit (durchschnittliche Kinderzahl pro Frau: 1,2 oder 1,4 oder 1,6 Kinder), zwei Annahmen zur Lebenserwartung (männlich: 83,5 oder 85,4 Jahre; weiblich: 88 bzw. 89,8 Jahre) und einem Wanderungssaldo von 100.000 bzw. 200.000 Personen basieren. Auf dieser Grundlage sind verschiedene Vorhersagen möglich. In einer Variante wird von 1,4 Kindern ausgegangen, von einer Lebenserwartung von 83,5 Jahren für den Mann und 88 Jahren für die Frau und einem Wanderungssaldo von 100.000 Personen. Unter diesen Gegebenheiten sinkt die Bevölkerungszahl von 82 Mio. (2005) auf 68,7 Mio. 2050, und auf 100 Personen im Alter von 20 bis unter 65 Jahren kommen 64 Personen über 65 Jahre. Alle Varianten prophezeien eine schrumpfende Bevölkerungszahl, wenn auch unterschiedlichen Maßes, und einen enormen Anstieg des Altenquotienten (Statistisches Bundesamt 2006a).

1.2.2 Die durchschnittliche Lebenserwartung

Die erwartbare Lebenszeit der Deutschen stieg stetig und beträgt heute bei Geburt 81,6 Jahre für Frauen und 76 Jahre für Männer (vgl. Abb. 1). Seit 1990 erhöhte sich die Lebenserwartung der Frauen um 2,81 Jahre und die der Männer um 3,76 Jahre. Damit verringerte sich auch die Differenz zwischen den Geschlechtern (Tivig 2005).

Abbildung 1: Lebenserwartung bei Geburt



Quelle: Statistisches Bundesamt 2006a

Der Trend der steigenden Lebenserwartung scheint anzuhalten. In den Industrienationen ist die erwartbare Lebenszeit in den letzten 170 Jahren so rapide gestiegen, dass in den Ländern mit dem höchsten Zuwachs ein Anstieg von drei Monaten pro Jahr verzeichnet werden kann. Obgleich vorsichtige Schätzungen für das Jahr 2050 nur von einer mittleren Lebenserwartung zwischen 81 und 84 Jahren ausgehen, kommen Prognosen, die sich an der Fortschreibung des Trends für die jeweils älteste Bevölkerung orientieren, auf eine Lebenserwartung zwischen 90 bis 98 Jahren (Tivig 2005; Vaupel/Kistowski 2005). Die Lebenserwartung ist ein Durchschnittswert, der von einem Bündel unterschiedlicher Faktoren beeinflusst wird. Darüber, wie die einzelnen Faktoren zusammenwirken und zu unterschiedlichen Lebenserwartungen führen, ist heute wenig bekannt. Vielleicht sind auch deshalb die Prognosen, die sich auf die Fortschreibung des Trends der steigenden Lebenserwartung beziehen, so unterschiedlich. In diesem Kontext sind auch die regionalen Unterschiede der Lebenserwartung in Deutschland auffällig (vgl. Tab. 3). Es kann bislang nicht letztendlich erklärt werden, warum Jungen in Mecklenburg-Vorpommern mit 73,8 Jahren und Mädchen im Saarland mit 80,3 Jahren die jeweils geringste Lebenserwartung bei der Geburt haben (Statistisches Bundesamt 2007).

Tabelle 3: Lebenserwartung in den Bundesländern 2002/2004

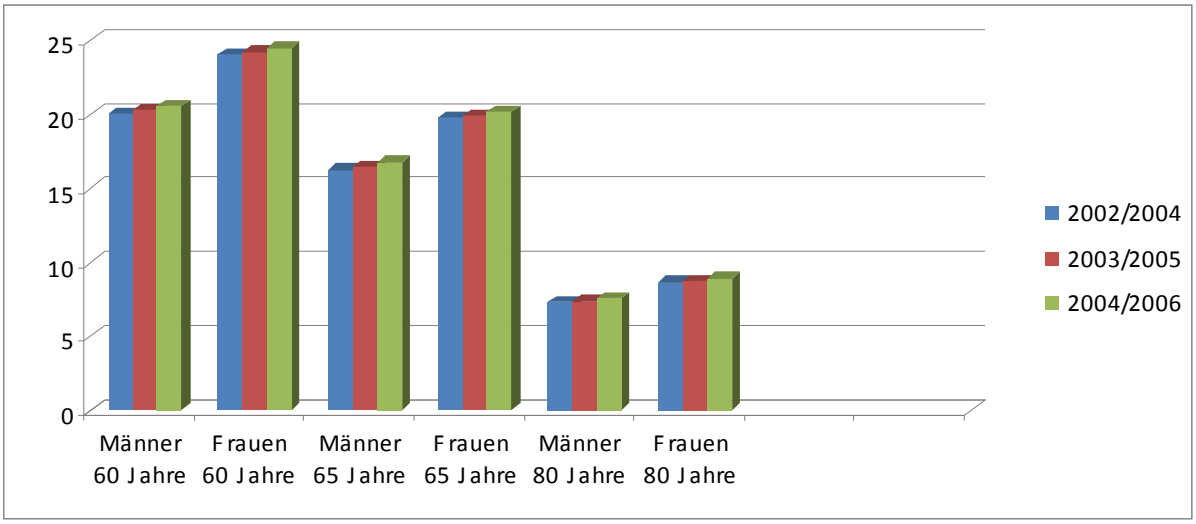
Bundesland	Lebenserwartung bei Geburt (Jahre)	
	Mädchen	Jungen
Baden-Württemberg	82,56	77,40
Bayern	81,92	76,47
Berlin	81,19	75,69
Brandenburg	81,11	74,60
Bremen	81,03	74,73
Hamburg	81,44	76,18
Hessen	81,82	76,43
Mecklenburg-Vorpommern	80,83	73,84
Niedersachsen	81,51	75,75
Nordrhein-Westfalen	81,16	75,64
Rheinland-Pfalz	81,28	75,88
Saarland	80,35	74,81
Sachsen	81,87	75,43
Sachsen-Anhalt	80,78	74,02
Schleswig-Holstein	81,42	76,02
Thüringen	81,01	74,77

Quelle: Robert Koch-Institut 2006

1.2.3 Die fernere Lebenserwartung

Die fernere Lebenserwartung ist definiert als die durchschnittlich zu erwartende Lebensdauer ab einem Alter X. Frauen und Männer im Alter von 60 Jahren haben heute durchschnittlich noch 24 bzw. 20 Jahre zu leben. Der Unterschied der erwartbaren Lebenszeit zwischen den Geschlechtern wird mit zunehmendem Alter kleiner und liegt im Alter von 80 Jahren nur noch bei zwei Jahren (Babitsch 2008) (vgl. Abb.2).

Abbildung 2: Fernere Lebenserwartung von Frauen und Männern in Deutschland



Quelle: Statistisches Bundesamt 2008b

1.2.4 Die Entwicklung der Hochaltrigkeit

Die Zahl der Hochaltrigen wird in den nächsten Jahrzehnten kräftig zunehmen. Damit werden Menschen über 80 Jahre der am schnellsten wachsende Teil der Bevölkerung (BMFSFJ 2002) (vgl. Tab. 4). Im Jahr 2000 betrug die Zahl der 80-jährigen und älteren Bevölkerung in Deutschland rund 3,1 Mio. Das waren 3,9 % der gesamten Bevölkerung. Sie wird sich bis 2025 verdoppeln und im Jahr 2050 werden neun bis elf Mio. Menschen 80 Jahre und älter sein. Das sind 12% der gesamten Bevölkerung. Die hochbetagte Bevölkerung wird um den Faktor drei bis 3,5 zunehmen (Vaupel/Kistowski 2005). Bei den 100-jährigen und älteren Menschen wird dieser Trend noch stärker ausfallen. Gab es 1950 in Westdeutschland 63 Personen im Alter von 100 Jahren und mehr, so waren es 50 Jahre später 5.204 Personen. Verdoppelte sich die Zahl der 100-Jährigen zwischen 1950 und 1980 alle 10 Jahre, so erhöhte sie sich von 1990 bis 2000 bereits um das 2,4fache. Der Anteil der 100-jährigen und älteren Bevölkerung wird im selben Zeitraum von 0,01% bis auf 0,08% bis 0,15% zunehmen (Birg/Flöthmann 2002). Die Vorstellung einer maximalen Länge des menschlichen Lebens ist verbreitet und wird heute bei ca. 120 Jahren angenommen, doch gibt es empirisch keinen Hinweis, dass der durchschnittliche Anstieg der Lebenserwartung abflacht.

Tabelle 4: Entwicklung der Zahl der Hochaltrigen

Alter (in Jahren)	Jahr					Zu-/Abnahme	
	1953	1971	2000	2020	2050	1953-2000	2000-2050
Bevölkerungszahl							
60 und älter	10.618.429	15.567.540	18.881.148	22.886.300	25.199.500	+77,8%	+33,5%
80 und älter	783.540	1.536.469	2.934.837	5.068.300	7.922.200	+274,6%	+169,9%
Bevölkerungsanteil							
60 und älter	15,1%	19,9%	23,0%	28,5%	35,8%	+7,8%Pkte.	+12,8%Pkte.
80 und älter	1,1%	2,0%	3,6%	6,3%	11,3%	+2,5%Pkte.	+7,7%Pkte.

Quelle: BMFSFJ 2002

1. 3 Zusammenfassung: Die demografischen Entwicklungen im Überblick

- Der demografische Wandel ist eine Folge von zwei Prozessen: abnehmende Geburtenrate und zunehmende Lebensdauer. Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung ist weitestgehend ein Resultat des medizinischen und sozialen Fortschritts, während die sinkende Geburtenrate nicht so eindeutig begründet werden kann.
- Der demografische Wandel ist ein globales Phänomen: während die Bevölkerungen in den Industrieländern bereits relativ alt sind, vollziehen sich in den Transitions- und Entwicklungsländern die Umbrüche in Fertilität und Mortalität erst, allerdings in rasantem Tempo.
- In der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Personen, die 60 Jahre und älter sind, bis 2050 um rund 10 Mio. zunehmen. Gleichzeitig geht die Zahl der Personen, die 20 bis unter 60 Jahre alt sind, um rund 16 Mio. zurück. Dieser Trend wird durch Zuwanderungen nicht wesentlich beeinflusst.

- Am stärksten wird die Gruppe der Hochbetagten wachsen. Die Zahl der Personen, die 80 Jahre und älter sind, lag 2000 bei 3,1 Mio. und wird 2050 zwischen neun und elf Mio. betragen. Die Zahl der Personen, die 100 Jahre und älter sind, wird von heute 0,01% der Gesamtbevölkerung auf 0,08% bis 0,15% ansteigen.
- Die Lebenserwartung ist ein Durchschnittswert und der individuelle Verlauf weicht vom statistischen Wert nach oben oder unten ab. Nichts deutet jedoch darauf hin, dass der anhaltende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung abflacht.
- Der demografische Wandel ist mit vielerlei Herausforderungen für Gesellschaft und Politik, Gesundheitssystem und Wirtschaft sowie Medizin und Pharmazie verbunden. Es ist falsch, die Alterung der Bevölkerung allein unter dem Aspekt von Belastungen zu sehen. Einmal abgesehen von den Chancen, die ein langes Leben für jeden einzelnen Menschen bietet, entstehen Innovationsanforderungen an Medizin und Pharmazie von bislang nicht gekanntem Ausmaß.

2. Die Krankheitsentwicklung

Zu der Frage, in welchem Gesundheitszustand die Menschen die gewonnenen Lebensjahre in Zukunft verbringen werden, gibt es widersprüchliche wissenschaftliche Antworten. Auf der einen Seite steht die Morbiditätskompressionsthese von Fries (1980, 2003), verbunden mit der Annahme, dass die durchschnittliche Lebensdauer wächst und mit ihr die Zahl der Jahre in Gesundheit. Die Morbidität sinkt und die Spanne zwischen Ausbruch der chronisch-irreversiblen Erkrankung und dem Zeitpunkt des Todes wird kürzer. Dagegen steht die Medikalisierungsthese, in Deutschland expressis verbis von Krämer vertreten (1997). Mit dem Altern nimmt die Morbidität zu, so die Annahme, doch gelingt es der Medizin immer besser, den Verlauf der chronischen Krankheiten zu beeinflussen und das Leben zu verlängern. Es gelingt nicht, die Progredienz der Krankheit aufzuhalten, so dass mit zunehmender Lebensdauer die verbrachte Zeit in Krankheit wächst. Welche These richtig ist, kann auf der Basis der gegenwärtigen Datenlage zur Gesundheit im Alter nicht geklärt werden.

2.1 Die Datenlage

Die Alterung der Bevölkerung ist ein weltweiter Prozess. Dies kann mit den vorhandenen demografischen Ziffern hinreichend belegt werden. Dagegen sind weltweite Daten zur Veränderung der Krankheitsstruktur im Alter nicht vorhanden. Ein Grund dafür ist, dass gegenwärtig in den Entwicklungsländern noch die Kindersterblichkeit oder der Tod jüngerer oder mittlerer Erwachsener an AIDS im Blickpunkt stehen. Während in Europa bereits ca. 86% aller Todesfälle durch chronische Krankheiten bedingt sind, liegt der Schwerpunkt der Todesursachen für die Gesamtbevölkerung in Afrika mit 70% bei den übertragbaren Krankheiten (Menning 2008). Zu den wenigen Daten, die sich ausschließlich auf ältere Menschen dieser Region beziehen, gehört eine Todesursachenstatistik für die Subsahara (vgl. Tab.5).

Tabelle 5: Todesursachen in der Subsahara-Region

Todesursache (Männer)	Anteil (%)	Todesursache (Frauen)	Anteil (%)
1. Ischämische Herzkrankheit	13,4	1. Zerebrovaskuläre Erkrankung	17,0
2. Zerebrovaskuläre Erkrankung	10,8	2. Ischämische Herzkrankheit	13,4
3. Infektion der unteren Atemwege	6,5	3. Infektion der unteren Atemwege	5,6
4. COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	6,1	4. Nierenerkrankung	3,8
5. Prostatakrebs	4,0	5. Diabetes mellitus	3,7
6. Tuberkulose	3,1	6. COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	3,5
7. HIV/AIDS	2,9	7. Hypertensive Herzkrankheit	3,2
8. Nierenerkrankung	2,9	8. Durchfallerkrankung	2,6
9. Durchfallerkrankung	2,3	9. HIV/AIDS	2,3
10. Diabetes mellitus	1,9	10. Gebärmutterhalskrebs	2,3

Quelle: Menning (GeroStat, DZA) 2008

Sichtbar wird in Tabelle 5 eine Dominanz der ischämischen Herzkrankheit und zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Frauen und Männern. Die dritthäufigste Todesursache waren Infektionen der unteren Atemwege. Mit anderen Worten: Ältere Menschen in Entwicklungsländern sterben wie in den Industrieländern an chronischen Krankheiten und ihren Folgen.

Die Datenlage zur Morbidität in Deutschland ist aus anderen Gründen begrenzt. Es fehlen für viele Krankheiten einheitliche Datenquellen. Werden Informationen aus verschiedensten Quellen zusammengestellt, müssen sie kompatibel gemacht werden. Das erschwert Aussagen zu Ursachen und Verlauf vieler Krankheiten, zu Altersunterschieden oder zeitlichen Trends. Zu den verfügbaren Informationen gehören Entlassungsdiagnosen nach stationärem Krankenhausaufenthalt, die Daten der Herzinfarkt- und Krebsregister sowie Daten der gesetzlichen Krankenversicherung. Nachteilig ist, dass sie allein Auskunft über Personen geben, die mit dem Gesundheitssystem Kontakt hatten. Diese Lücke wird mit bevölkerungsbezogenen Studien wie dem Alterssurvey des Deutschen Zentrums für Altersfragen (DZA) oder dem Telefonischen Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts Berlin geschlossen. Hier geben Personen, die den Durchschnitt der Bevölkerung repräsentieren, Auskunft zum Gesundheitszustand. Beide Befragungen liefern keine genauen Prävalenzdaten, erlauben jedoch einen guten Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen.

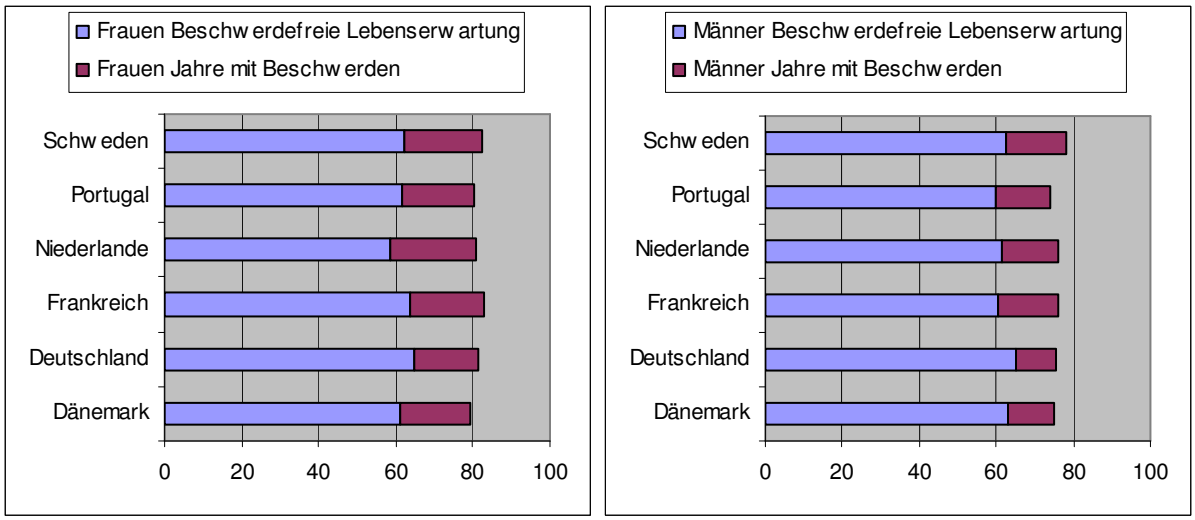
2.2 Die Gesundheit im Alter

Die Frage danach, was Gesundheit überhaupt ist, wird sehr unterschiedlich beantwortet: Eine Ressource, die es Menschen erlaubt, ein individuelles, sozial und ökonomisch produktives Leben zu führen, definiert die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die „Fähigkeit lieben und arbeiten zu können“, formulierte Sigmund Freud und führte damit Kriterien wie „Leistungsfähigkeit“ sowie „Rollenerfüllung“ für Gesundheit ein oder das Funktionieren der Organe gemessen an einer Durchschnittsnorm. Der Philosoph Ernst Bloch (1955) bezieht diese Normalität biomedizinischer Art auf die Gesellschaft, wenn er schreibt: „Gesundheit ist ... überwiegend ein gesellschaftlicher Begriff. Gesundheit wieder herzustellen heißt in Wahrheit: Den Kranken zu einer Art von Gesundheit zu bringen, die in der jeweiligen Gesellschaft die jeweils anerkannte ist, ja in der Gesellschaft selbst erst gebildet wird.“ Ein bedenkenswerter Ansatz mit Blick auf das Gesundheitspotenzial alternder Gesellschaften. In diesen kann Gesundheit nicht als Abwesenheit von Kranksein bestimmt werden, sondern als ein Potenzial für Lebensqualität, das sich in „gut gelebten späteren Jahren“ oder eben im Gegenteil ausdrückt.

Die gestiegene Lebenserwartung sagt nichts darüber aus, ob die längere Lebensdauer auch mit mehr gesunden Jahren einhergeht. Diese Tatsache hat zu Ansätzen geführt, die den Anteil der Lebenserwartung erfassen, der nicht mit gesundheitlichen Beschwerden belastet ist. Mittlerweile wurden Verfahren entwickelt, die Sterblichkeitsdaten mit Informationen über gesundheitliche Beeinträchtigungen verbinden. Bekannt ist das DALE-Konzept (Disability Adjusted Life Expectancy). Hier werden anteilig die Jahre von der Lebenserwartung abgezogen, die mit bestimmten Beschwerden verbunden sind. Ähnlich arbeitet das HALE-Konzept (Health Adjusted Life Expectancy), nur werden hier mehr gesundheitliche Beschwerden oder medizinische Parameter einbezogen. Die WHO hat mit diesem Verfahren die Lebenserwartung bei relativer Gesundheit 2002 für Männer in Deutschland mit 69,6 Jahren und für Frau-

en mit 74 Jahren ermittelt. Bekannt ist weiterhin das DFLE-Konzept (Disability Free Life Expectancy). Dieser Indikator ist ein Maß für die Zahl beschwerdefreier Lebensjahre. Es werden die Jahre, in denen gesundheitliche Beschwerden vorliegen, von der Lebenserwartung abgezogen. Die beschwerdefreie Lebenserwartung nach dem DFLE-Konzept – ermittelt für Frauen und Männer einiger EU-Länder im Jahr 2003 – gibt für Deutschland relativ hohe Werte an (vgl. Abb. 3) (Robert Koch-Institut 2006; WHO 2004).

Abbildung 3: Beschwerdefreie Lebenserwartung im Jahr 2003



Quelle: Robert Koch-Institut 2006

Dinkel (1999) sprach in diesem Kontext vom handicapfreien Alter und fand, dass es stärker als die gesundheitlich eingeschränkte Lebensphase wächst. Die Befunde wurden im Vergleich verschiedener Geburtsjahrgänge gewonnen. Dinkel bewies, dass der Anteil der gesunden Jahre zwischen dem 59. und 77. Lebensjahr für 1907 Geborene bei 71,69% lag, für 1913 Geborene bereits bei 73,88% und für den Jahrgang 1919 sogar bei 76,52%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Wurm und Tesch-Römer (2006) auf der Basis der Daten des Alterssurveys. Grundlage ihrer kohortenvergleichenden Untersuchung waren Daten einer Basisstichprobe aus dem Jahr 1996 mit den Geburtsjahrgängen 1911 bis 1956 sowie Daten der Replikationsstichprobe 2002 mit den Geburtsjahrgängen 1917 bis 1962. Die Autoren zogen zwei Indikatoren heran: die Selbstaussage zur Zahl körperlicher Erkrankungen und die subjektive Bewertung des eigenen Gesundheitszustands. Die nachfolgenden Generationen hatten in der dritten Lebensphase eine geringere Zahl von Erkrankungen als früher Geborene und ein Mehr an Jahren in guter Gesundheit. Ein Unterschied, der von der Altersgruppe „58 bis 63 Jahre“ bis in die höchste Altersgruppe der „76- bis 81-Jährigen“ konsistent blieb. Beide Resultate sprechen für die Hypothese, dass gewonnene Lebensjahre nicht Jahre in Krankheit sein müssen.

2.2.1 Die subjektive Gesundheit

Weniger Erkrankungen bedeuten erfahrungsgemäß nicht zugleich bessere subjektive Gesundheitseinschätzung. Der Begriff „subjektive Gesundheit“ spiegelt körperliche Funktionen und diagnostizierte Krankheiten wider wie auch die persönliche und soziale Dimension des Wohlbefindens. Die eigene Bewertung des Gesundheitszustands kann von messbaren me-

dizinischen Parametern deutlich abweichen, doch ist sie deshalb nicht unwichtig für die Lebensqualität im Alter. Tatsächlich ging die oben zitierte Kohortendifferenz bei körperlichen Erkrankungen im Alterssurvey nicht einher mit besserer subjektiver Gesundheit der später Geborenen (Wurm/Tesch-Römer 2006). Eine Erklärung könnte die Differenz von lediglich sechs Jahren zwischen den Kohorten sein. Offen musste auch bleiben, ob die später Geborenen mit einem besseren Gesundheitszustand in die Hochaltrigkeit gehen konnten.

Der Telefonische Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts ergab, dass 46% der Frauen über 70 Jahre und 53% der Männer gleichen Alters ihren Gesundheitszustand „sehr gut" oder „gut" nennen. Mit steigendem Alter nimmt die positive Einschätzung ab (Ellert et al. 2006) (vgl.Tab 6).

In der Share-Studie (Survey of Health, Ageing and Retirement of Europe), einer multidisziplinären Studie in elf europäischen Ländern, wurde vor allem bei älteren deutschen Männern eine relativ hohe negative Einschätzung ihrer Gesundheit beobachtet (Menning 2006a). Daraus ergibt sich, dass die subjektive Gesundheitseinschätzung auch kulturell determiniert ist.

Tabelle 6: Selbsteinschätzung der Gesundheit nach Alter und Geschlecht

	sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht
			Anteile in %		
Frauen (N=3.792)					
18-29 J.	33,0	54,1	12,0	0,7	0,3
30-39 J.	30,9	55,6	11,8	1,0	0,7
40-49 J.	24,0	57,3	16,2	1,6	0,9
50-59 J.	19,7	43,7	26,9	7,9	1,7
60-69 J.	11,7	45,5	33,3	7,5	2,0
70+ J.	6,7	39,3	41,0	10,7	2,3
Gesamt	21,2	49,5	23,2	4,8	1,3
Männer (N=3.542)					
18-29 J.	38,2	55,2	6,0	0,2	0,4
30-39 J.	30.0	57,3	10,8	1,3	0,6
40-49 J.	21,1	62,3	13,4	2,4	0,8
50-59 J.	13,3	53,3	23,2	7,6	2,6
60-69 J.	11,3	44,7	36,0	6,7	1,3
70+ J.	9,9	43,5	33,3	10,6	2,7
Gesamt	22,3	53,9	18,5	4,1	1,2

Quelle: Menning (GeroStat, DZA) 2006a

2.2.2 Die funktionale Gesundheit

Die funktionale Gesundheit beschreibt, ob und in welchem Umfang (ältere) Menschen in der Lage sind, Alltagsanforderungen zu erfüllen. Nach einer sehr detaillierten Definition der WHO kann ein funktional gesunder Mensch all das tun, was von einem Menschen ohne gesundheitliche Beeinträchtigung erwartet werden kann. Ein gut funktionierender Organismus be-

deutet Autonomie und selbständige Lebensführung, während funktionale Einschränkung die Ausübung gewohnter Tätigkeiten erschwert und den Aktionsraum einengt. Funktionale körperliche, seelische und soziale Einschränkungen sind keine Krankheit, doch die Trennung der Einschränkung als Folge des Alterungsprozesses von der Einschränkung durch Krankheit ist schwierig.

Bereits die Berliner Altersstudie 1996 widmete sich der funktionalen Gesundheit und fand Sehbehinderungen bei 57% der Männer und 66% der Frauen über 85 Jahre. Der Alterssurvey 2002 ermittelte, dass der Anteil derjenigen, die Mühe beim Lesen einer Zeitung haben, bei Personen von 75 bis 84 Jahren nahezu ein Drittel ausmacht. Weniger hoch (17%) war der Anteil der Personen, die beim Sehen auf der Straße von Mühe sprachen. In der Berliner Altersstudie 1996 klagten 45% der Männer und 43% der Frauen ab dem 85. Lebensjahr über Hörbehinderungen. Für die Kohorte der 75- bis 84Jährigen zeigt der Alterssurvey 2002, dass 20% Beeinträchtigungen des Hörens beim Telefonieren und 26% im Gespräch mit mehreren Menschen haben. Die Daten des Alterssurveys 2002 lassen erkennen, dass vor allem die ältesten Befragten zwischen 75 und 84 Jahren Maßnahmen zur Verbesserung ihrer Mobilität benötigen (Mayer/Baltes 1996; Wurm/Tesch-Römer 2006). Das Alter ist der größte Risikofaktor für sensorische oder mobile Einschränkungen. Die Sehschwäche oder der unsichere Gang können Ursache für Unfälle oder Verletzungen sein, die den funktionalen Verlust ausdehnen. Die Entwicklung funktionaler Einschränkungen über Altersgruppen hinweg kann mit dem Indikator GALI (Global Activity Limitation Indicator) aufgezeigt werden. GALI misst, ob die befragte Person innerhalb eines bestimmten Zeitraums durch gesundheitliche Probleme an der Ausübung ihrer gewöhnlichen Aktivitäten gehindert war. Deutlich wird, dass Frauen und Männer mit steigendem Alter mehr Schwierigkeiten haben. Während von den 50- bis 59-jährigen Befragten in Deutschland nur ein Drittel einschränkende Probleme im Alltag hatte, waren es über 80% der 80-Jährigen und Älteren. Frauen waren von einer solchen funktionalen Einschränkung stärker betroffen als Männer (Menning 2006a).

Die Einschränkungen eines selbständigen Lebens im Privathaushalt können mit dem IADL (Instrumental Activities of Daily Living) gemessen werden. Mit diesem Instrument werden nicht nur die bekannten Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) geprüft (ob man sich beispielsweise ins Bett legen und aufstehen kann), sondern komplexere Tätigkeiten wie Einkaufen, Essen zubereiten, Wäsche reinigen, sich in fremder Umgebung zurechtfinden oder der Umgang mit Geld hinterfragt. Die Daten zeigen, dass 39% der über 80-jährigen Männer und 44% der gleichaltrigen Frauen mindestens eine Einschränkung der IADL-Kategorie haben (Menning 2006a). Das 80. Lebensjahr ist gleichsam die Wetterscheide für Gesundheit und Krankheit im Alter!

2.3 Das Krankheitsspektrum im Alter

So wie es Belege für die Verbesserung des Gesundheitsstatus der älteren und alten Bevölkerung gibt, bestehen auch Anhaltspunkte für eine insgesamt expandierende Morbidität. Die allgemeine Lebenszeitverlängerung erhöht die Möglichkeit der Manifestation einer vormals latenten chronischen Krankheit und lässt degenerative Prozesse an Bedeutung gewinnen. Chronische Erkrankungen sind heute weltweit die Hauptursache für Behinderung, Pflegebedürftigkeit und Tod. 59% aller Todesfälle pro Jahr werden durch nicht übertragbare und da-

mit chronische Krankheiten verursacht, die wiederum 46% der weltweiten Krankheitslast ausmachen (WHO 2006a). In den nächsten 25 Jahren werden weltweit immer mehr Todesfälle durch chronische Krankheiten begründet sein und bereits heute geht die WHO davon aus, dass chronische Erkrankungen allein in Europa 77% der Krankheitslast ausmachen und für 86% der Todesfälle verantwortlich sind (WHO 2006b). Rund 20% aller über 65-Jährigen in Deutschland leiden an einer dauerhaften Krankheit oder Behinderung (Statistisches Bundesamt 2000), und in der Mehrheit aller Fälle (89%), in denen es nach dem 65. Lebensjahr zu einer Erkrankung kommt, handelt es sich um ein chronisches Leiden (Zank et al. 1997).

Chronische Krankheiten weisen zentrale Charakteristika auf. Dazu zählt ein kontinuierliches oder periodisches Auftreten von Krankheitssymptomen, die durch irreversible pathogene Prozesse verursacht werden. Chronische Krankheiten können mit einem lang andauernden, teilweise hohen Versorgungs- und Betreuungsbedarf einhergehen, wobei die medizinischen Therapieeffekte im Sinne einer Heilung häufig begrenzt sind. Daher kommt es im Krankheitsverlauf zu erheblichen Veränderungen, die nahezu alle Lebensbereiche des Erkrankten tangieren (SVR 2000/2001). Aus der Perspektive der Patienten führt dies zu Einschränkungen der individuellen Lebensführung in Form von Selbstversorgungsdefiziten (Schaeffer/Moers 2000).

Bekannt ist aber auch, dass lediglich eine kleine Zahl von Risikofaktoren die enorme Krankheitslast chronischer Erkrankungen determiniert. Hierzu zählen Alkohol- und Nikotinkonsum, Übergewicht, erhöhte Cholesterinwerte, Hypertonie sowie mangelnde körperliche Aktivität und Fehlernährung im Sinne eines zu geringen Obst- und Gemüseverzehrs (WHO 2006a/b), fehlende soziale Unterstützung, schlechte Eingebundenheit in soziale Netze und niedriger sozialer Status.

Ein weiteres Charakteristikum chronischer Erkrankungen im Alter ist die starke Diskrepanz zwischen objektiver Diagnose und subjektivem Beschwerdegrad. Während unter den objektiven Diagnosen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Risikofaktoren im Vordergrund stehen, sind unter den Ursachen schwerer subjektiver Beeinträchtigungen Erkrankungen des Bewegungsapparates (insbesondere Arthrosen, Rückenschmerzen [Dorsopathien] und Osteoporose) am häufigsten vertreten.

2.3.1 Das Krankheitsspektrum im Alter aus Sicht der Betroffenen

Bei einer bundesweit repräsentativen Telefon-Befragung des Robert Koch-Instituts im Jahr 2004 gaben 41% der Frauen und 35,1% der Männer an, unter einer chronischen Erkrankung oder Gesundheitsstörung zu leiden. In der Gruppe der ab 70-Jährigen waren dies sogar 55,5% der Frauen und 54,9% der Männer. Laut Selbstaussage litten 26,3% der 65-jährigen und älteren Männer und 16% gleichaltriger Frauen an Angina pectoris. Es bestanden Herzrhythmusstörungen bei 31% der Frauen wie auch der Männer. 14% der Männer sowie 17% der Frauen litten an einer Herzinsuffizienz. Eine Hypertonie hatte die Hälfte der Studienteilnehmer/-innen. Zu den häufig genannten Krankheiten im höheren Alter gehörten ferner Arthrosen, vor allem der Hüft- und Kniegelenke. Die Hälfte aller 70-jährigen und älteren Frauen und ein Drittel der gleichaltrigen Männer gaben an, dass eine solche Diagnose bei ihnen ärztlich gestellt wurde. Ferner litten 16% der über 65-jährigen Frauen und 21% der gleichaltrigen Männer an Diabetes mellitus (Ellert et al. 2006).

In Deutschland leben schätzungsweise vier Mio. Menschen mit einer diagnostizierten Zuckerkrankheit. Mit steigendem Alter tritt diese Stoffwechselstörung häufiger auf. Über 80% aller Diabetiker sind vom Typ-2 betroffen, dem so genannten Altersdiabetes. Dieser ist wie alle chronischen Leiden eine komplexe Erkrankung. Eine verminderte Insulinausschüttung und ein vermindertes Ansprechen der Körperzellen auf Insulin sind meist verbunden mit einem Übergewicht des Betroffenen und Bluthochdruck. Sie wiederum erhöhen das Risiko für Folgeerkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt (Ellert et al. 2006).

Nachfolgend zeigt sich, dass die telefonisch erfassten Selbstaussagen der Bevölkerung vergleichbare Befunde erbringen wie Studien und Expertenurteile.

2.3.2 Das Krankheitsspektrum im Alter aus Sicht der ambulanten Versorgung

Aus der Perspektive der ambulanten Versorgung werden die Diagnosen der 60- bis 79-Jährigen vom Bluthochdruck (essentielle Hypertonie) angeführt, gefolgt von Fettstoffwechselstörungen, der chronisch ischämischen Herzkrankheit, Rückenschmerzen und Diabetes mellitus (Walter et al. 2006) (vgl. Tab. 7).

Rückenschmerzen sind bei Frauen und Männern aller Altersgruppen die häufigste Schmerzart. Sie nehmen mit steigendem Lebensalter zu, doch erreichen sie ihre maximale Prävalenz bereits im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt. Rückenschmerzen gehören zur Gruppe der Muskel- und Skeletterkrankungen. An ihrem Beispiel kann deutlich gemacht werden, dass es immer wieder Krankheiten gibt, die für die Gesundheitsversorgung eine große Relevanz bekommen. Ein Grund dafür ist die demografische Alterung. Ein anderer Grund kann der flächendeckende Zugang zu hochmoderner Diagnostik sein. Erst die bildgebenden Verfahren erlaubten beispielsweise eine Differenzierung der degenerativen Prozesse der Bandscheiben und angrenzenden Wirbelkörper (Boden et al 1990).

Tabelle 7: Die 10 häufigsten Einzeldiagnosen in Hausarztpraxen bei Patienten in der Altersgruppe 60 - 79 Jahre (Mehrfachnennungen)

Rang	Häufigste Diagnosen in der Gruppe 60 - 79 Jahre	% aller Patienten
1	Essenzielle Hypertonie	49
2	Fettstoffwechselstörungen	40
3	Chronisch ischämische Herzkrankheit	20
4	Rückenschmerzen	18
5	Diabetes mellitus Typ 2	17
6	Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	12
7	Varizen der unteren Extremität	12
8	Adipositas	12
9	Sonstige Krankheiten der Leber	11
10	Sonstige nichttoxische Struma	11

Quelle: Walter et al. 2006

Bei hochbetagten Patienten wird die beschriebene Krankheitslast zunehmend durch Osteoporose, Gonarthrose und Demenzen ergänzt (Walter et al. 2006) (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8: Die 10 häufigsten Einzeldiagnosen in Hausarztpraxen bei Patienten in der Altersgruppe 80 Jahre und älter (Mehrfachnennungen)

Rang	Häufigste Diagnosen in der Gruppe 80 Jahre und älter	% aller Patienten
1	Essenzielle Hypertonie	54
2	Chronisch ischämische Herzkrankheit	33
3	Fettstoffwechselstörungen	31
4	Herzinsuffizienz	27
5	Diabetes mellitus Typ 2	19
6	Osteoporose ohne pathologische Fraktur	15
7	Varizen der unteren Extremität	14
8	Gonarthrose	14
9	Rückenschmerzen	13
10	Nicht näher bezeichnete Demenz	12

Quelle: Walter et al. 2006

Wenn von einem demenziellen Syndrom oder einer Demenz gesprochen wird, handelt es sich um eine psychische Störung von Krankheitswert und nicht um Begleiterscheinungen des normalen kognitiven Alterns (Bischkopf et al. 2002; Lu et al. 2005). Die Demenz ist eine fortschreitende Erkrankung, die nahezu ausschließlich im höheren Lebensalter auftritt. Wesentliche Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz ist der Nachweis der Abnahme von Gedächtnisleistungen und Denkvermögen mit deutlicher Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Durchschnittlich erkranken in Deutschland 7,2% der über 65-Jährigen an einer Demenz – eine Zahl, die mit dem Alter deutlich zunimmt (vgl. Tab 9).

Tabelle 9: Prävalenz von mittelschweren und schweren Demenzen in Deutschland

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate (%)	Schätzung der Krankenzahl
65-69	1,2	50.000
70-74	2,8	94.000
75-79	6,0	136.000
80-84	13,3	225.000
85-89	23,9	253.000
90 und älter	34,6	142.000
65 und älter	7,2	900.000

Quelle: BMFSJ 2002

Die häufigste Form ist die Alzheimer-Krankheit (rund zwei Drittel aller Demenzen), gefolgt von vaskulären und Mischformen des degenerativ-vaskulären Typs (15 - 30%) sowie von Erkrankungsformen, die auf einer Vielzahl sonstiger Ursachen beruhen und bis zu 15% ausmachen können. Bickel (2001) hat auf der Basis der 9. koordinierten Bevölkerungsberechnung die Zahl der Demenzkranken in Deutschland bis 2050 hochgerechnet (vgl. Tab 10).

Tabelle 10: Entwicklung der Zahl der Demenzkranken in Deutschland bis 2050 bei gleich bleibenden alterspezifischen Prävalenzraten (Angaben in 1.000)

Altersgruppe	Jahr 2000	Jahr 2010	Jahr 2020	Jahr 2030	Jahr 2040	Jahr 2050
65-69	49,8	52,1	58,8	75,0	54,1	54,4
70-74	100,7	133,4	110,1	140,0	151,9	112,2
75-79	170,1	186,4	197,2	228,6	296,3	216,9
80-84	196,0	295,4	402,5	343,8	447,8	495,7
85-89	260,3	304,8	347,6	379,2	469,4	633,9
90+	176,6	183,1	272,0	394,8	382,3	533,1
Insgesamt	953,5	1.155,2	1.388,2	1.561,4	1.810,8	2.046,2

Quelle: Bickel 2001

Bisherige Studien lieferten keinen Hinweis auf einen Rückgang der Ersterkrankungsraten. Durchgreifende therapeutische Interventionen sind nicht bekannt. Ein interessanter Ansatz bietet sich mit der „mild cognitive impairment (MCI)“ an, einer kognitiven Leistungseinbuße vor Manifestation einer Demenz. Voneinander abweichende Definitionen haben zu einer stark streuenden Häufigkeit der MCI von 1% bis 38% geführt. Weyerer und Bickel (2007) sprechen von durchschnittlich 16% der Personen über 65 Jahre. Es scheint so, dass die MCI-Betroffenen eine Risikogruppe sind, bei der sich nach drei bis fünf Jahren eine krankhafte Störung des Gedächtnisses entwickelt. Es wäre eine therapeutische Innovation, den Übergang in die Demenz komplett zu hemmen oder zumindest die Zeit des Übergangs zu strecken.

2.3.3 Das Krankheitsspektrum aus Sicht der stationären Versorgung

Nach Menning (2006b) nehmen 65-Jährige und Ältere eine stationäre Versorgung doppelt so häufig wie die 45- bis 64-Jährigen und mehr als dreifach so häufig wie 15- bis 44-Jährige in Anspruch. Ein Viertel der 60-Jährigen und Älteren werden im Krankenhaus aufgrund von Herz- und Kreislauferkrankungen behandelt, 15% aufgrund von bösartigen Neubildungen und 10% aufgrund von Erkrankungen des Verdauungssystems. Nach Einzelerkrankungen ergibt sich bei männlichen Patienten über 65 Jahre folgende Rangfolge: Angina pectoris, chronisch ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt und bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge. Abweichend hierzu die stationären Entlassungsdiagnosen gleich alter Frauen: Herzinsuffizienz, Schenkelhalsfraktur, Altersstar, Angina pectoris und Arthrose des Kniegelenks (Statistisches Bundesamt 2006b).

Babitsch (2008) kommt zum Urteil, dass häufige Erkrankungen im Alter Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs sind, ferner Erkrankungen des Bewegungsapparates wie z. B. Arthrose und psychische Erkrankungen wie z. B. Depressionen und Demenz. Zur Depression gibt es keine repräsentativen Studien, jedoch regional begrenzte, methodisch sorgfältig durchgeführte Untersuchungen. Cooper und Sosna (1983) fanden bei 65-Jährigen eine Häufigkeit von 2,1% für schwere Depression und 7,9% für alle depressiven Störungen. Linden et al. (1998) geben an, dass 4,8% der 70-Jährigen und Älteren an einer schweren Depression und 9,1% an allen Schweregraden litten. Ein beträchtlicher Anteil depressiver Erkrankungen im Alter verläuft chronisch (Cole 1990). Bei älteren depressiv kranken Menschen ist das Mor-

talitätsrisiko erhöht, weil eine außerordentliche Komorbidität mit somatischen Krankheiten besteht. Das Risiko ist auch höher, weil die Suizidraten mit zunehmendem Alter ansteigen.

Walter et al. (2006) haben auf der Grundlage von Daten der Kaufmännischen Krankenkasse zur Inanspruchnahme von Medikamenten und stationären Leistungen eine Übersicht über Krankheiten der 65- bis 94-jährigen Versicherten erstellt. Auch hier wird die Spitzenstellung der Krankheiten des Kreislaufsystems deutlich: ischämische Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Krankheiten und sonstige Formen der Herzkrankheit. Häufig diagnostiziert und therapiert werden Stoffwechselerkrankungen und psychische Störungen, Krankheiten des Urogenitalsystems (bei Männern), Neubildungen (gleichfalls bei Männern) sowie Krankheiten des Auges und Verletzungen (bei älteren Frauen vor allem der Hüfte und des Oberschenkels).

Bei Männern dominiert im höheren Alter der Prostatakrebs und bei beiden Geschlechtern der Darmkrebs. Das durchschnittliche Alter des Auftretens einer Krebserkrankung liegt bei den Männern bei 69 Jahren, bei den Frauen bei 75 Jahren. Die Mortalität hat sich in Deutschland günstig entwickelt, doch bedeutet die demografische Alterung trotzdem weiterhin eine steigende Zahl jährlich neu auftretender bösartiger Tumore. Die Rate erhöhte sich bei Männern zwischen 1990 und 2002 um 39,1%, bei Frauen um 18,6%. Bis 2020 wird eine Steigerung bei Männern von annähernd 50% und bei Frauen von etwa 25% erwartet.

Die beschriebene Krankheitslast findet ihre Fortsetzung in der Aufschlüsselung der Todesursachen der 65-Jährigen und Älteren. Die häufigsten Todesursachen sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und bösartige Neubildungen (Krebs).

Tabelle 11: Verteilung der Todesursachen 65-Jähriger und Älterer, aufgeschlüsselt nach Einzelerkrankungen

Männer	Rang	Frauen
Chronische ischämische Herzkrankheit (10,8%)	1	Chronische ischämische Herzkrankheit (11,5%)
Akuter Myokardinfarkt (8,6%)	2	Herzinsuffizienz (8,2%)
Bösartige Neubildungen der Bronchien und Lunge (6,9%)	3	Akuter Myokardinfarkt (6,7%)
Herzinsuffizienz (4,7%),	4	Schlaganfall (nicht Blutung oder Infarkt) (5%)
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit (3,8 %)	5	Hypertensive Herzkrankheit (3,1 %)
Bösartige Neubildung der Prostata (3,5 %)	6	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (2,9 %)

Quelle: Menning 2006a

2.3.4 Die Besonderheit der Krankheitslast im Alter - Multimorbidität

Viele ältere Menschen leiden nicht nur unter einer, sondern mehreren chronischen Gesundheitsbeeinträchtigungen – also unter Multimorbidität. Multimorbidität ist das Auftreten und Bestehen von mehreren Erkrankungen gleichzeitig, deren Bedeutung für die Wiederherstel-

lung von Gesundheit nicht in eine Hierarchie gebracht werden kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Komplexität von Mehrfacherkrankungen steigen mit dem Alter. Sozial benachteiligte ältere Menschen sind stärker betroffen. Allerdings erlaubt die derzeitige Datenlage keine zuverlässigen Aussagen zur Prävalenz von Multimorbidität in der Alterspopulation. Gründe dafür liegen zum einen darin, dass schwer erreichbare, aber zugleich besonders vulnerable Personengruppen (wie beispielsweise Hochbetagte, institutionalisierte und/ oder kognitiv eingeschränkte Personen oder Personen mit Migrationshintergrund) in zu geringem Maße an bevölkerungsrepräsentativen Studien beteiligt oder systematisch ausgeklammert wurden. Zum anderen lassen sich methodische Schwierigkeiten bei der Definition und Erfassung von Multimorbidität konstatieren. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass jeder dritte über 70-jährige Bundesbürger an fünf mittelgradig schweren und fast jeder vierte an fünf gleichzeitig behandelten Erkrankungen leidet (Steinhagen-Thiessen/ Borchelt 1996). Mehrfacherkrankungen stellen wiederum ein erhöhtes Risiko für das Eintreten von Fähigkeitseinbußen sowie Behinderungen dar und münden nicht selten in Pflege- und Hilfsabhängigkeit. An einer Kohorte von 73.000 älteren BKK-Versicherten konnte gezeigt werden, dass 13,8% der als chronisch krank identifizierten Frauen und Männer pflegebedürftig im Sinne des SGB XI waren (Kuhlmey et al. 2003; Winter/Kuhlmey/Maaz 2006). Mit steigender Anzahl der Erkrankungen kommt es zu einer Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Robert Koch-Institut 2003). Dafür sind häufig multimorbiditätsassoziierte Phänomene wie Schmerz, Schlafstörungen, Zustände nach Stürzen oder Inkontinenz und Mangelernährung verantwortlich.

Vor allem jenseits des 80. Lebensjahres nehmen die Krankheitshäufigkeiten auffällig zu und führen zu Pflegebedürftigkeit: Während bei den 60- bis 80-Jährigen nur ca. 3,5% pflegebedürftig sind, steigt der Anteil bei den über 80-Jährigen auf 28% an. Mit der demografischen Alterung wird auch die Zahl der Pflegebedürftigen wachsen: Schon derzeit leben in Deutschland 2,1 Mio. Pflegebedürftige und bis zum Jahr 2030 – so die Prognose – steigt ihre Zahl auf 3,1 Mio. an (BMGS 2003). Modellrechnungen zufolge wird sich die Zahl der Pflegebedürftigen bis zum Jahr 2040 um insgesamt 60% erhöhen (Rothgang 2004).

2.4 Zusammenfassung: Die Krankheitsentwicklung im Überblick

- Der demografische Wandel hat das Gesundheitsniveau bzw. Krankheitsgeschehen verändert. Dieser Veränderungsprozess wird sich fortsetzen. Ob die Menschen von Kohorte zu Kohorte immer gesünder ins hohe Alter kommen, ob es gelingt, körperliche Einbußen immer mehr in eine letzte kurze Lebensphase zu verdrängen, ist auf der Basis heutiger Erkenntnisse nicht endgültig zu entscheiden.
- Vor diesem Hintergrund fehlt eine moderne Vorstellung davon, was Gesundheit und angemessenes Leben im Alter ist. Das gesunde Alter als eine Phase frei von jeglichen Funktionseinschränkungen scheint nach wie vor ein nicht erreichbares, eher theoretisches Konstrukt. Die Auffassung, wir könnten alle mit anhaltender Kontrolle über die eigene Situation leben, gute Lebensbedingungen stets bewahren, immer weiter intelligent und leistungsfähig bis ins höchste Alter sein, hat eine Utopie entstehen lassen, die weder die Medizin noch die Pharmazie noch die Gesellschaft oder das Individuum einlösen können.

- Die gesundheitlichen Herausforderungen einer alternden Gesellschaft zu bewältigen heißt, die jeweils vorhandenen Potenziale der alt werdenden Frauen und Männer zu unterstützen und nicht, dem zum Scheitern verurteilten Versuch, einen Zustand X bis zum Lebensende erhalten zu wollen, hinterherzujagen. In den Gesellschaften des langen Lebens kann Gesundheit nicht als Abwesenheit von Kranksein bestimmt werden. Der Maßstab für Gesundheit im Alter ist der Erhalt von Lebensqualität.
- Die gewonnenen Lebensjahre müssen nicht Jahre in Krankheit sein. Wenn alte Frauen und Männer immer jünger zu werden scheinen – so ist dies tatsächlich so: Ein heute Siebzigjähriger ist in vieler Hinsicht so wie ein Fünfundsechzigjähriger der Generation davor.
- Es häufen sich die Befunde, denen zufolge das handicapfreie Alter stärker als die gesundheitlich eingeschränkte Lebensphase wächst. So zeigen Kohortendaten des Mikrozensus, dass der Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung sich verbesserte. Der Anteil der gesunden Jahre zwischen dem 59. und 77. Altersjahr lag bei den 1907 geborenen noch bei 72%, beim Jahrgang 1913 bereits bei 74% und beim Jahrgang 1919 dann bei 77%.
- Das 80. Lebensjahr ist gleichsam die Wetterscheide für Gesundheit und Krankheit im Alter! Es steigen zum Beispiel die Prävalenzraten für die mittelschweren und schweren Demenzen von 6% bei den 75- bis 79-Jährigen auf 24% bei den 85- bis 89-Jährigen. Die Zahl der Pflegebedürftigen erhöht sich im Vergleich der unter und über 80-Jährigen von 3,5% auf 28%.
- So wie es Belege für die Verbesserung des Gesundheitsstatus der älteren und alten Bevölkerung gibt, bestehen auch Anhaltspunkte für eine insgesamt expandierende Morbidität. Die allgemeine Lebenszeitverlängerung erhöht die Möglichkeit der Manifestation einer vormals latenten chronischen Krankheit und lässt degenerative Prozesse an Bedeutung gewinnen. Chronische Erkrankungen sind heute weltweit die Hauptursache für Behinderung, Pflegebedürftigkeit und Tod. 59% aller Todesfälle pro Jahr werden durch chronische Krankheiten verursacht.
- Krankheiten im Alter sind meist chronische Krankheiten. Sie haben folgende Charakteristika: komplexer Sachverhalt der Entstehung und des Verlaufs, kontinuierlich oder periodisch auftretende Symptomatik, irreversible Veränderungen, d.h. fortschreitender Verlauf; Einschränkung der autonomen individuellen Lebensführung, anhaltender Bedarf an zielgerichteter Unterstützung, Hilfe und Pflege. Damit stellen chronische Krankheiten eine besonders große Herausforderung für die Suche nach therapeutischer Erleichterung dar, die unter anderem die Vermeidung schwerster Verläufe oder die Schmerzbekämpfung zum Ziel hat.
- Ein weiteres Merkmal chronischer Erkrankungen im Alter ist die starke Diskrepanz zwischen objektiver Diagnose und subjektivem Beschwerdegrad. Während unter den objektiven Diagnosen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Risikofaktoren im Vordergrund stehen, sind unter den Ursachen schwerer subjektiver Beeinträchtigungen Erkrankungen des Bewegungsapparates am häufigsten.

- Das Krankheitsspektrum alter Menschen ist gekennzeichnet durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Stoffwechselerkrankungen, bösartige Neubildungen und psychische Krankheiten. Hinzu kommen sensorische Einschränkungen der Augen und Ohren sowie Verletzungen, vor allem Frakturen des Hüftgelenks und Oberschenkels.
- Erste Studien geben zu erkennen, dass dieses Panorama gleichermaßen die Krankheitslast der rapid wachsenden Zahl alter Menschen in den Entwicklungsländern prägen wird. Die allmähliche Verschiebung wird in den kommenden Jahrzehnten einen großen therapeutischen Bedarf entstehen lassen.
- Typisch für das Alter ist die Multimorbidität: In der Altersgruppe 70 bis 85 Jahre hat jede vierte Person fünf und mehr Erkrankungen. Die Multimorbidität hat einen frühen Beginn: in der Altersgruppe „55 bis 69 Jahre“ geben bereits 60% der Befragten an, zwei Krankheiten und mehr zu haben. Multimorbidität ist gekennzeichnet durch Wechselbeziehungen von somatischen und psychischen Erkrankungen.

3. Die Kosten der Versorgung alter Menschen

Alte Frauen und Männer sind eine immer bedeutsamer werdende Nutzergruppe von Gesundheitsleistungen und ihre Versorgung bindet bereits heute einen großen Teil der Ressourcen des Gesundheitssystems. Vor diesem Hintergrund wird über die Entwicklung der Krankheitskosten angesichts der Alterung der Bevölkerung viel spekuliert, hochgerechnet mit mehr oder weniger bekannten Tatsachen und prognostiziert je nach Interessenlage. Da die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben mit dem Alter kontinuierlich ansteigen, werden im Zuge des demografischen Wandels „Kostenexplosionen" antizipiert, die die Diskussion um altersabhängige Leistungsbeschränkungen anheizen. Dabei liegen den Debatten einerseits die Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Kostenanstieg und Alter, andererseits Prognosen mit demselben altersspezifischen Ausgabenprofil von heute zugrunde. Es wird zu zeigen sein, dass die Argumentationsbasis kritisch zu hinterfragen ist.

3.1 Die Entwicklung der Gesundheitsausgaben

Die Gesamtausgaben für Gesundheit betrugen im Jahr 2004[1] 234,0 Mrd. Euro und entsprachen damit 10,6% des Bruttoinlandsproduktes (2006: 245,0 Mrd. Euro; 10,6% des Bruttoinlandsproduktes). Davon entfielen 224,9 Mrd. Euro direkt auf die laufenden Gesundheitsausgaben (Statistisches Bundesamt 2006c, 2008a).

Die Diskussion zur Entwicklung der Gesundheitsausgaben ist vor allem von der Beobachtung eines kontinuierlichen Anstiegs seit den 1960er Jahren geleitet. Im OECD-Vergleich wird dabei deutlich, dass diese Tendenz auch für andere Staaten gilt (SVR 2003). Die zunehmenden Finanzprobleme der Gesetzlichen Krankenkassen sind jedoch nicht mit diesem Anstieg der Ausgaben zu begründen, denn die Mehrausgaben entsprechen dem allgemeinen Wirtschaftswachstum. Vielmehr ist eine reduzierte Einnahmenseite ein Grund für den Kostendruck der Gesetzlichen Krankenversicherung (SVR 2003).

Der konstatierte Ausgabenanstieg betrifft besonders den Bereich der Arzneimittel. So war beispielsweise zwischen 1995 und 2004 ein jährlicher Zuwachs von durchschnittlich 3,6% zu beobachten, stärker als in anderen Leistungsbereichen (wie z. B. bei den ärztlichen Leistungen mit einem Mittel von 2,4% Zuwachs).

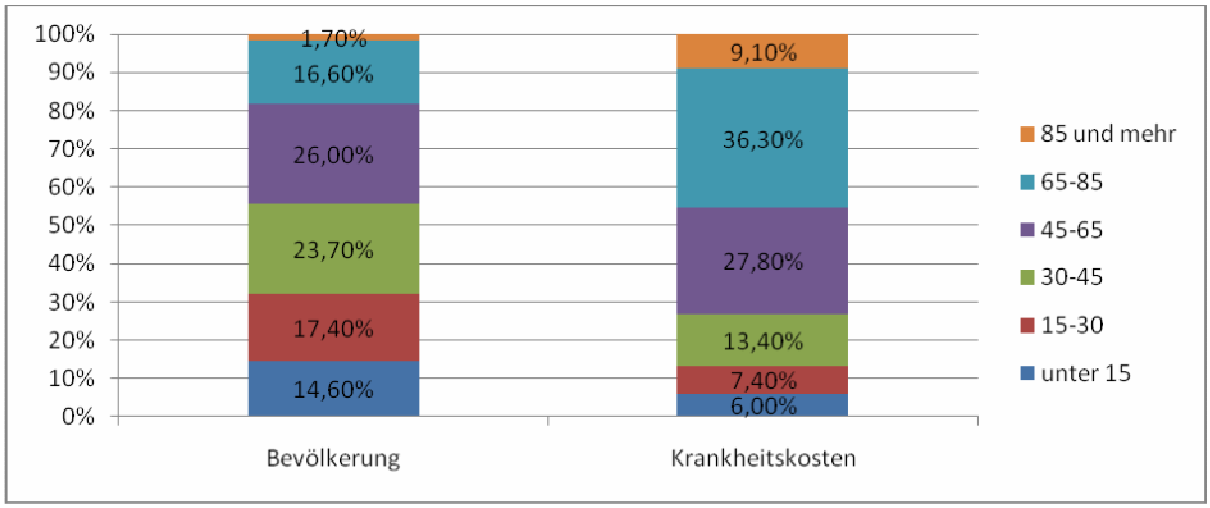
Der internationale Blick (OECD 2007b, S. 92f.) zeigt jedoch, dass Deutschland mit dieser Entwicklung keine Ausnahme darstellt. Die Ausgaben für Arzneimittel steigen in fast allen OECD-Ländern stark an. Seit 1995 sind die Ausgaben für Arzneimittel um durchschnittlich 4,6% gestiegen, stärker als die Gesamtausgaben für Gesundheit (4%). Der Vergleich zwischen Deutschland und den weiteren OECD-Ländern offenbart, dass Deutschland den geringsten Zuwachs an Ausgaben hat. Als Gründe für den rapiden Anstieg der Arzneimittelausgaben werden das Altern der Bevölkerungen sowie die Einführung und Verbreitung neuer Medikamente aufgeführt.

[1] Es wird hier auf das Jahr 2004 zurückgegriffen, da für dieses Jahr differenziertere Aussagen über altersspezifische Ausgaben möglich sind.

3.2 Die Verteilung der Ausgaben auf Altersgruppen und Krankheitsklassen

Die Verteilung der Krankheitskosten nach Altersgruppen verweist auf einen engen Zusammenhang zwischen Lebensalter und Ausgabenhöhe. 2004 entfielen 45,4% der krankheitsbezogenen Kosten auf die Altersgruppen der ab 65-Jährigen, deren Anteil an der Gesamtbevölkerung bei nur 18,3% lag (vgl. Abb. 4) (Statistisches Bundesamt 2006c).

Abbildung 4: Krankheitskosten nach Altergruppen (2004)



Quelle: Statistisches Bundesamt 2006c

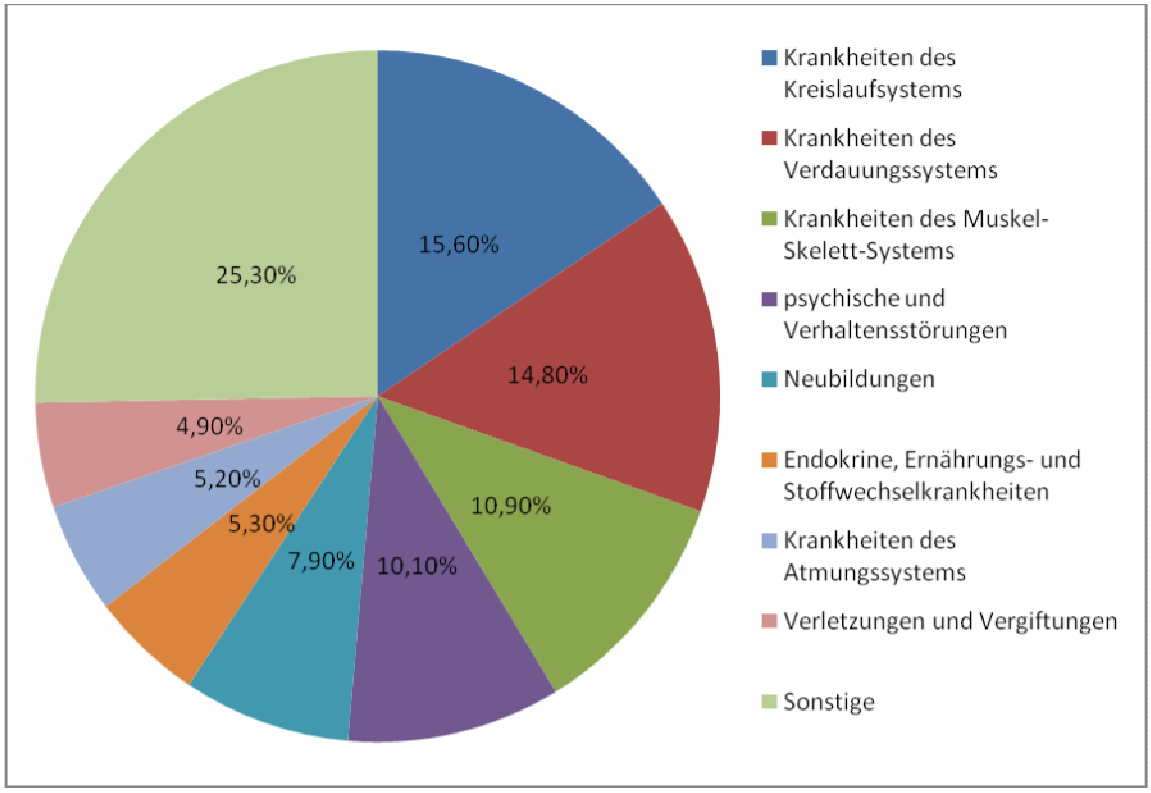
Dass die Krankheitskosten mit fortschreitendem Alter, für beide Geschlechter geltend, überproportional ansteigen, zeigt der Vergleich der durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben in den Altersgruppen. 2004 wurden pro Kopf im Durchschnitt 2.730 Euro für die Gesundheitsversorgung ausgegeben. In den Altersgruppen der bis zu 44-Jährigen lagen die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben unter dem Bevölkerungsdurchschnitt. Ab den 45-Jährigen überstiegen die Ausgaben pro Person deutlich den Durchschnittswert. Bei den 85-Jährigen und Älteren entstanden im Durchschnitt Kosten von 14.750 Euro (Statistisches Bundesamt 2006c).

Bei Betrachtung der laufenden Gesundheitsausgaben wird generell deutlich, dass mehr als die Hälfte (2004: 51,5%) der Krankheitskosten auf nur vier Krankheitsklassen zurückzuführen ist (vgl. Abb. 5):

1. Krankheiten des Kreislaufsystems (15,6%)
2. Krankheiten des Verdauungssystems (14,8)
3. Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems (10,9%)
4. Psychische und Verhaltensstörungen, insbesondere Depressionen und Demenz (10,1%).

Diese vier krankheitsspezifischen Ausgabenblöcke sind jedoch nicht nur charakteristisch für die älteren Versicherten. Dahinter verbergen sich meist Krankheiten, die mit chronischen Verläufen assoziiert werden bzw. die auf eine lange Expositionsdauer gesundheitlicher Risikofaktoren zurückzuführen sind.

Abbildung 5: Krankheitskosten nach ausgewählten Krankheitsklassen (2004)



Quelle: Statistisches Bundesamt 2006c

Eine Differenzierung der Ausgaben nach Alter und Krankheitsklassen zeigt neben den Unterschieden in den Ausgabenprofilen zwischen Jung und Alt (akute Atemwegserkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems versus Herz-Kreislauf- und Muskel-Skelett-Erkrankungen) vor allem auch Unterschiede zwischen den Altersgruppen der 45- bis 64-Jährigen, 65- bis 84-Jährigen und Älteren. So entstanden beispielsweise 2004 bei 45- bis 64-Jährigen die meisten Kosten bei Krankheiten des Verdauungssystems (19,8%), gefolgt von Krankheiten des Muskel-Skelett- und des Kreislaufsystems (14,1% bzw. 13,9%). Bei 65- bis 84-Jährigen waren die Ausgaben vor allem auf Herz-Kreislauf-Krankheiten (24%), Muskel-Skelett-Erkrankungen (11,6%), Verdauungssystemerkrankungen und Neubildungen (10,7% bzw. 10,5%) zurückzuführen. Auch bei den Hochaltrigen (ab 85-Jährigen) machten die Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein Viertel (25%) der Krankheitskosten dieser Altergruppe aus, gefolgt von 18,4% Kostenanteil für psychische und Verhaltensstörungen, vor allem Demenzerkrankungen (Statistisches Bundesamt 2006c).

Mit zunehmendem Alter entstehen Gesundheitsausgaben vor allem für die Behandlung von chronischen Erkrankungen, altersphysiologische Veränderungen, Krankheiten, die früher auftraten und ‚mitaltern' oder aber eine lange präklinische Latenzzeit haben.

Diese noch sehr grob zwischen Altersgruppen differenzierte Analyse der Ausgaben verweist bereits auf eine wenig homogene Gruppe der „Alten". Darum soll im Folgenden dem Zusammenhang zwischen Alter und Kostenanstieg weiter nachgegangen werden. Es werden dazu Studien aufgeführt, die Leistungsdaten altersspezifisch untersuchten und deren Ergeb-

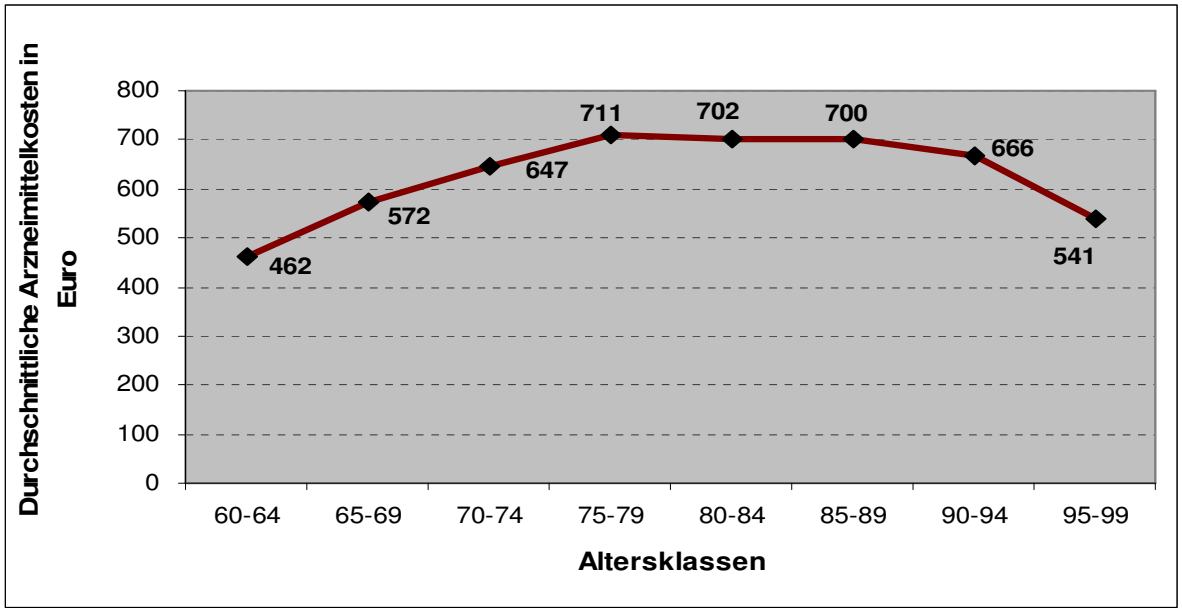
nisse einerseits deutliche Altersdifferenzen in den Ausgabenprofilen offenlegen, andererseits eine lineare Beziehung zwischen Alter und Kostenanstieg in Frage stellen.

So zeigt die Analyse der Leistungsdaten einer großen Betriebskrankenkasse, dass das Kostenspektrum der über 60-Jährigen eben nicht homogen ist. Sind die Pro-Kopf-Ausgaben für die 80- bis 84-Jährigen am höchsten im Bereich der stationären Krankenversorgung, so haben die 75- bis 79-Jährigen die höchsten Pro-Kopf-Ausgaben bei den Arzneimitteln (Kuhlmey et al. 2003). Den Prognosen einer linearen Zunahme der Ausgaben mit steigendem Alter widersprechen auch Studien aus den USA. Sie zeigen für den Bereich Krankhausbehandlung, dass ältere Kranke weniger Kosten erzeugen als jüngere Menschen und dass vor allem für die über 90-Jährigen deutlich weniger Kosten entstehen. Bei gleicher Krankheit kostet die Behandlung des hochaltrigen Amerikaners nur die Hälfte des 65- bis 69-Jährigen (Brockmann 2002). Dass dies offenbar keine Spezifik des amerikanischen Gesundheitssystems ist, zeigt eine Analyse der Krankenhausdaten von über 2,5 Mio. AOK-Versicherten aus dem Jahr 1997. 40% der Gesamtkosten für Krankenhausbehandlungen wurden für nur zehn Prozent aller Versicherten aufgewendet. Dabei waren die Behandlungen für sterbenskranke Personen im Erwerbsalter am teuersten. Ab dem 60. Lebensjahr nahmen die Ausgaben zur Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen ab. Die Studie zeigt, dass der überwiegende Teil der Gesundheitsausgaben für eine Altersgruppe auf die Personen entfällt, die im betreffenden Alter versterben (das letzte Lebensjahr ist das teuerste!). Dabei wird bei gleicher Diagnose für die jüngeren Altersgruppen deutlich mehr ausgegeben als für die älteren Altersgruppen (je älter desto weniger!). Für die Gruppe der über 80-Jährigen liegen die Krankenhauskosten um 50% unter denen im erwerbsfähigen Alter. Diese Studie zeigt, dass Alter als unabhängiger Faktor eine eher untergeordnete Rolle für den Ausgabenanstieg spielt. Gesundheitsausgaben korrelieren nicht primär mit dem Alter, sondern viel mehr mit der Nähe zum Tod, wobei der Kostenanstieg kurz vor dem Tod mit steigendem Alter geringer ausfällt (Brockmann 2002).

In den Debatten um wachsende Gesundheitsausgaben wird immer wieder auf die Kostenentwicklung im Bereich Arzneimittel rekurriert. Die wachsenden Ausgaben werden unter anderem mit einem steigenden Behandlungsbedarf alter Menschen assoziiert. Dabei wird von einem linearen Zusammenhang zwischen Kostenentwicklung und Alter ausgegangen. Auch hier können Studien aufgeführt werden, die auf eine sich anders gestaltende Empirie verweisen:

So belegt die Analyse der Leistungsdaten einer großen Betriebskrankenkasse zwar zunächst, dass die durchschnittlichen Arzneimittelausgaben für die älteren Versicherten über dem 60. Lebensjahr erwartungsgemäß die Durchschnittswerte aller GKV-Versicherten um fast die Hälfte (50%) übersteigen (Kuhlmey et al. 2003). Eine altersspezifische Betrachtung des Arzneimittelverbrauchs und der Arzneimittelkosten deckt jedoch Differenzen auf:

Abbildung 6: Arzneimittelkosten der über 60-jährigen BKK-Versicherten 2000



Quelle: Kuhlmey et al. 2003

Wie die Grafik (vgl. Abb. 6) zeigt, steigen die durchschnittlichen Kosten zunächst mit dem Alter an, fallen dann aber bei den Hochaltrigen ab. Die höchsten Durchschnittskosten wurden für die 75- bis 79-Jährigen ermittelt, deren durchschnittlicher Verbrauch jedoch nur Rang vier im Altersgruppenvergleich ausmacht. Die 85- bis 89-Jährigen hatten hingegen zwar den höchsten Arzneimittelverbrauch, jedoch lagen ihre durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben an dritter Stelle. An vierter Stelle der durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben folgte die Gruppe der 90- bis 94-Jährigen, obwohl deren durchschnittlicher Arzneiverbrauch relativ hoch war (zweiter Rang im Altersgruppenvergleich). Den Befunden zufolge erhalten sehr alte Menschen zwar die meisten Verordnungen, aber offensichtlich nicht die teuersten Medikamente (Kuhlmey et al. 2003). Auch Coca et al. (2008) zeigen anhand einer altersgruppendifferenzierten Berechung des Arzneiverbrauchs der GKV-Versicherten, dass der Verbrauch zwar mit zunehmendem Alter steigt, aber zwischen der Gruppe der 75-bis 79-Jährigen und der 80- bis 84-Jährigen eher stagniert und ab dem 85. Lebensjahr sinkt. Bei den 90-Jährigen und Älteren liegt der Arzneiverbrauch schon deutlich unter dem Niveau der 70- bis 74-Jährigen. Diese Ergebnisse widerlegen das Argument eines mit dem Alter einhergehenden kontinuierlichen Anstiegs des Arzneimittelverbrauchs bzw. der Arzneimittelkosten.

3.3 Ausgaben und Gesundheitsentwicklung

Es ist evident, dass für ältere Menschen im Durchschnitt höhere Kosten anfallen als für jüngere. Die mit dem demografischen Wandel prognostizierte Alterung der Bevölkerung müsste somit zu einem explosionsartigen Anstieg der Gesundheitsausgaben führen.

Prognosen eines starken Anstiegs der Gesundheitsausgaben im Zuge des demografischen Wandels unterstellen jedoch dasselbe altersspezifische Ausgabenprofil des Zeitpunktes der Prognosestellung (Querschnittsanalysen werden auf eine Längsschnittbetrachtung übertragen). Dementsprechend würden sich die „Alten“ von 2050 in demselben Gesundheitszustand

wie die heutigen „Alten“ befinden. Es ist jedoch eher davon auszugehen, dass sich mit steigender Lebenserwartung der altersspezifische Gesundheitszustand verändert (Bosbach/Bingler 2008).

Dazu ein Beispiel: Mit dem gehäuften Auftreten von Krankheiten im Alter steigt das Risiko, pflegebedürftig zu werden. Dementsprechend wird im Zuge der steigenden Lebenserwartung auch mit einem wachsenden Pflegebedarf und damit einhergehenden wachsenden Kostendruck gerechnet.

Das Projekt der Europäischen Union FELICIE (Future Elderly Living Conditions in Europe) hat unterschiedliche Pflegeszenarien für 2030 berechnet. Dabei wird deutlich, dass generell mit einem Anstieg der Zahl der Pflegebedürftigen zu rechnen ist. Allerdings kann der prognostizierte Pflegebedarf in Deutschland unterschiedlich ausfallen: Steigen die Jahre der Pflegebedürftigkeit proportional zu den hinzugewonnenen Lebensjahren, also kein Gewinn gesunder Lebensjahre („Constant Disability Scenario“), dann würde die Zahl der pflegebedürftigen Männer und Frauen im Alter ab 75 Jahren stark ansteigen (bei den Männern um 127%, bei den Frauen um 39%). Sind die gewonnenen Lebensjahre allerdings vor allem gesunde Lebensjahre („Healthy Life Gain Scenario“), dann wäre der Anstieg der Zahl der Pflegebedürftigen deutlichen niedriger (Männer 79%, Frauen 20%) (Doblhammer/Westphal/Ziegler 2006)

Berechnungen des Max-Planck-Instituts für demografische Forschung bekräftigen das „Gesunde-Lebensjahre-Szenario“ und damit die Kompressionsthese. Die auf dem Sozioökonomischen Panel (SOEP) beruhende Analyse zeigt, dass das Risiko der Pflegebedürftigkeit zwischen 1991 und 2003 aufgrund eines verbesserten Gesundheitszustandes gesunken ist. Den Ergebnissen zufolge geht die steigende Lebenserwartung generell mit einer besseren Gesundheit einher. Der Anteil pflegebedürftiger Menschen ist in dieser Periode nicht proportional mit der Zunahme des Anteils alter Menschen in der Bevölkerung angestiegen. Zwischen 1991 und 2003 sank das Risiko, pflegebedürftig zu werden (Ziegler/ Doblhammer 2005). Zukünftig antizipieren die Forscher ein weiteres Sinken der Pflegebedürftigkeit vor allem aufgrund von besserer Gesundheit. Diese und weitere empirische Befunde wie zum Beispiel aus der zweiten Welle des Alterssurveys bekräftigen die Kompressionsthese, der zufolge der Zugewinn an Lebensjahren mit einem Mehr an gesunden Jahren und einer Kompression von Krankheit und Behinderung in die letzten Lebensjahren verbunden ist (Tesch-Römer et al.2006).

Die Ausführungen zeigen, dass das Szenario einer „Kostenexplosion“ des deutschen Gesundheitssystems im Zuge des demografischen Wandels zu relativieren ist. Es ist eine (alters-)differenziertere Diskussion um Rationierung von Gesundheitsleistungen angebracht sowie ein Abwägen zwischen Gewinn durch Rationierung und Verlust aufgrund der Folgen (wie zum Beispiel steigende Pflegekosten, Verringerung der Lebensqualität). Die Debatten um Altersrationierung vergessen allzu oft, die Folgekosten von Nicht- bzw. Unterversorgung einzubeziehen.

3.4 Zusammenfassung: Die Kostenentwicklung im Überblick

- Alter spielt als unabhängiger Faktor eine eher differenzierte Rolle für die Erklärung eines Ausgabenanstiegs bei den Krankheitskosten. Alte Menschen erhalten bei gleicher Diagnose deutlich weniger kostenintensive Therapien, was einerseits eine praktizierte Altersrationierung, andererseits aber auch medizinisch begründet sein kann.
- Generell ist auf einen linearen Zusammenhang zwischen Alter und Kostenanstieg für Gesundheitsleistungen nicht ohne weiteres zu schließen. Die über 65-Jährigen stellen keine homogene Gruppe dar und erfordern einen differenzierten Blick auf das Krankheitsspektrum, die Versorgungsbedarfe und die Inanspruchnahme von Leistungen.
- Kostenintensive Gesundheitsprobleme im Alter sind teilweise Folgen einer Manifestierung früher (latenter) Krankheiten oder gesundheitlicher Risikofaktoren.
- Prävention, im Sinne einer effizienten (medikamentöse) Therapie, innovative Behandlungen von gesundheitlichen Risikofaktoren könnten Elemente der Vermeidung eines ständigen Kostenanstiegs sein.
- Die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben für Gesundheitsleistungen werden steigen, weil immer mehr Menschen immer länger leben. Allerdings wird sich die Entwicklung nicht explosionsartig vollziehen, da mit höherer Wahrscheinlichkeit die gewonnenen Lebensjahre mit einem Mehr an gesunden Lebensjahren einhergehen werden. Kostentreiber wären entsprechend der Prognosen zusätzlich gewonnene Lebensjahre im Zustand schwerer Krankheit und Gebrechlichkeit.

II Krankheiten des höheren Lebensalters und ihre medikamentöse Behandlung – Die Therapie

1. Die Rolle der Arzneimitteltherapie beim Wandel der Todesursachen

Noch vor ca. 100 Jahren waren, wie das Beispiel der USA zeigt, die wichtigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern Infektionserkrankungen und Erkrankungen des Verdauungstraktes (Tab. 12). Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren von untergeordneter Bedeutung. 100 Jahre später (Tab. 13) haben sich die Häufigkeiten der Todesursachen extrem verändert: Ganz oben stehen jetzt Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Hirngefäßerkrankungen, gefolgt von verschiedenen Krebsarten.

Tabelle 12: Die häufigsten Todesraten in den USA um 1900, Quelle: Smith (1993)

	Ursache	Todesfälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr	Prozent der Todesfälle
1	Erkrankungen der Atemwege (ohne Grippe und Lungentuberkulose)	256	14,6
2	Magen-Darm-Erkrankungen	224	12,8
3	Erkrankungen des ZNS Nervensystems	204	11,6
4	Lungentuberkulose	182	10,4
5	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	147	8,4
6	Nieren- und Harnwegserkrankungen	106	6,0
7	Unfälle	79	4,5
8	Tumorerkrankungen	64	3,6
9	Diphtherie	43	2,5
10	Typhus und Paratyphus	36	2,1
11	Grippe	23	1,3
12	Andere Formen der Tuberkulose	20	1,1
13	Andere Infektionserkrankungen	19	1,1
14	Masern	12	0,7
15	Todesfälle insgesamt	284	16,1
		1755	100

Tabelle 13: Todesursachen in den entwickelten Ländern, Quelle: Mathers et al. (2003),

Ursache	Prozent der Gesamtmortalität (Gesamtsterblichkeit) in 2002
Koronare Herzerkrankung	22,8%
Cerebrovasculäre Erkrankungen (Hirngefäßerkrankungen)	13,3%
Tumore der Atemwege	4,5%
Infektionen der Atemwege	3,3%
COPD	3,2%
Darmkrebs	2,6%
Diabetes mellitus	1,8%
Selbst verschuldete Verletzungen	1,8%
Bluthochdruck	1,7%
Magenkrebs	1,7%

Die Ursachen für diese Umwälzungen sind soziale und arbeitsweltliche Entwicklungen, das Erreichen einer höheren Bildung, die Verbesserung der Ernährungssituation und der allgemeinen Hygiene sowie der medizinische Fortschritt.

Zur Verbesserung der medizinischen Versorgung haben nicht nur neue Arzneimittel und Impfstoffe beigetragen, sondern auch viele andere Fortschritte, die die moderne Medizin in den letzten 100 Jahren vollzogen hat, darunter auch die der Chirurgie.

Aber gerade der spektakuläre Rückgang von Todesfällen und Erkrankungen durch Infektionen ist wesentlich davon getragen, dass ab Ende des 19. Jahrhunderts mehrere Impfstoffe und ab etwa seit Beginn des zweiten Weltkrieges, ausgehend von den Sulfonamiden, fortgesetzt über die Penicilline, Streptomycin und andere Antibiotika, zum ersten Mal wirksame Medikamente gegen eine Vielzahl von Infektionserkrankungen verfügbar waren.

Die medizinische Epidemiologie spricht hier von der zweiten epidemiologischen Transition, d.h. dem Rückgang von Infektionserkrankungen durch eine adäquate medikamentöse und hygienische Versorgung (Eckmanns, 2006). Die erste Transition (eine Zunahme von Infektionskrankheiten) fand wesentlich früher statt, als die Menschen nach einem Dasein als Jäger und Sammler vermehrt sesshaft wurden, Landwirtschaft betrieben und auf immer engerem Raum zusammenlebten.

Viele Entwicklungsländer stehen heute an der Schwelle zur dritten epidemiologischen Transition: Dem Wiedererstarken von Infektionserkrankungen, bedingt durch Antibiotika-resistente Erreger, oft ausgelöst durch zu breiten und unsachgemäßen Gebrauch der Antibiotika. Zudem tragen moderne Verkehrsmittel zu einer schnellen, weltweiten Verbreitung von Erregern bei. Auch das sehr dichte Zusammenleben von Mensch und Tier in Entwicklungsländern spielt weiterhin eine Rolle, wie das Beispiel der Vogelgrippe zeigt.

Die Bedeutung dieser dritten epidemiologischen Transition, wie sie sich für die Industrienationen auch langsam abzeichnet (z.B. Wiederauftreten von Tuberkulose, Antibiotika-resistente Bakterien), wird noch dadurch verstärkt, dass viele unterentwickelte Länder bzw. Schwellenländer den Prozess des Überganges von der ersten in die zweite epidemiologische Transition nur begrenzt vollzogen haben und jetzt mit der dritten Transition konfrontiert werden, die die Gesundheitssituation in diesen Ländern zusätzlich verschlechtert (Smallman-Raynor and Phillips, 1999). Neue Medikamente zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten wie HIV, Malaria und Tuberkulose sind mit Sicherheit eine der großen Herausforderungen für die Arzneimittelentwicklung in den nächsten Jahrzehnten. Da diese Erkrankungen allerdings nicht spezifisch mit dem höheren Lebensalter assoziiert sind, würde eine weitere Erörterung den Rahmen der vorliegenden Arbeit übersteigen.

2. Die Versorgung alter Patienten mit Arzneimitteln

Über 50% aller in Deutschland im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung ärztlich verordneten Medikamente entfallen auf Personen über 60 Jahre. So konnte vor 10 Jahren bereits die Berliner Altersstudie zeigen, dass nahezu alle 70-Jährigen und Älteren (96%) mindestens ein Medikament einnehmen, wobei in knapp jedem vierten Fall eine Multimedikation, d.h. die gleichzeitige Verordnung von fünf und mehr Arzneimitteln, nachgewiesen wurde (Mayer and Baltes, 1996).

Dies wird von einer in Hamburg durchgeführten Studie an 800 selbständig lebenden über 60-Jährigen bestätigt: Dort wurden durchschnittlich drei ärztlich verordnete und ein rezeptfreies Medikament von den Befragten genannt. Die höchste Anzahl betrug 16 verordnete Medikamente bzw. 14 rezeptfreie Präparate - die Dunkelziffer ist wahrscheinlich höher, da 30% keine Angaben machten. Nur 11% (86 Probanden) hatten keine Medikamente ärztlich verordnet bekommen (Anders et al., 2005).

Ein häufiger Arzneimittelgebrauch zeigte sich auch in der Leistungsinanspruchnahme älterer BKK-Versicherter: Beinahe alle (92%) dieser über 60-jährigen Frauen und Männer haben innerhalb eines Jahres Arzneimittelverordnungen erhalten – insgesamt 1,4 Mio. Verordnungen. Im Durchschnitt handelte es sich dabei um 19 Medikamentenverordnungen pro Kopf, wobei 45% aller Verordnungen allein auf 15% der älteren Frauen und Männer entfielen (vgl. Abb.7) (Kuhlmey et al. 2003).

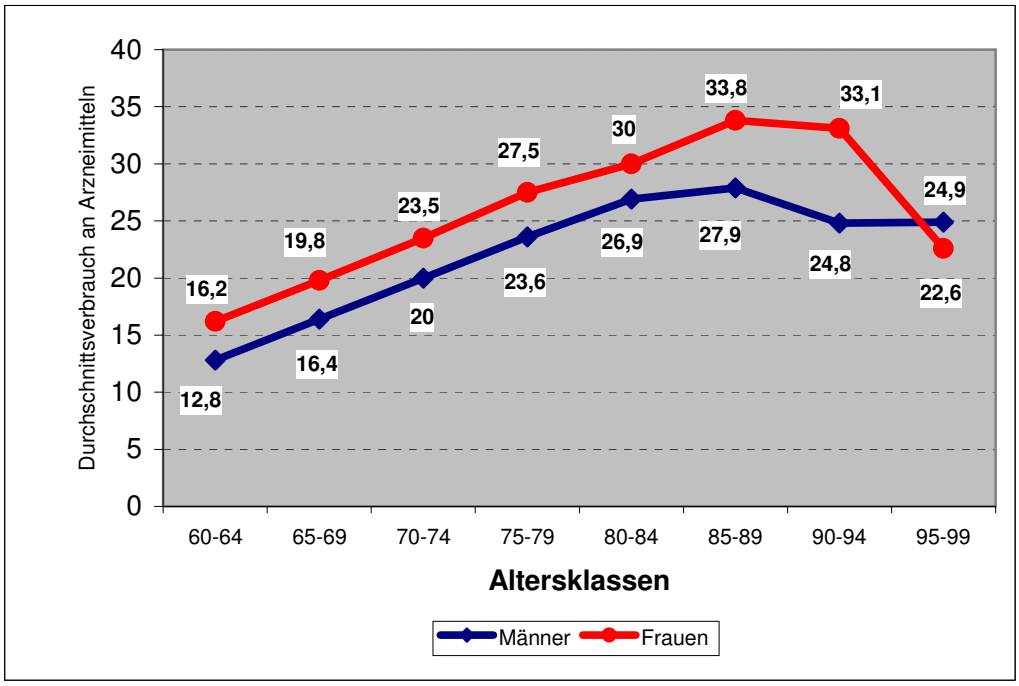


Abb. 7: Arzneimittelverbrauch über 60-jähriger BKK-Versicherter im Jahr 2000 nach Alter und Geschlecht (N= 73.454) Quelle: (Kuhlmey et al., 2003).

In knapp einem Drittel der Verordnungen handelte es sich um Präparate mit Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System (Kuhlmey et al., 2003). Dies entspricht der allgemeinen Verordnungspraxis gegenüber älteren GKV-Versicherten (70-74 Jahre), wonach unter anderem Betarezeptorenblocker und Calciumantagonisten eine Vorrangstellung einnehmen (Nink et al. 2001). Es folgen Mittel gegen gesundheitliche Störungen im Stoffwechselbereich (14%) sowie Medikamente zur Behandlung neurologischer Leiden (13%). Darüber hinaus sind beim alten Menschen Schmerzmittel, Medikamente gegen Diabetes oder Broncholytika (Medikamente, die Verkrampfungen der Bronchienmuskulatur lösen sollen) von Bedeutung (Kuhlmey et al., 2003).

In einer Leipziger Studie zur Inanspruchnahme von Medikamenten bei über 60-jährigen gab jede zweite Person an, Medikamente gegen zu hohen Blutdruck zu verwenden. Arzneimittel

zur Behandlung verschiedener Formen von Herzkrankheiten wurden am zweithäufigsten genannt, gefolgt von Mitteln gegen schmerzhafte Gelenkbeschwerden. An vierter Stelle standen Mittel zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte. Fast ein Drittel der befragten Frauen nahm Präparate zur Hormonsubstitution. Jeweils knapp 10% gaben an, mindestens dreimal wöchentlich Schlafmittel oder Antidepressiva zu nehmen (Hessel et al., 2000).

Der Arzneimittelgebrauch wird in der Gruppe der älteren und alten Patienten vor allem durch die Anzahl gleichzeitig bestehender Erkrankungen bestimmt. Multimorbidität (lat. Mehrfacherkrankung; das gleichzeitige Bestehen mehrerer Krankheiten bei einem Patienten) ist die bedeutendste Variable für die Inanspruchnahme von Ärzten und für den Medikamentenkonsum. Darüber hinaus spielt das Geschlecht eine Rolle.

Ältere Frauen erhalten durchschnittlich deutlich mehr Verordnungen als Männer. Dem Arzneiverordnungs-Report 2001 ist zu entnehmen, dass Frauen gegenüber Männern insgesamt bis zu 40% mehr Medikamente verbrauchen. Der Medikamentenkonsum alter Menschen erhöht sich auch bei geringer sozialer Unterstützung und immer dann, wenn die Anfälligkeit gegenüber Krankheiten subjektiv hoch bewertet wird. Ein erhöhter Medikamentenkonsum im Alter ist damit auch durch psychische Belastungen bedingt und mit kulturellen Faktoren assoziiert: Rund doppelt so viele deutsche wie ausländische Versicherte gehören zu Arzneimittelvielnutzern (Kuhlmey et al., 2003).

Zu den Herausforderungen der Arzneimittelversorgung im Alter gehört an erster Stelle die Multimorbidität. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Boyd und Kollegen (2005) zeigte sich, dass bei einer leitliniengerechten Therapie mehrfach erkrankte alte Patienten ihre Tagesabläufe nur noch mit medizinischer Therapie gestalten müssten: Bei einer hypothetischen Patientin (79 Jahre, Bluthochdruck, Arthrose, Osteoporose, Diabetes Mellitus und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) würde eine leitliniengerechte Therapie zu zwölf Medikamentenverschreibungen mit entsprechend komplexen Einnahmemodalitäten (19 Dosen pro Tag, 5 Einnahmezeiten), 14 nicht-medikamentösen Aktivitäten, Schulungs- und Rehabilitationsmaßnahmen und regelmäßigen Kontrollen führen. Zum Teil schließen sich dabei Behandlungsempfehlungen gegenseitig aus. Zudem wären unterschiedlichste Wechselwirkungen zwischen den Therapien höchst wahrscheinlich.

Herausforderungen stellen aber auch Versorgungsdefizite dar: Zum Beispiel zeigt sich, belegt durch Studien, eine Diskrepanz zwischen der Häufigkeit beklagter Schmerzen und dem von den Probanden angegebenen Medikamentengebrauch. Die größte Diskrepanz zeigte sich bei der medikamentösen Behandlung von schmerzhaften Gelenkbeschwerden. Diese stellten mit 60% der Nennungen die häufigsten chronischen Beeinträchtigungen in der Stichprobe dar, aber nur 29% der Betroffenen (125 von 435) berichteten über eine entsprechende Medikation (Anders et al., 2005).

Eine weitere Herausforderung ist die Selbstmedikation. Medikamente werden im Alter häufig ohne Anordnung eingenommen. So zeigten Anders et al., 2005, dass nur 36% der Anregungs- und Stärkungsmittel sowie der Vitaminpräparate, 42% der eingenommenen Abführmittel, 53% der homöopathischen Mittel und 66% der Schmerzmittel ärztlich verordnet sind. Herz-Kreislauf-Mittel sind dagegen zu 98%, Mittel zur Senkung des Blutdrucks zu 100%, Hormonpräparate zu 94% und Psychopharmaka zu 89% ärztlich verordnet.

Die bei der ärztlichen Verschreibung häufig nicht bekannte Verwendung von rezeptfreien Arzneimitteln kann zu Multimedikation mit negativen Folgen für den Patienten führen. So stellt die medikamentöse Therapie alter Menschen mit Blick auf die Patientensicherheit eine besondere Herausforderung dar, denn hier kommt es häufig zur gleichzeitigen Einnahme zahlreicher verschiedener Medikamente, an deren Verordnung zumeist mehrere Ärzte und an deren Ausgabe nicht selten mehrere Apotheker beteiligt sind. Studien zufolge können bis zu 23% der Krankenhausaufenthalte alter Menschen durch Arzneimittelnebenwirkungen erklärt werden (Mühlberg et al., 1999).

3. Die medikamentöse Therapie ausgewählter, mit dem Alter assoziierter Erkrankungen - Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektive

Wie ausgeführt, unterscheidet sich das Spektrum der Erkrankungen in Deutschland und vielen anderen westlichen Ländern erheblich von der Gesamtsituation in der Welt. Erkrankungen, deren Bedeutung in den Entwicklungsländern heute noch hinter der von Infektionskrankheiten rangiert - wie der gesamte Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen - spielen in der westlichen Welt eine dominierende Rolle. Darüber hinaus sind die Ansprüche, die heute an Arzneimittel gegen chronische Erkrankungen gestellt werden, gestiegen. Hier stehen nicht allein die Heilung der Erkrankung, sondern auch die Verbesserung der Lebensqualität und der Einfluss der Medikamente auf Funktionsbeeinträchtigungen im Vordergrund.

An drei typischen Alterserkrankungen sollen die unterschiedlichen medizinischen, ökonomischen aber auch lebensqualitätsbezogenen Ansprüche an moderne Arzneimittel diskutiert werden. Dabei soll auch ihre die aktuelle und zukünftige Bedeutung für eine alternde Gesellschaft, der Stand der Therapie und die Herausforderungen, die die jeweilige Erkrankung an die pharmazeutische Industrie stellt, thematisiert werden.

Folgende Krankheitsbilder sollen im Detail untersucht werden:

- Der Bluthochdruck, der zwar in jedem Alter auftreten kann, mit zunehmendem Alter aber deutlich häufiger wird (Krankheitshäufigkeit bei 65-Jährigen > 50%) und aufgrund der assoziierten Folgeerkrankungen für viele Todesfälle verantwortlich ist,
- die Arthrose, eine fortschreitende Schädigung der Gelenke (insbesondere in Knie und Hüfte), die als typische Alterserkrankung zwar nicht lebensbedrohend ist, durch hohe Therapiekosten, häufige Arztkontakte, Krankschreibungen und Frühinvalidität jedoch hohe Kosten verursacht und ein Hauptgrund für die eingeschränkte Lebensqualität vieler älterer Patienten darstellt,
- die Alzheimer-Demenz, eine im höheren Lebensalter fortschreitende Zerstörung von Nervenzellen im Gehirn, die über Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen langsam zum Erlöschen der Persönlichkeit und letztlich zum Tod durch Sekundärkomplikationen führt.

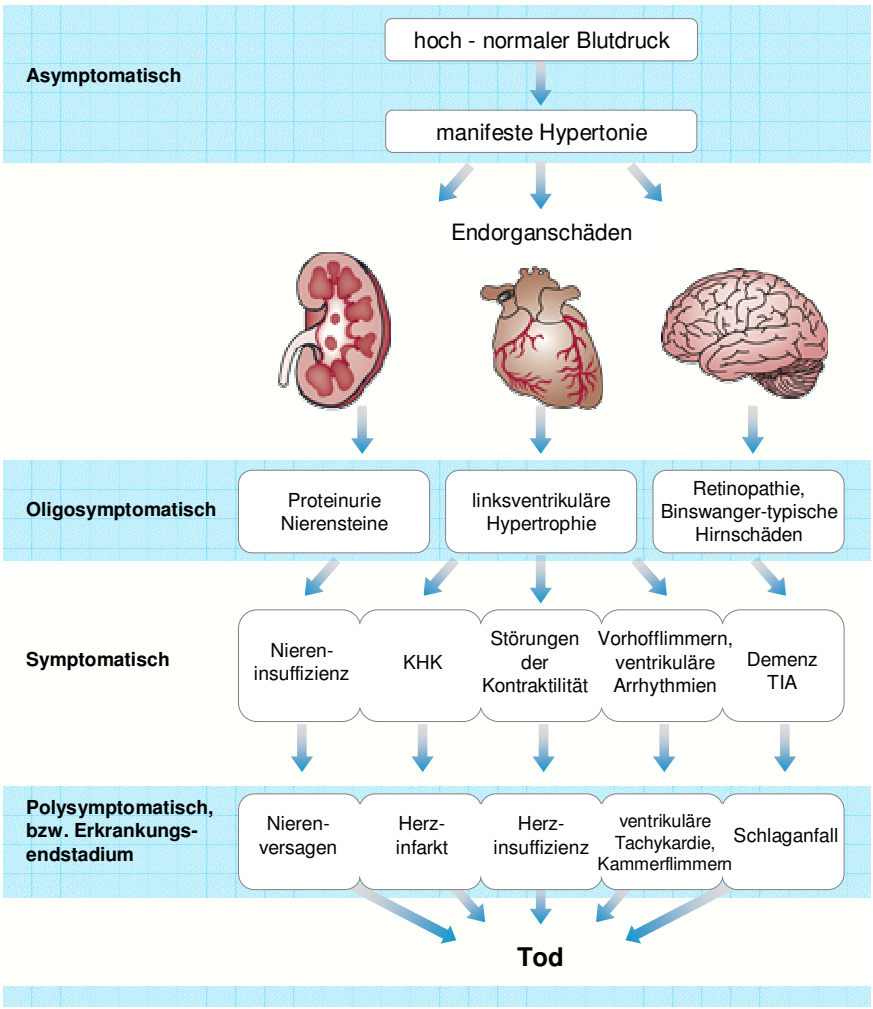


Abb: 8
Der Weg von hoch- bzw. noch normalen Blutdruckwerten bis zum Endstadium mit schweren Organschäden (nach Messerli et al., 2007)

3.1 Bluthochdruck - die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung

Während im Rahmen der zweiten epidemiologischen Transition Infektionserkrankungen als Todesursache durch Verbesserung der Hygiene, vor allem aber durch die in großer Breite zur Verfügung stehenden Antibiotika und Impfstoffe deutlich zurückgedrängt werden konnten, haben Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Todesursache zugenommen. Hier stellt vor allem der arterielle Bluthochdruck mit seinem gravierenden Folgeerkrankungen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (einschließlich des Herzinfarktes) und Niereninsuffizienz das größte Problem dar (Abb. 8).

Mäßiger Bluthochdruck alleine ist für den Patienten meist nicht mit Beschwerden verbunden, was einen der Gründe für die schlechte Therapietreue vieler Patienten darstellt. Selbst mäßig erhöhter Blutdruck kann aber als chronische und nicht-reversible Grunderkrankung die Basis für gravierende Erkrankungen mit Todesfolge sein. Pro Jahr sterben in Deutschland mehr als 400.000 Menschen an Bluthochdruck bzw. seinen Folgeerkrankungen,

sie verursachen etwa 43% aller Todesfälle bei Männern und etwas über 50% der Todesfälle bei Frauen (Leitlinien, 2007).

Obwohl Bluthochdruck relativ leicht und nicht invasiv diagnostiziert werden kann, gibt es in allen westlichen Ländern immer noch eine erhebliche Dunkelziffer von Betroffenen, bei denen der Bluthochdruck nicht erkannt ist. Bei vielen Betroffenen mit erkanntem Bluthochdruck ist die therapeutische Situation unbefriedigend, häufig durch schlechte Therapietreue oder schlechte Einsicht der Patienten gekennzeichnet (Hasford et al., 2007; Hoer et al., 2007; van Wijk et al., 2008). Eine Verbesserung der allgemeinen therapeutischen Situation des Bluthochdrucks gilt als eine der größten Herausforderungen für das Gesundheitssystem (AWMF online, 2003).

Die Einteilung von Blutdruckwerten in optimal, normal und letztlich hyperton mit unterschiedlichen Schweregraden geht auf große epidemiologische Untersuchungen zurück und wird weltweit nach den Kriterien der WHO definiert (Tab. 14).

Tabelle 14: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mm Hg (wenn systolischer und diastolischer Blutdruck bei einem Patienten in unterschiedliche Klassen fallen, sollte die höhere Klasse Anwendung finden) (nach AWMF online, 2003)

Klassifikation	Systolisch (maximaler Wert, ist unter anderem abhängig von der Herzauswurfleistung)	Diastolisch (minimaler Wert, in der Herzfüllungsphase und deshalb unter anderem auch abhängig von der Elastizität und dem Füllungszustand der großen Gefäße)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
'noch'-normal	130 – 139	85 – 89
leichter Bluthochdruck (Schweregrad 1)	140 – 159	90 – 99
mittelschwere (Schweregrad 2)	160 – 179	100 – 109
Schwerer Bluthochdruck (Schweregrad 3)	> 180	> 110
Isolierter systolischer Bluthochdruck	> 140	< 90

Basierend auf diesen Werten ergibt sich eine Schiefverteilung der Blutdruckwerte in der Bevölkerung wie sie in Abb. 9 dargestellt ist.

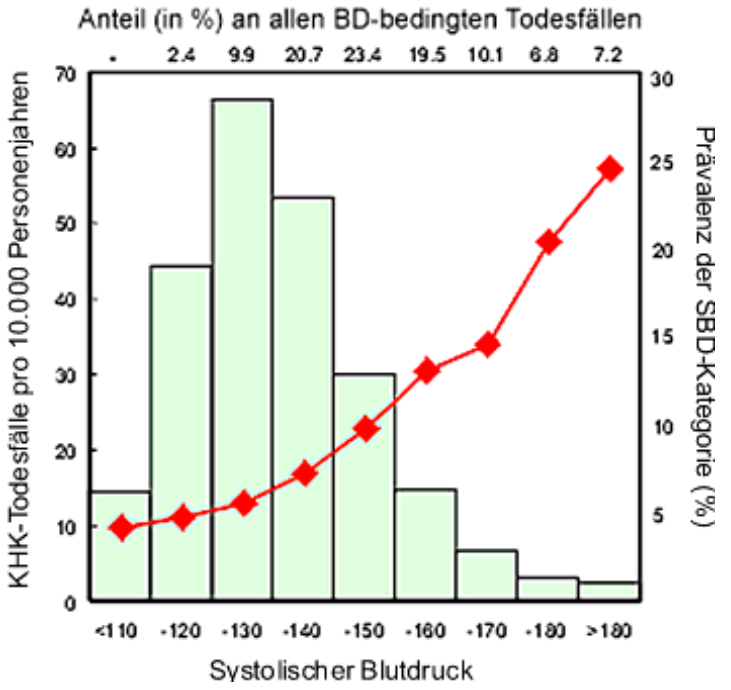


Abb. 9
Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und Sterberate bei Herz-Kreislauf-Krankheiten. Die Linie gibt die Sterberate pro 10.000 Personenjahre an (linke Ordinate), die Säulen die Häufigkeit der jeweiligen Blutdruck-Kategorie in % (rechte Ordinate). Die Werte am oberen Rand bezeichnen den Prozentsatz aller blutdruckbedingten Todesfälle in den einzelnen Kategorien. (nach: Stamler et al., Arch Intern Med 1993: 153:598-615)

Auffallend ist, dass nur sehr wenige Betroffene sehr hohe Blutdruckwerte (größer 160 mm HG) haben, während häufiger Patienten nur eine mittelgradige Blutdruckerhöhung (140 bis 160 mm HG) aufweisen. Wenn auch die betroffenen Patienten mit sehr hohen Blutdruckwerten das höchste Todesfallrisiko pro 10.000 Personenjahren haben, gehen die meisten Herz-Kreislauf-bedingten Todesfälle auf die große Zahl von Patienten mit mittleren Blutdruckerhöhungen zurück. Eine effektive Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen - oder auch eine Verschiebung des Eintretens entsprechender Todesfälle zu höheren Lebensjahren - ist daher weniger durch eine noch optimalere Behandlung der Patienten mit sehr hohen Bluthochdruckwerten zu erreichen, als durch eine Optimierung in der Gruppe der Patienten mit leichten bzw. mittelstark erhöhten Blutdruckwerten (AWMF online, 2003).

Die Diagnose „Bluthochdruck“ kann relativ leicht gestellt werden und medikamentöse Therapieformen stehen in großer Breite und preiswert zur Verfügung. Trotzdem bleibt in Deutschland (wie überhaupt in den Industrienationen) die Versorgung von Patienten mit Bluthochdruck weit hinter den Möglichkeiten und Erwartungen zurück - dies belegen größere Untersuchungen in Deutschland, aber auch in den USA (Tunstall-Pedoe et al., 1999).

Deutschland-bezogene Zahlen des MONIKA-Projektes sind in Abb. 10 dargestellt und zeigen, dass sich im Vergleich der Jahre 1984/1985 bis 1994/1995 wenig positiv entwickelt

hat (Abb. 10): Bei immer noch etwas mehr als 50% der mit Bluthochdruck diagnostizierten Betroffenen ist dieser nicht therapiert worden (Gasse et al., 2001).

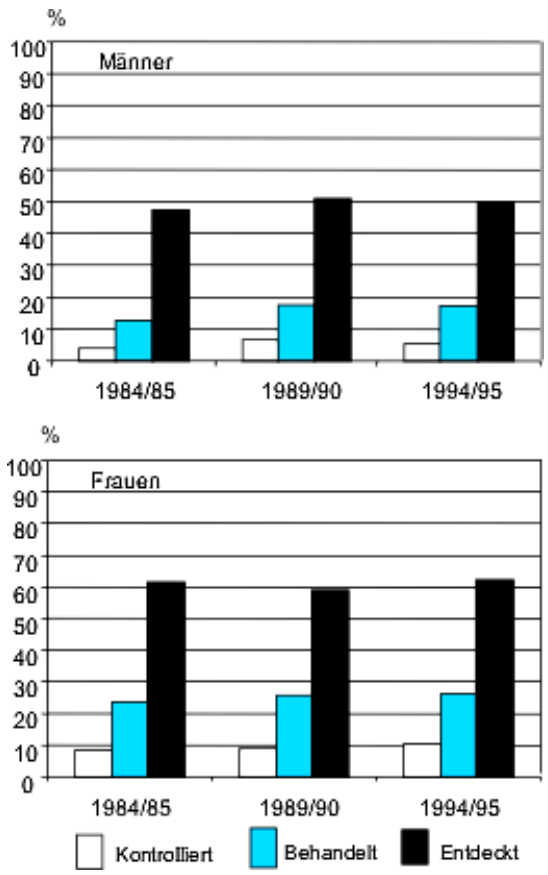


Abb. 10
Entdeckungs-, Behandlungs- und Kontrollgrad des Bluthochdrucks. Die Daten stammen aus Augsburg im Rahmen des MONICA Projektes (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) (Gasse et al., 2001)

Allein durch eine Optimierung der Erfassung von Bluthochdruckpatienten und deren heute relativ einfacher Therapierung könnten in ganz erheblichem Maße die Bluthochdruck-abhängigen Sekundärerkrankungen reduziert werden (AWMF online 2003).

In der Bewertung des mit dem Bluthochdruck verbundenen Risikos hat man über lange Zeit den diastolischen Blutdruck (gegenüber dem systolischen) als entscheidenden Wert angesehen. Diese Meinung wurde in den letzten Jahren - nach großen Studien und Metaanalysen von Studien - dahingehend revidiert, dass beide, der diastolische und der systolische Blutdruck, eine kontinuierliche und voneinander unabhängige Beziehung zu einer Erhöhung des Risikos für Schlaganfall und Herz-Kreislauf-Erkrankung aufweisen. Der Zusammenhang zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck und dem damit verbundenen Erkrankungs-Risiko verschiebt sich allerdings bei älteren Patienten, da in dieser Gruppe häufig der systolische Blutdruck weiter ansteigt, der diastolische sich aber nach dem 60. Lebensjahr eher reduziert. Generell nimmt die Krankheitshäufigkeit eines Bluthochdrucks mit zunehmendem Lebensalter konstant zu und beträgt bei über 60-Jährigen

ca. 50%. Über 90% der über 70-Jährigen haben dabei einen systolische Bluthochdruck (Abb. 11).

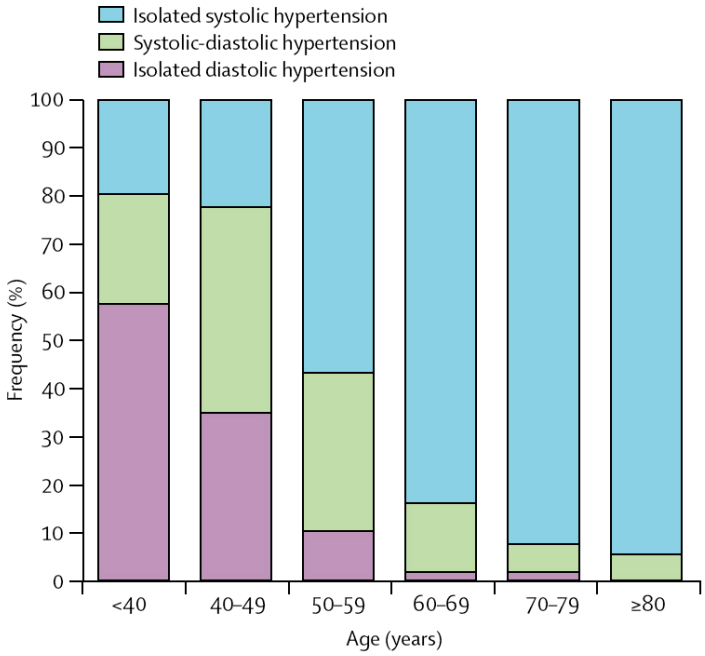


Abb. 11
Verschiebung der Hypertonie-Typen mit zunehmendem Alter. Während bei unter 40-Jährigen isolierte diastolische Hypertonie über 50 % ausmacht, findet man bei den über 70-Jährigen fast nur noch systolische Hypertonie (nach Williams et al., 2008)

Bluthochdruck gilt als wesentlicher Risikofaktor für herzkreislaufbedingte Erkrankungen und Sterblichkeit im Alter, der mit weiterem Zunehmen der mittleren Lebenserwartung und der kumulativen Bedeutung leicht erhöhter Blutdruckwerte über viele Lebensjahre noch an Bedeutung gewinnen wird. Eine adäquate Therapie auch für den älteren Patienten ist daher eine wesentliche Herausforderung, auch deshalb, weil der präventive Effekt einer konsequenten Blutdrucktherapie inzwischen auch für ältere Patienten gut belegt ist (Blood Pressure Lowering Treatment, Trialist's Collaboration, 2008; Leonetti and Zanchetti, 2002).

3.1.1. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten

Zur Behandlung des Bluthochdrucks gibt es eine Reihe von Arzneimitteln, die alle sehr gut wissenschaftlich untersucht und von belegtem therapeutischem Wert sind. Zur Primär- bzw. Ersttherapie stehen vier Substanzklassen zur Verfügung (Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer bzw. ATII-Antagonisten). Ihre individuelle Wahl und auch die Frage einer Monotherapie bzw. einer frühen Kombinationstherapie orientierten sich an den Nebenwirkungen, der Situation des Patienten und den damit verbundenen zusätzlichen Erkrankungen sowie an möglichen Wechselwirkungen mit anderen vom Patienten einzunehmenden Arzneimitteln. Unter Berücksichtigung der sehr weit verbreiteten und auch generell akzeptierten Richtlinien (Abb. 12) wäre es heute im Prinzip möglich, bei einer Mehrzahl der Patienten mit leichten bis mittleren Bluthochdruck - zusammen mit einer adäquaten

Änderung der Lebensführung und Ernährung - eine Senkung des Blutdruckes in einen normalen Bereich zu erreichen (Chobanian, 2001).

Einschränkend muss festgehalten werden, dass die Verschaltung von Bluthochdruck, anderen Risikofaktoren und letztlich den mortalitätsrelevanten Folgeerkrankungen dazu führt, dass selbst eine optimal eingestellte Bluthochdrucktherapie nur einen begrenzten Schutz vor Folgeerkrankungen bietet. Dies bedeutet, dass neue therapeutische Möglichkeiten, die bei adäquater Blutdrucksenkung die Sekundärkomplikationen besser in den Griff bekommen, mit Sicherheit die Herausforderung für die nächsten Jahrzehnte darstellen (siehe unten).

Auf der anderen Seite dürfen die aktuellen Möglichkeiten in keiner Weise unterschätzt werden: Wie Tab. 15 zeigt, lässt sich aus Metaanalysen einer Bluthochdrucktherapie im Vergleich zu einer Placebo-Therapie sehr deutlich ablesen, dass besonders für Schlaganfall und Herzinfarkt substantieller Schutz durch eine adäquate Bluthochdrucktherapie geboten wird, während die Sterblichkeit aufgrund anderer als Herz-Kreislauf-Krankheiten eher nicht beeinflusst wurde.

Im Rahmen des INDIANA-Projektes durchgeführte Analysen konnten darüber hinaus zeigen, dass durch eine adäquate Bluthochdrucktherapie bei Männern eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit (-12%), der tödlichen Schlaganfälle (- 43%), der Todesfälle durch koronare Herzkrankheiten (-17%) und der Gesamtzahl der Herz-Kreislauf-Ereignisse (-22%), sowie der Schlaganfälle allgemein (-34%) und der koronaren Ereignisse (-18%) erreicht wurde.

Bei Frauen, und dies scheint ein relativ konsistenter Befund zu sein, ist der therapeutische Effekt einer adäquaten antihypertensiven Behandlung mit -29% für tödliche Schlaganfälle geringer, ebenso mit -26% für die Gesamtzahl der Herz-Kreislauf-Ereignisse (z.B. Herzinfarkte, Schlaganfälle), aber mit -36% vergleichbar für die Anzahl der Schlaganfälle (Leitlinien, 2007; Gueyffier et al., 1997).

Tabelle 15: Abnahme des relativen Krankheitsrisikos bei Patienten unter antihypertensiver Therapie versus Placebo oder ohne Therapie

	Systolische-diastolische Bluthochdruck		**Isolierte systolische Bluthochdruck**	
	Risikoreduktion	*P*	Risikoreduktion	*P*
Sterblichkeit				
Alle Ursachen	-14%	< 0.01	- 13%	0.02
Kardiovaskulär	-21%	<0.001	- 18%	0.01
Nicht-Kardiovaskulär	-1%	NS		NS
Schlaganfall	-42%	< 0.001	- 30%	< 0.001
Herzinfakt	-14%	< 0.01	- 23%	< 0.001

nach Leitlinien (2007)

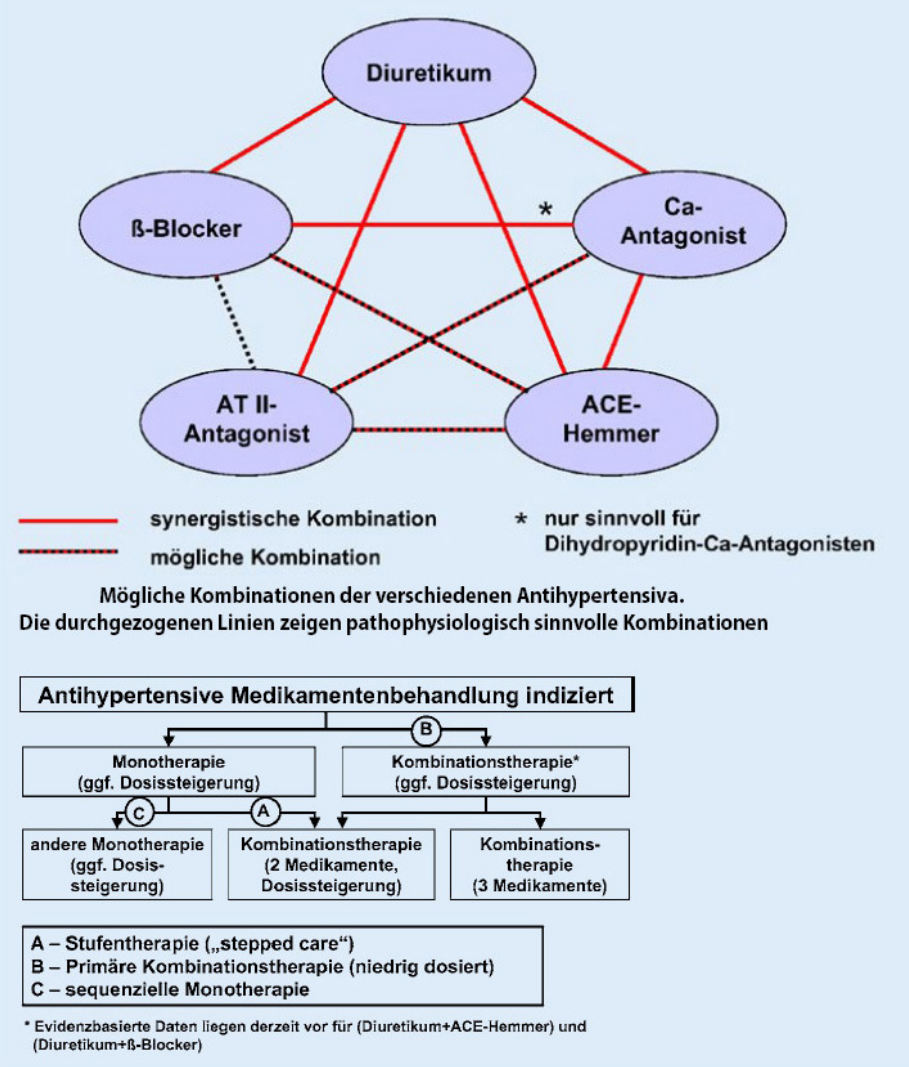


Abb. 12
Die heute zur Verfügung stehenden Mittel zur Blutdrucksenkung (Antihypertensiva) der ersten Wahl, ihre Kombinationsmöglichkeiten und der Therapiestufenplan entsprechend den Leitlinien (nach Haller, 2005)

3.1.2 Die Bedeutung neuer Therapien

Bei der Begründung des Rückgangs der Sterblichkeit und der Verlängerung der mittleren Lebenserwartung in den westlichen Nationen wird häufig auf eine Verbesserung der primären Lebensverhältnisse und der hygienischen Bedingungen verwiesen und dabei die wichtige Rolle der Arzneimittel unterbewertet.

In jüngerer Zeit konnte in einer umfassenden Auswertung von Lichtenberg (2005) für den Zeitraum von 1982-2001 sehr deutlich gezeigt werden, dass die Einführung neuer Medikamente einen signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung hatte, mit einem durchschnittlichen Gewinn von knapp 3 Wochen pro Jahr. Dieser Effekt war trotz höherer Medikamentenkosten, wie in einer anderen Modellrechnung gezeigt wurde, mit einem signifikanten ökonomischen Gewinn verbunden, da andere nicht-medikamentöse, teurere Maßnahmen reduziert wurden (Lichtenberg, 2001). Selbst für die Entwicklungsländer haben

Gaziano et al. (2006) berechnet, dass eine adäquate Bluthochdrucktherapie nicht nur zu einer substantiellen Verlängerung der Lebenserwartung führen kann, sondern auch im Hinblick auf Kosten/Nutzen-Effektivität - selbst für die wesentlich niedrigeren Lebensstandards in diesen Ländern - positiv abschneiden würde.

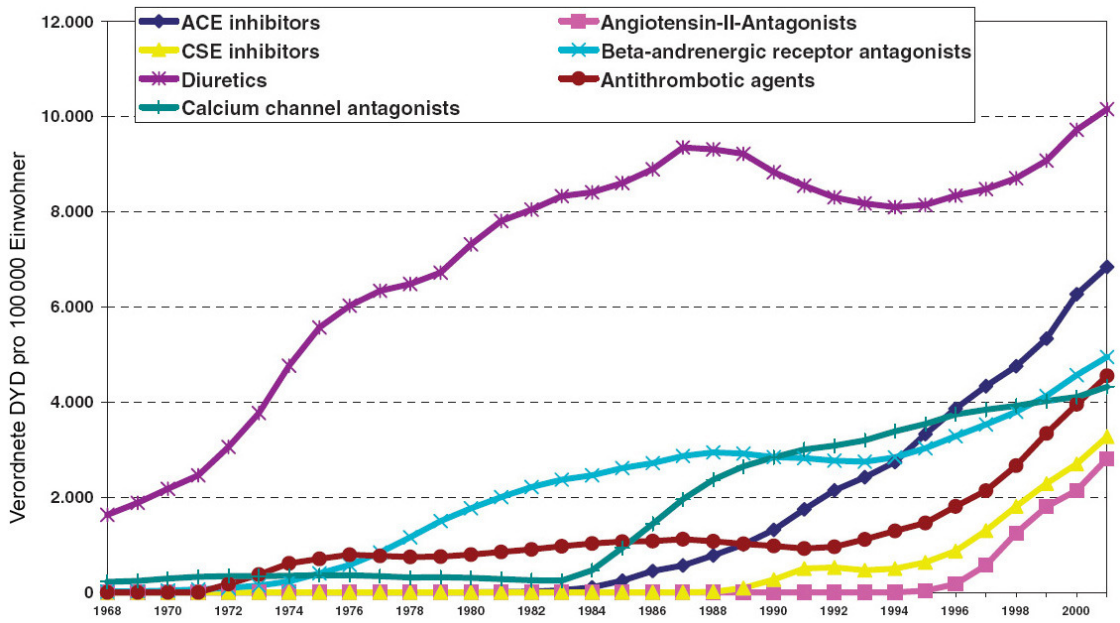


Abb. 13
Verordnung verschiedener Klassen von kardiovaskulären Medikamenten in Deutschland für die Zeit von 1968-2001 in definierten jährlichen Dosen DYD pro 100 000 Einwohner. (nach Häussler et al., 2007)

In der modernen Therapie des Bluthochdrucks wurden ab Ende der 50er Jahre zunächst die Diuretika (Gruppe von Wirkstoffen, die die Harnproduktion anregen und daher zur Ausschwemmung von Wasser aus dem menschlichen Körper eingesetzt werden) verordnet, hinzu kamen Ende der 70er Jahre die Beta-Blocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer folgten mit nennenswerten Verordnungszahlen 10 Jahre später. Vor rund 10 Jahren wurden die ATII-Antagonisten eingeführt (Abb. 13).

Wenn man die Bedeutung der modernen, breiten (aber bei weitem nicht flächendeckenden) Bluthochdrucktherapie bewerten möchte, müssen gezielt die letzten 30 Jahre untersucht werden: Genau dies wurde in verschiedenen Untersuchungen durchgeführt, besonders in der im letzten Jahr erschienenen Publikation von Häussler et al. (2007). Die Autoren konnten für die deutsche Situation zeigen, dass mit jeder neuen Medikamentenklasse zur Behandlung des Bluthochdruckes (über die letzten 30 Jahre) eine zusätzliche Senkung des Sterblichkeitsrisikos im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen erreicht werden konnte. Ein klar fassbarer Effekt einer adäquaten Blutdrucktherapie auf die Reduktion der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit konnte auch für England und Wales (Unal et al., 2004), für Schottland (Capewell et al., 1999) und für die Niederlande (Bots and Grobbee, 1996) gezeigt werden.

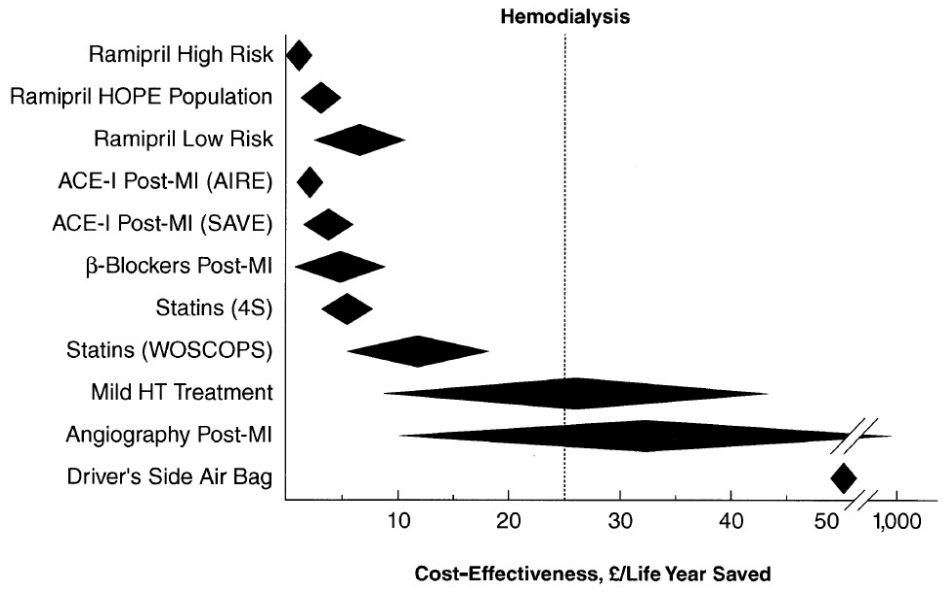
Ähnliche Aussagen stammen aus der Untersuchung von Nolte et al. (2000, 2002) über die Gründe der unterschiedlichen und sich zurzeit weiter auseinanderentwickelnden mittleren

Lebenserwartung in Deutschland im Vergleich zu Polen. Auch hier konnte die längere Lebenserwartung in Deutschland und die geringere Herz-Kreislauf-bedingte Sterblichkeit mit einer besseren therapeutischen Situation in Verbindung gebracht werden.

Bei der Gesamtsenkung der Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen muss abschließend beachtet werden, dass eine adäquate Arzneimitteltherapie nur einen Teilaspekt darstellt, flankiert von Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensumstände (Rauchen, Alkohol, Essen, Bewegung – deren negativer Einfluss sehr gut belegt ist) sowie durch viele andere Möglichkeiten der medikamentösen Risikosenkung im Bereich der Primär- und Sekundärprophylaxe.

3.1.3 Der ökonomische Nutzen

Diese Zahlen führen zur Diskussion, ob sich die breite antihypertensive Behandlung auch ökonomisch rechnet: Probstfield (2003) ermittelte die Kosteneffektivität in britischen Pfund pro gerettetem Lebensjahr für verschiedene medikamentöse Therapien bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Abb. 14).



4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study (Studie zur Wirksamkeit von Statinen); ACE-I = ACE-Hemmer; AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy trial (Studie zur Wirksamkeit des ACE-Hemmers Ramipril bei akutem Herzinfarkt); HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation study (Studie zur Wirksamkeit des ACE-Hemmers Ramipril gegen Atherosklerose); HT = hypertension, Bluthochdruck; MI = myocardial infarction, Herzinfarkt; SAVE = Survival And Ventricular Enlargement (Studie zur Wirksamkeit von ACE-Hemmern gegen Herzschwäche nach Herzinfarkt); WOSCOPS = West Of Scotland Coronary Outcome Prevention Study (Studie zur Wirksamkeit von Statinen). Hemodialysis = Hämodialyse, Blutwäsche

Abb. 14
Kosteneffektivität verschiedener Herz-Kreislauf-Therapien in englischen Pfund pro gerettetem Lebensjahr im Vergleich zur Kosteneffektivität des Beifahrerairbags (nach Probstfield, 2003).

Die Analyse zeigt, dass eine ganze Reihe medikamentöser Therapien, wie die Gabe von ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Statinen (zur Cholesterinsenkung) pro gerettetem Lebensjahr Kosten von unter 10.000 £ aufweisen, der Beifahrer-Airbag als ein Beispiel aus der verkehrstechnischen Sicherheit aber von über 50.000 £. Airbags sind inzwischen gesetzlich vorgeschrieben, über die Kosteneffektivität medikamentöser Therapie wird noch

diskutiert und die therapeutische Unterversorgung der großen Herz-Kreislauf-Erkrankungen viel zu wenig thematisiert (Rychlik 2007).

Unvorstellbar wäre heute eine Initiative, bei der Automobilhersteller oder der Versicherer forderten, wegen der geringen Kosteneffektivität auf den Beifahrer-Airbag zu verzichten. Hingegen fand vor einigen Jahren eine vehement kritisierte Aktion der AOK Hessen statt, in der Patienten aufgefordert wurden, in vielen Fällen auf die Therapie mit Arzneimitteln zu verzichten - z. B. bei Bluthochdruck, wo nur einige Prozent von der Therapie profitieren würden (DPhHG 2006).

3.1.4 Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie

Die Forschung der pharmazeutischen Industrie hat in den letzten 30 Jahren einen erheblichen Beitrag zur Verbesserung der Situation der Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen geleistet, da die neuen Medikamente aus diesem Zeitraum einen ganz erheblichen positiven Einfluss auf Erkrankung und Sterblichkeit gezeigt haben.

Tabelle 16: Neue Targets (= Angriffspunkte im Körper) für blutdrucksenkende Medikamente

Renin	(Gradman and Kad, 2008)
PPAR (Peroxisom-Proliferator Aktivator)	(Leibovitz and Schiffrin, 2007)
NO-Synthase	(Augustyniak et al., 2005)
Endothelin-Rezeptor	(Gössl and Lerman, 2006)
ACE2	(Ferreira and Raizada, 2008)

Von diesen Targets wird in zugelassenen Therapien zur Blutdrucksenkung bisher nur Renin genutzt: 2007 wurde der Wirkstoff Aliskiren als erster Renin-Inhibitor eingeführt; zwei eingeführte Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan, Ambrisentan) gibt es seit 2002 bzw. 2008, doch sind sie bislang nur für die Behandlung des Lungenhochdrucks zugelassen, der eine andere Erkrankung darstellt; Studien zur Anwendung von Endothelinrezeptorantagonisten bei „gewöhnlichem" Bluthochdruck laufen zurzeit.

Neue Medikamente zur Therapie des allgemeinen Bluthochdruckes zeigen sich aktuell allerdings nur in beschränktem Maße (Tab. 16). Die Gründe für diesen langsamen Fortschritt liegen u.a. in der Entwicklungstechnik, da es immer schwieriger wird, neue Targets (Zielmoleküle, molekulare Angriffspunkte im Körper) und damit neue Ansatzpunkte für neue Arzneimittelsubstanzen zur Behandlung des Bluthochdrucks zu finden.

Ein anderer Grund ist die enorme Anstrengung, die benötigt wird, heute ein neues, allgemein akzeptiertes Bluthochdruckmittel auf den Markt zu bringen. Die Bewertungen orientieren sich dabei nicht mehr allein an der Senkung des Blutdrucks über mehrere Monate, sondern auch an der Reduktion der mit erhöhtem Blutdruck verbundenen Morbidität- und Mortalitätsrisiken im Verlauf von vielen Jahren. Um diese zu belegen, werden große klinische Langzeitstudien benötigt, welche die Kosten für eine Neuentwicklung deutlich erhöhen.

Gerade groß angelegte klinische Studien führen allerdings häufig zu Erweiterungen der Anwendungsgebiete für bestehende Medikamente oder sogar zu deren Anwendbarkeit bei gänzlich anderen als den zunächst in den Blick genommenen Krankheiten. Auch für ältere Substanzen können in klinischen Studien neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Ein Beispiel für die erste Aussage sind die ACE-Hemmer, die nach einer von vielen Hürden begleiteten Entwicklungszeit bei der Firma Squibb in den USA (Smith and Vane, 2003) zunächst 1981 zur Therapie des Bluthochdrucks eingeführt wurden, dann aber auch ihre gute Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz zeigten, sodass sie heute auch bei dieser Indikation weltweit die Primärtherapie darstellen.

Beispiele für die letztere Aussage sind verschiedene Korrekturen in den Empfehlungen zur Bluthochdrucktherapie mit Altsubstanzen, die meist auf klinische Studien mit neueren Substanzen zurückzuführen sind, in deren Rahmen die Altsubstanzen zum Vergleich mitgeführt wurden. Dies zeigt sich z.B. in der aktuell deutlich kritischeren Einschätzung der Beta-Blocker als Primärtherapeutikum (Kahn and McAlister, 2006; Elliot and Meyer, 2007; Lindholm et al., 2005) oder der Erkenntnis, dass Diuretika bei Diabetikern Nachteile im Vergleich zu anderen Substanzen der Primärwahl haben (Zillich et al., 2006). Ein weiterer Punkt ist der Befund, dass der Alpha-Blocker Doxazosin im Vergleich zu einem Diuretikum (Chlorthalidon) ein schlechteres Ergebnis im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Ereignisse hatte, was letztlich dazu führte, dass Alpha-Blocker aus der Liste der Mittel der ersten Wahl gestrichen wurden (ALLHAT, 2000). Daneben hat diese Studie die gute Wirksamkeit eines Diuretikums gezeigt (Allhat, 2000).

Ein Beispiel für die Schwierigkeiten, die neue therapeutische Prinzipien zur Behandlung des Bluthochdrucks haben, bietet der erste oral wirksame Renin-Inhibitor Aliskiren (Tab. 16), der bei guter Verträglichkeit eine anderen Medikamenten vergleichbare Blutdrucksenkung entfaltet, dessen breite Einführung aber - mangels Langzeitstudien - zurzeit nicht empfohlen wird (Gradman and Kad, 2008). Die Substanz greift oberhalb von den ACE-Hemmern (Abb. 15) in das für Blutdruckregulation wichtige Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein (Gradman and Kad, 2008).

Ein wesentlicher Schritt im Rahmen der Optimierung bestehender Therapiekonzepte ist die relativ aufwendige Einführung von Kombinationspräparaten (z.B. ACE-Hemmer oder ATII-Antagonisten plus Diuretika) die zu einer erheblichen Vereinfachung und Förderung der Therapietreue bei der blutdrucksenkenden Therapie geführt hat (Weir et al., 2005; Lacourciére et al., 2005). Auch wenn diese Kombinationspräparate kein extrem innovativer Schritt nach vorne sind, handelt es sich doch um eine wichtige - und vor allem praxisrelevante - Verbesserung.

Eine ähnliche Konzeption ist die gezielte Weiterentwicklung der Kombinationsbehandlung von ACE-Hemmern mit ATII-Antagonisten, die neueren Daten nach offensichtlich substantielle Vorteile bieten kann (Weber, 2007). Der positive Effekt der Kombination liegt nach heutigem Stand der Wissenschaft darin begründet, dass unter Therapie mit ACE-Hemmern die Angiotensin-II-Bildung über alternative Wege (hoch-)reguliert werden kann (sogenanntes „Escape-Phänomen“), was in seiner Wirkung auf die Gefäße durch ATII-Antagonisten blockiert wird (Abb.15). Der Enthusiasmus über die möglichen Chancen dieser Kombination, die an unterschiedlichen Stellen in das für die Blutdruckregulation wichtige Renin-Angiotensin-Aldesteron-System eingreift (Abb.15), hat allerdings durch jüngste Befunde einer klinischen Studie einen Dämpfer erhalten (Ontarget Investigators, 2008): Danach wurde bei einer Hochdruck-Risikogruppe kein zusätzlicher Nutzen der Kombination über die beiden Einzeltherapien festgestellt. Zum Einsatz kamen hier der ACE-Hemmer

Ramipril, der ATII-Antagonist Telmisartan und die Kombination von beiden Präparaten. Weitere Untersuchungen - möglicherweise an leichter erkrankten Patienten - müssen perspektivisch klären, inwieweit bestimmte Patientengruppen dennoch profitieren können (Cohn, 2008).

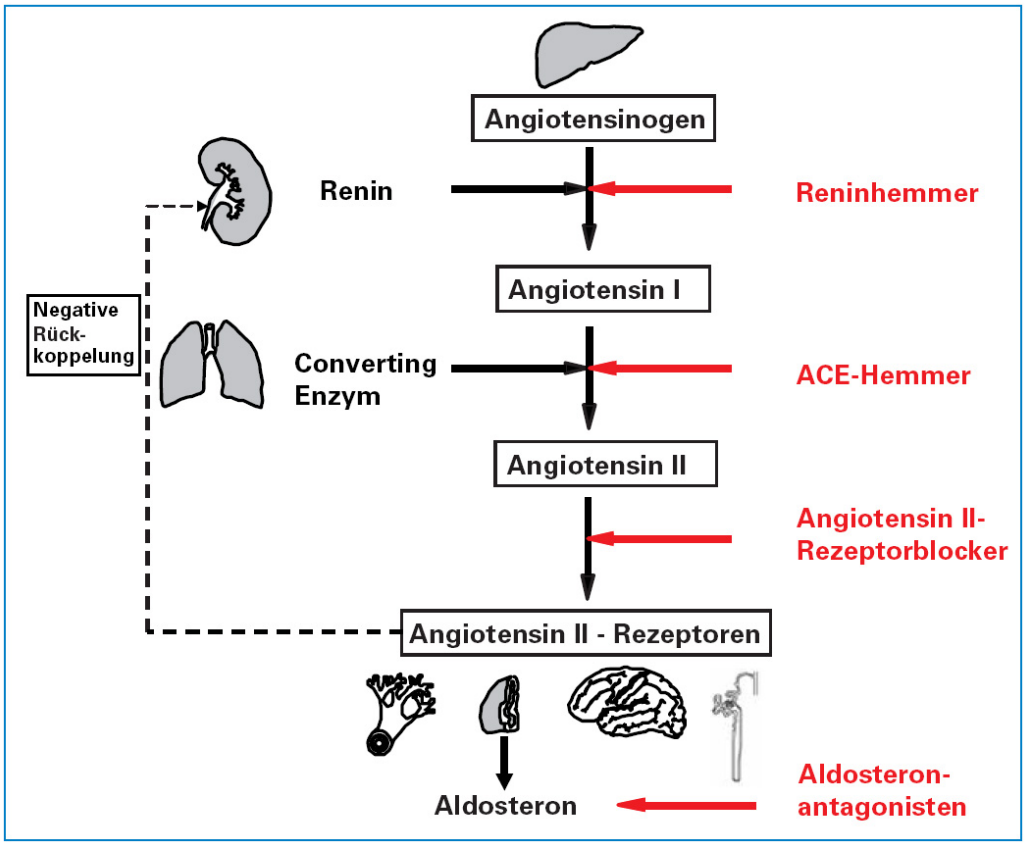
Ein weiterer Aspekt sind Befunde, dass der ATII-Antagonist Telmisartan neben der ATII-antagonistischen Wirkung auch den PPAR-Gamma-Rezeptor aktiviert, also eine zusätzliche pharmakologische Eigenschaft aufweist, wie sie Wirkstoffe haben, die bei erhöhtem Blutzucker (Diabetes) eingesetzt werden. Auch hier wird man Daten großer klinischer Studien abwarten müssen (Kurtz, 2008), ob dieses Kombinationsprinzip (z.B. bei Diabetikern mit hohem Blutdruck) Vorteile bietet.

Ein anderer Ansatzpunkt wird mit der sogenannten „Bluthochdruck-Impfung“ verfolgt. Ausgehend von der großen Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldesteron-Systemes für die Blutdruckregulation und von der bereits erwähnten, in vielen Fällen mangelhaften Therapietreue der Patienten, versucht man mit diesem neuen Ansatz, ein therapeutisches Konzept zu etablieren, das lediglich eine halbjährliche Impfung erfordert.

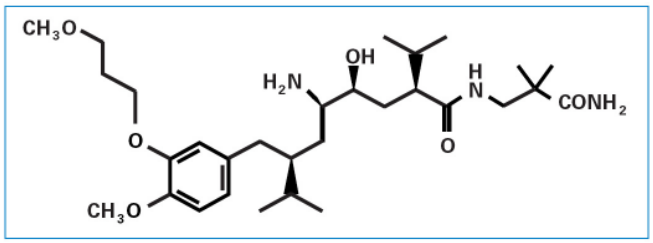
Wirkprinzip dieses Ansatzes ist die Erzeugung von Antikörpern durch eine entsprechende Impfung, die dann den Botenstoff Angiotensin-II binden und inaktivieren und damit einen ähnlichen Effekt aufweisen, wie man ihn bei der medikamentösen Hemmung des Enzymes ACE beobachten kann (Angiotensin-Converting Enzym), das Angiotensin-II bildet.

Eine erste Phase-II-Studie zu diesem neuen Prinzip wurde gerade publiziert (Tissot et al., 2008). Vom pharmakologischen Standpunkt ein deutlicher Beleg der Wirkungsweise: Durch die Impfung konnte eine lang anhaltende Blutdrucksenkung bei den Patienten erreicht werden. Nun gilt es Fragen im Hinblick auf Wirksamkeit, aber vor allem auch der Verträglichkeit, zu klären, wie im gleichen Heft des Lancet in dem ausführlichen Kommentar von Samuelsson und Herlitz (2008) dargestellt wurde.

Der essentielle Bluthochdruck hat zudem eine genetische Komponente, die im Gesamtrisiko ein Streuungsmaß (geschätzt) zwischen 30 bis 50 Prozent erklärt (Binder, 2007; Pravenec and Petretto, 2008; Nabel, 2003). Obwohl eine Reihe spezifischer Genveränderungen bekannt sind, die über eine monogenetische Übertragung (beeinflusst von einem einzelnen Gen) zu erhöhtem Bluthochdruck führen können, spielen diese Fälle für die Allgemeinbetrachtung des essentiellen Bluthochdrucks eher eine untergeordnete Rolle (Nabel, 2003). Hier geht man von einer polygenetischen Vererbung (beeinflusst von einer Wechselwirkung verschiedener Gene) aus, wobei - trotz großer Bemühungen in den letzten Jahren - individuelle Anteile spezifischer Gene noch nicht klar herausgearbeitet werden konnten.



Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und die verschiedenen Stufen zu seiner pharmakologischen Hemmung: Reninhemmung, ACE-Hemmung, Angiotensinrezeptorblockade, Aldosteronantagonisierung.



Strukturformel des Reninhemmers Aliskiren: Das substituierte Oktanamid vom Molekulargewicht 552 ist als Substratanalog ein potenter oral wirksamer, kompetitiver Hemmer des humanen Renins.

Abb. 15
Angriffspunkt und Struktur des Renin-Hemmers Aliskiren (nach Nussberger, 2008)

Da die Humangenetik sehr komplexe genetische Muster für individuelle Patienten erstellen kann, ist perspektivisch zu erwarten, dass wir in nächster Zukunft in der Lage sein werden, die individuelle genetische und damit auch genspezifische Belastung der Bluthochdruck-Patienten besser zu verstehen. Die dafür nötige individuelle Gendiagnostik könnte durch Entwicklung geeigneter Diagnostika (so genannter Gen-Chips) und zugehöriger Lese- und Auswertungsgeräte automatisiert werden. Es gilt zu hoffen, dass eine genetisch geleitete, individuelle Bluthochdruck-Therapie zukünftig möglich wird. Erste Erfahrungen auf diesem Gebiet waren bis jetzt noch nicht sehr erfolgreich (Arnett et al., 2006). Perspektivisch ist aber eine Gen-Chip-geleitete Bluthochdruck-Therapie im Bereich des Möglichen.

3.1.5 Zusammenfassung: Bluthochdruck

- Bluthochdruck ist die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung mit zunehmender Krankheitshäufigkeit im höheren Lebensalter.
- Über 400.000 Todesfälle/ Jahr gehen bei uns auf Bluthochdruck und deren Folgeerkrankungen zurück.
- Durch eine konsequente Therapie mit den heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten kann das mit Bluthochdruck verbundene Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko deutlich gesenkt werden.
- Fehlende Erkennung, Untertherapie und schlechte Therapietreue sind Ursache für vorhandene therapeutische Defizite.
- Wichtige Ansätze zur Verbesserung der Therapietreue hat man bereits mit Kombinationspräparaten umgesetzt. Andere sind in der Entwicklung.
- Ausgereifte und damit zulassungsfähige Gen-Chip-geleitete Therapie und gegen neue Angriffspunkte gerichtete Medikamente sind eine Herausforderung der Zukunft.
- Die „Bluthochdruck-Impfung“ ist ein innovativer Ansatz, bei dem durch die immunologische Inaktivierung von Angiotensin II eine lang-anhaltende Blutdrucksenkung und damit eine Verbesserung der Therapietreue erreicht werden soll. Erste klinische Befunde, im Sinne einer Bestätigung des Behandlungsansatzes, liegen vor.
- Eine erste Substanz aus der neuen Klasse der Renin-Antagonisten wurde letztes Jahr eingeführt.

3.2 Arthrose – Wichtige Ursache für eingeschränkte Lebensqualität im Alter

Arthrose ist eine chronische, schmerzhafte und zunehmend funktionsbehindernde Gelenkveränderung - in der Regel infolge eines Missverhältnisses zwischen Tragfähigkeit und Belastung oder Alterung, aber auch infolge eines Gelenktraumas. Es handelt sich um eine degenerative Erkrankung, bei der im Gegensatz zur Arthritis nicht primär eine Entzündung vorliegt, sondern in den meisten Fällen eine durch lebenslange Belastung bedingte Abnutzung, von der zunächst der Knorpel betroffen ist. Erst später folgen sekundäre Veränderungen am Knochen.

Bei über 80% der betroffenen Patienten handelt es sich um die sogenannte primäre Arthrose, bei der niemand die Ursachen kennt. Es ist also nicht klar, warum bei einer Person eine lebenslange, bis ins hohe Alter andauernde Belastung problemlos und ohne Arthrose verläuft, während bei einer anderen - mit gleicher oder sogar geringerer Belastung - schon relativ früh Zeichen einer immer stärker ausgebildeten Arthrose der betroffenen Gelenke (sehr häufig Knie und Hüfte) auftreten.

In westlichen Ländern wird die Häufigkeit von arthrotischen Veränderungen der Gelenke auf über 10% geschätzt. Arthrose stellt damit ein erhebliches Gesundheitsproblem dar. Die Krankheitshäufigkeit nimmt im höheren Lebensalter deutlich zu, was aus pathophysiologischen Erklärungsmodellen abzuleiten ist, die von einer chronischen Abnutzung der Knorpelmasse ausgehen, die nicht mehr ausreichend rekonstruierbar ist.

Bis zu einem Alter von ungefähr 60 Jahren sind Männer und Frauen nicht wesentlich unterschiedlich betroffen, im höheren Lebensalter ist die Erkrankung bei Frauen etwas häufiger (Abb. 16).

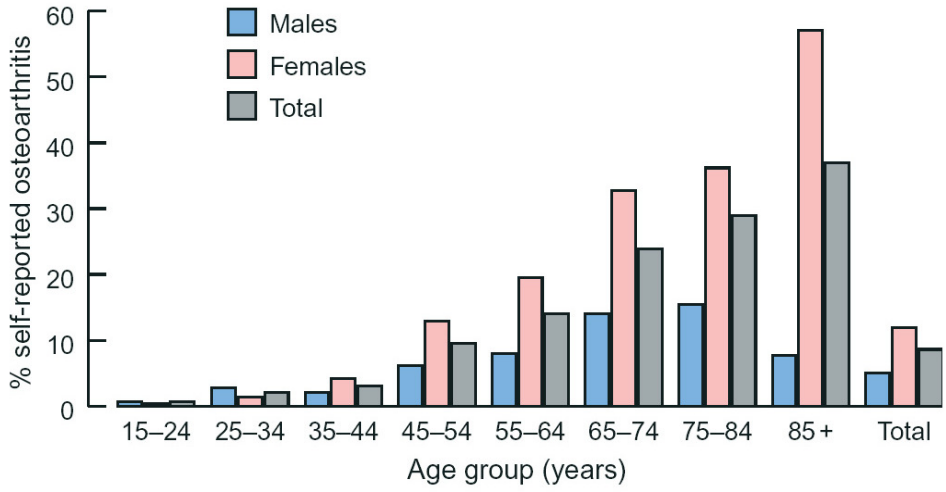


Abb. 16
Häufigkeit (selbstberichtet) von Arthrose in Australien 1995 (nach March and Bagga, 2004)

Übergewicht, niedrigerer Bildungsstand, fehlende Bewegung und reduzierte Muskelkraft sind belegte Risikofaktoren für die Ausbildung einer Arthrose mit zunehmendem Alter und für die Ausprägung der Symptomatik (Schmerz, Funktionseinschränkung) (March and Bagga, 2004).

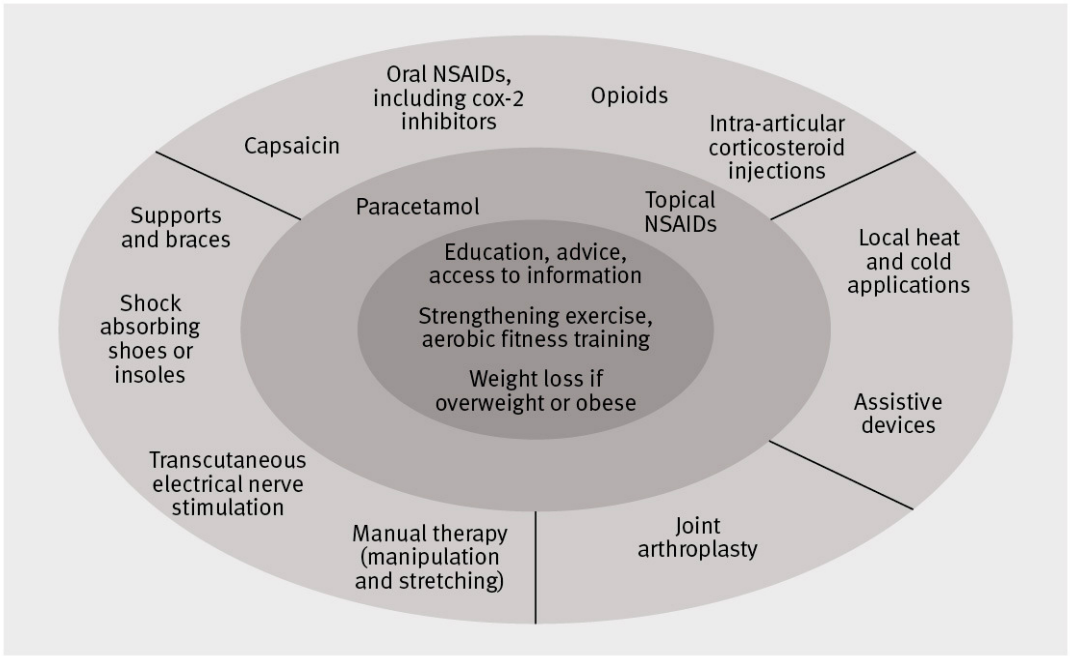


Abb. 17
Behandlungsempfehlungen NICE für Arthrose. Der Beginn ist das innere Oval, von dem man sich bei ungenügendem Ansprechen nach außen orientiert. (nach Conaghan et al., 2008)

Neben Maßnahmen wie einer Senkung der Risikofaktoren (Gewichtsabnahme, mehr Bewegung, Stärkung der Gelenkmuskulatur) ist die Therapie mit schmerzlindernden Medikamenten eine wesentliche Säule im Umgang mit der Erkrankung (Abb. 17).

Diese Maßnahmen können zwar den degenerativen Prozess etwas verlangsamen, aber nicht stoppen, sodass in vielen Fällen der operative Ersatz eines künstlichen Gelenkes erwogen werden muss (Segal et al., 2004). Da die Lebensdauer der Implantate begrenzt ist und ein erneuter Austausch zwar möglich ist, aber mit größeren Problemen behaftet sein kann, versucht man, den operativen Eingriff so lange wie möglich herauszuzögern (Hart, 2004).

Arthrose ist keine lebensbedrohende Erkrankung (Abb. 17), aber aufgrund der Einschränkung von Mobilität und chronischen Schmerzen eine der führenden Erkrankungen im Hinblick auf eingeschränkte Lebensqualität und Behinderung (Segal et al., 2004). Arthrose als chronische Alterserkrankung verursacht hohe medizinische Kosten (Medikamente, Arztkontakte) und gegebenenfalls Frühinvaliditäten und dadurch eine erhebliche Belastung unseres Gesundheitssystems (Tab. 17).

Tabelle 17: Arthrose in der Altersmedizin

- ca. 5 Millionen Betroffene in Deutschland (1998)
- Krankheitshäufigkeit bei geriatrischen Patienten zwischen 50 und 80 Prozent
- 4,4 Millionen Krankenhaustage (1995)
- ca. 10 Milliarden EUR Behandlungskosten pro Jahr
- ca. 35 Milliarden EUR indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühinvalidität

Nach Carl und Pfander (2001)

Gemessen über die Disability Adjusted Life Years (DALY - behinderungsadjustierte Lebensjahre; Beeinträchtigung des normalen, beschwerdefreien Lebens durch eine Krankheit) (Abb. 18) nimmt zwar Arthrose weltweit nur Platz 24 innerhalb der Erkrankungen mit substantiellen Behinderungen ein (Murray and Lopez, 1997), untersucht man aber spezifischer die westlichen Industrienationen mit ihrer sehr viel größeren mittleren Lebenserwartung, dann liegt Arthrose bei den krankheitsbedingten Beeinträchtigungen auf Platz 10 (Abb. 18).

Mitgliedstaat	Sterblichkeit			DALY		
	Ursachen	Sterbefälle insgesamt	% der Gesamtzahl	Ursachen	DALY insgesamt	% der Gesamtzahl
DEUTSCHLAND	Alle Ursachen	815 401	100,0	Alle Ursachen	10 414 377	100,0
	1. Ischämische Herzkrankheit	172 717	21,2	1. Ischämische Herzkrankheit	871 228	8,4
	2. Zerebrovaskuläre Krankheiten	79 326	9,7	2. Unipolare depressive Störungen	818 642	7,9
	3. Luftröhren-, Bronchien- oder Lungenkrebs	42 079	5,2	3. Störungen durch Alkohol	521 875	5,0
	4. Kolon- und Rektumkrebs	32 424	4,0	4. Zerebrovaskuläre Krankheiten	513 718	4,9
	5. Chronische obstruktive Lungenkrankheit	21 948	2,7	5. Hörverlust im Erwachsenenalter	393 423	3,8
	6. Diabetes mellitus	20 873	2,6	6. Alzheimer-Krankheit und Demenz	377 824	3,6
	7. Infektionen der unteren Atemwege	20 608	2,5	7. Luftröhren-, Bronchien- oder Lungenkrebs	353 787	3,4
	8. Brustkrebs	19 660	2,4	8. Chronische obstruktive Lungenkrankheit	334 100	3,2
	9. Hypertensive Herzkrankheit	18 302	2,2	9. Leberzirrhose	264 492	2,5
	10. Leberzirrhose	17 979	2,2	10. Osteoarthritis	251 575	2,4

Abb. 18
Sterbefälle und DALY in der Europäischen Region gemäß WHO-Einteilung, die den 10 führenden Ursachen zuschreibbar sind (aus dem Europäischen Gesundheitsbericht 2005).

3.2.1 Lebensqualität und funktionelle Beeinträchtigung

Mit der deutlich zunehmenden mittleren Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen - aber auch mit steigenden Erwartung der älter werdenden Bevölkerung, ihren Lebensabend möglichst leistungsfähig und mobil bis ins hohe Alter zu erleben - geht einher, dass chronische Erkrankungen wie die Arthrose nicht nur subjektiv zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen, sondern auch sekundär eine erhebliche Behinderung bedeuten. Damit wird Arthrose zu einem gesundheitlichen Problem, das weit über die eigentliche Beeinträchtigung der Gelenkfunktion hinausgeht (Slatkowsky-Christensen, 2007; Glazebrook et al., 2008); Baczyk et al., 2007). Dies äußert sich nicht nur in einer sehr hohen Frequenz ärztlicher Kontakte in der primärärztlichen Versorgung bzw. beim Facharzt (Orthopäde) (Rosemann et al., 2007a/ 2007b), sondern auch in einer hohen (über die eigentliche Gelenkproblematik hinausgehenden) funktionellen Beeinträchtigung (Tab. 17).

In einer Analyse von über 1000 Fragebögen konnte Rosemann et al. (2007b) zeigen, dass die funktionelle Beeinträchtigung bei Arthrose-Patienten nicht nur als eine Folge des chronischen Schmerzes interpretiert werden darf, sondern auch mit depressiven Symptomen (Ängstlichkeit), einer Reduktion sozialer Kontakte und allgemeiner Funktionsfähigkeit korrelierte. Eine weitere Co-Variable war im negativen Sinne erhöhtes Körpergewicht, während höherer Bildungsgrad eher eine Schutzwirkung zeigte. Alter war relativ schwach, aber signifikant assoziiert, was ein Zeichen darauf ist, dass die relative Beeinträchtigung nicht zwangsläufig durch hohes Alter eindeutig negativ determiniert wird.

In der modernen Therapie wird daher die Behandlung des Arthrose-Patienten als ein globales Konzept gesehen, in dem schmerzlindernde Medikamente einen ganz wesentlichen Baustein neben psychologischer Betreuung und funktionellem Training darstellen (Katthagen und Zeidler, 2001; Segal et al., 2004). Symptomatische Linderung und Verbesserung der Lebensqualität führen darüber hinaus zu einer Senkung der medizinischen Folgekosten und haben damit auch eine nicht unerhebliche ökonomische Bedeutung (Segal et al., 2004.

3.2.2 Aktuelle therapeutische Möglichkeiten

Neben einer Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren (Gewicht, fehlende Bewegung, Muskelschwäche) kann mit den heute zur Verfügung stehenden Therapien der degenerative Prozess durch Medikamente nur symptomatisch, d.h. im Wesentlichen schmerzstillend und entzündungshemmend beeinflusst werden.

Zum Einsatz kommen hauptsächlich die sogenannten leichten Schmerzmittel (Analgetika wie z.B. Diclofenac, Paracetamol und andere nicht-steroidale Antirheumatika) die zwar gut wirksam, aber mit nicht unerheblichen Nebenwirkungsproblemen behaftet sein können. Dies gilt besonders bei einer Dauertherapie (Hinz und Brune, 2007; Brune, 2007; Bolten, 2008; Frey et al., 2005). Die aus diesen Substanzen entwickelten spezifischen COX-2-Hemmstoffe (Coxibe) sind nach einem fast kometenhaften Aufstieg und breiter therapeutische Akzeptanz wegen Herzkreislaufrisiken, die in großen klinischen Studien gefunden wurden, in die Diskussion geraten (siehe 3.2.3).

Der chronische Charakter der Erkrankung, die massive Beeinträchtigung der betroffenen Patienten und die damit verbundene Relevanz für Lebensqualität, aber auch die psychische Gesundheit schlägt sich in sehr ausführlichen und detaillierten Therapieleitlinien nieder, wie denen des englischen NICE (Conaghan et al., 2008) oder eines internationalen Expertenpanels (Zahng, 2007/2008). Auch die Empfehlungen des NICE (Abb. 17), die wegen ihrer reduktionistischen Formulierung kritisiert werden (Dalbeth and Arroll, 2008) gehen hier von einem ganzheitlichen Therapiekonzept aus, in dem Veränderungen der Lebensweise, physikalische Therapie, Medikamente und als Endpunkt die Gelenkprothese vorgeschlagen werden.

3.2.3. Die Coxibe – eine neue innovative Arzneistoffklasse

Die zur Behandlung der Arthrose eingesetzten schmerzstillenden Substanzen hemmen in unserem Körper Enzyme (Cyclooxygenasen, COX), die Prostaglandine bilden, welche wichtige Regulatoren von Schmerz und Entzündung darstellen. Leider werden Prostaglandine auch zur Stimulation der Magenschleimbildung, der Weithaltung der Atmungswege und zur Regulation der Durchblutung der Niere benötigt (Abb. 19).

Daher erkauft man die schmerzstillende Wirkung dieser Substanzen mit dem potentiellen Risiko von Magenschmerzen bzw. Magen- und Dünndarmgeschwüren, Atemproblemen (Aspirinasthma) und bei Daueranwendung mit einem leichten Anstieg des Blutdruckes und dem Risiko für (seltene) kardiovaskuläre Komplikationen (Hinz und Brune, 2007).

Eine der Neuentwicklungen auf diesem Gebiet waren die Coxibe: Substanzen, die nur eine Unterklasse der Cyclooxygenasen (genannt COX 2) hemmen, welche für Schmerz und Entzündung wichtig sind - nicht aber die Regulation der Magenschleimsynthese.

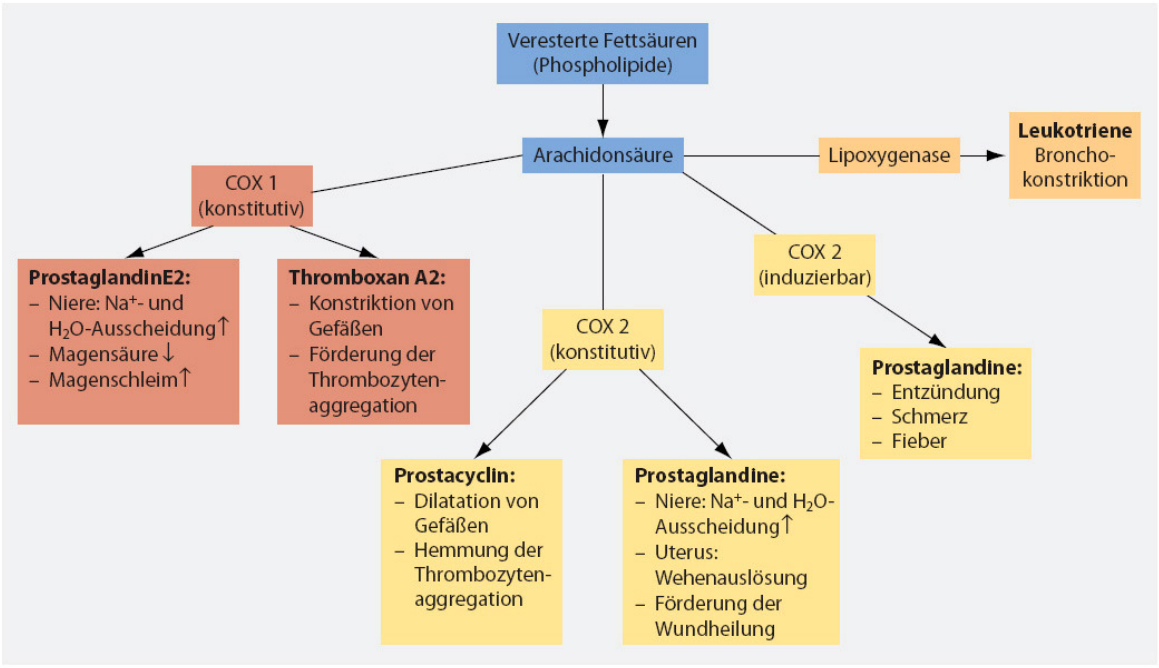


Abb. 19
Funktionen der Cyclooxygenasen im Körper (nach Frey et al., 2005)

Coxibe waren bei ihrer Einführung vor etwa 10 Jahren eine echte Innovation und zeigten eine sehr gute schmerzstillende bzw. entzündungshemmende Wirkung bei deutlich geringeren Problemen im Hinblick auf Magen-Darm-Unverträglichkeit. Innerhalb weniger Jahre entwickelten sie sich zu den mit am häufigsten verordneten Medikamenten - was vor dem Hintergrund chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen (hierzu gehört nicht nur die Arthrose) und deren Häufigkeit nicht verwunderlich ist.

Diese Entwicklung wurde gebremst, als in einer klinischen Studie Hinweise auf ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gefunden wurden (Bresalier et al., 2005). Diese zunächst sehr wichtigen und auch bestätigten Daten im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit (Topol and Falk, 2004; Brune, 2005) wurden in Folge überkritisch dargestellt: Der allgemeine Tenor war „Es gibt gar keinen Grund, die neuen (teuren) Substanzen zu verordnen, die alten (billigen) haben dieses Risiko nicht“ (vgl. KV Westfalen-Lippe, 2005; Arznei-Telegramm 2004). Bei dieser Aussage wurde allerdings die Frage außer Acht gelassen, ob das kardiovaskuläre Risiko bei den alten Substanzen nicht vielleicht auch erhöht ist, was damals - wenn sich auch erste Hinweise dafür finden ließen - nicht eindeutig beantwortet werden konnte. Zudem wurde nicht berücksichtigt, dass die gastrointestinale Verträglichkeit der neuen Substanzen unbestreitbar besser war.

Ökonomische Aspekte haben hier Einfluss genommen und dazu geführt, dass diese innovative Arzneimittelgruppe zu kritisch behandelt wurde. Dies war insofern unverantwortlich, da man aus der Pharmakologie der alten Substanzen schon seit vielen Jahren wusste, dass sie auch ein potentielles Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle zeigen müssten. Hierzu gab es allerdings keine klinischen Daten.

Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Daten kann zweifelsfrei festgestellt werden, dass bei Langzeittherapien mit COX-Inhibitoren, egal ob es die alten unselektiven oder die

modernen COX-2-spezifischen Coxibe sind, das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ähnlich zu bewerten ist (Bolten, 2008; Hinz und Brune, 2007; Fischbach, 2008). Damit muss nach dem heutigen Stand der Forschung die Wahl der richtigen Therapie im Einzelfall davon abhängen, ob ein Patient im Hinblick auf die gastrointestinale Verträglichkeit Probleme entwickelt - was eher zur Wahl der Coxibe führen würde.

3.2.4 Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie

Ähnlich wie Bluthochdruck stellt auch die Arthrose eine altersassoziierte Erkrankung dar, die unser Gesundheitssystem in ganz enormem Maße belastet. Therapiert werden können zurzeit im Wesentlichen nur die Schmerzen. Eine kausale, d. h. den degenerativen Prozess verlangsamende oder sogar rückgängig machende Therapie ist nur in ersten Ansätzen vorhanden. Wieder - ähnlich wie beim Bluthochdruck - zeichnen sich allerdings neue therapeutische Konzepte bzw. neue Targets für eine pharmakologische Intervention perspektivisch ab (Tab. 18).

Da die heutigen schmerzstillenden Medikamente z.T. erhebliche Verträglichkeitsprobleme aufweisen, sind verträglichere und besser wirkende Analgetika weiterhin ein wichtiges Forschungsziel.

Tabelle 18:

Neue Targets (Zielmoleküle) für Medikamente zur Behandlung der Arthrose	
- Besser verträgliche COX- und 5-Lipoxigenase Inhibitoren	(Kulkarni and Singl, 2008)
- Hemmstoffe von Metalloproteinasen	(Burrage and Brinherkoff, 2008)
- Hemmstoffe von Cathepsinen	(Vasiljeva et al., 2007)
- Aktivierung chondrozytärer Glycosyltransferasen	(Magdalou et al., 2006)
- Antagonisten von Interleucin 1ß	(Krasnokutsky et al., 2007)
- verschiedene für die Matrixbildung relevante Cytokine	(Blom et al., 2007)
- Bisphosphonate	(Krasnokutsky et al., 2007)
- Glucosamin und Chondroitin-Sulfat	(Pelletier et al., 2006)

(Blom et al., 2007)

Eine weitere Herausforderung für die pharmazeutische Industrie ist die Entwicklung neuer Arzneimittel, die nicht nur die Symptome lindern, sondern auch den degenerativen Prozess der Gelenke verlangsamen, wenn nicht sogar aufhalten können:

Einige der zurzeit untersuchten neuen Targets (Zielmoleküle) sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Diese Entwicklungskonzepte basieren dabei auf neuen Erkenntnissen, die in den letzten Jahren zur Pathophysiologie und Klinik der Arthrose gewonnen wurden. Wenn auch die zentrale Bedeutung der Funktionsbeeinträchtigung und Schädigung des Gelenkknorpels (Abb. 20) in seiner Gesamtbedeutung für die Krankheitsentwicklung relativiert wurde (Aspden, 2008), geht man heute dennoch davon aus, dass Defekte im Knorpelbereich einen wesentlichen Auslöser darstellen (Abb. 20):

Man vermutet, dass Schädigungen des Knorpels die Knorpelzellen zu einem vermehrten Wachstum stimulieren, um über eine Zunahme der Synthese von Matrixproteinen dem Knorpelabbau entgegenzuwirken. Im Rahmen dieses Prozesses werden Cytokine freigesetzt, die zum einen wachstumsfördernde (z. B. TGF-ß), also heilende Eigenschaften, besitzen, zum anderen aber auch einen negativen Effekt haben können, indem es zu verstärktem Knorpelabbau kommt (z.B. Interleukin-ß). Knorpelabbauprodukte wiederum können diesen Prozess verstärken, sodass letztlich das Gleichgewicht zwischen Knorpelaufbau- und Knorpelabbaumechanismen in Richtung des Knorpelabbaus verschoben wird. Sekundär kann es zu Knochenwucherungen und zum vermehrten Abbau von Knochenmasse in den Gelenkregionen kommen (Abb. 20).

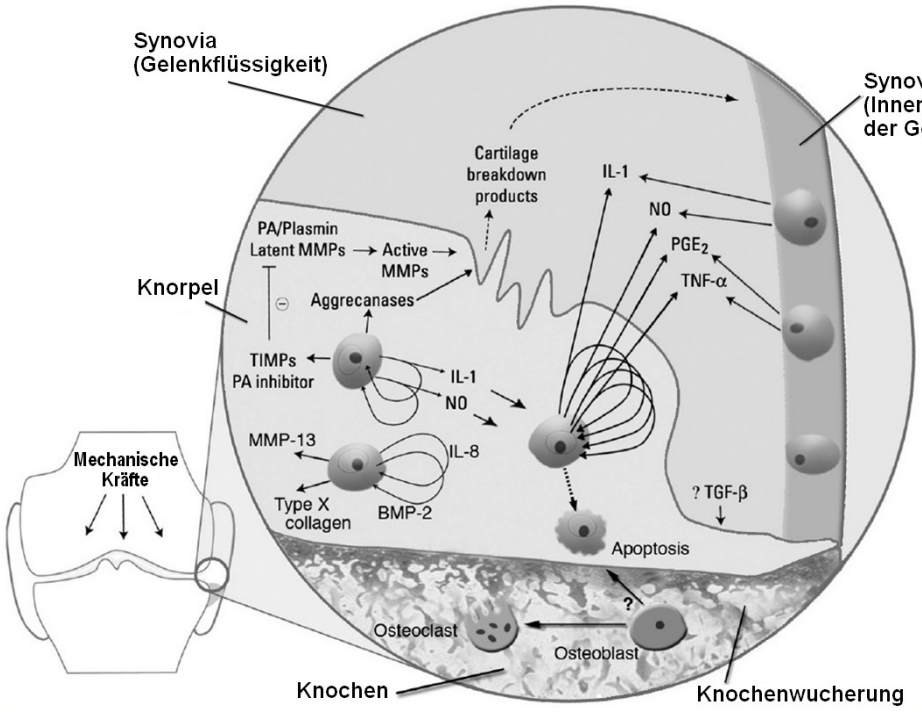


Abb. 20
Wichtige pathophysiologische Mechanismen der Arthrose
(nach Kranokutsky et al., 2007; Aigner et al., 2007b)
Durch mechanische Überbelastung werden Chondrozyten (Knorpelzellen) vermehrt zur Produktion von Matrix-Strukturen angeregt; dabei werden aber letztlich auch viele knorpelabbauende Mechanismen aktiviert und zuletzt vermehrte Apoptose von Chondrozyten induziert. Cytokine spielen hier als Signalmoleküle eine wichtige Rolle. Dieser Prozess kann auch durch Knorpelabbauprodukte in der Synovialis verstärkt werden. Bildung von Osteophyten und ein gestörtes Gleichgewicht von Knochen aufbauenden (Osteoblasten) und Knochen abbauenden (Osteoklasten) Zellen treten dann sekundär auf, ebenso Zeichen einer Entzündung durch die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine.

In Folge sollen einige innovative Behandlungsstrategien kurz dargestellt werden:

Der Abbau von Matrixproteinen wird von Enzymen wie den Metalloproteinasen und den Cathepsinen durch Aggrecanasen vermittelt, sodass Substanzen, die diese Enzyme hemmen, als mögliche Therapeutika entwickelt werden.

Für den Matrixaufbau verantwortlich sind Bausteine wie Glukosamin und Chondroitin-Sulfat. Allerdings stehen hier schon länger entsprechende Nahrungsergänzungspräparate zur Verfügung, deren klinischer Wert unterschiedlich beurteilt wird (Pelletier et al., 2006).

In die gleiche Richtung gehen Ansätze, den Matrixaufbau durch Aktivierung chondrozytärer (also von den Knorpelzellen gebildeter) Glycosylttransferasen zu stimulieren.

Eine weitere Strategie wäre die Reduktion von entzündungsfördernden Cytokin-Wirkungen, aber auch die Aktivierung von Matrixaufbau-stimulierenden Substanzen aus dieser Klasse (Blom et al., 2007).

Eine Korrektur der meist sekundär auftretenden Knochenveränderungen erhofft man sich durch den Einsatz von Bisphosphonaten, die sich gegen Osteoporose bewährt haben.

Für eine ausführlichere Diskussion neuer pharmakologischer Targets, deren Beeinflussung in das Gleichgewicht zwischen belastungsbedingtem Knorpelabbau und Knorpelregeneration eingreifen können, sei auf die Übersichten von Pelletier et al. (2006), Buckwalter und Martin (2006) und Krasnokutzky et al. (2007) verwiesen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass wir zukünftig auf innovative Medikamente hoffen können, die verlangsamend in den der Arthrose zugrundeliegenden Knorpelabbauprozess eingreifen (Aigner et al., 2007b; Abramson et al., 2006; Nixon et al., 2007). Wann die ersten dieser Entwicklungen für eine Therapie zur Verfügung stehen, lässt sich allerdings nicht abschätzen.

Auch die Arthrose - als wichtige Erkrankung des zunehmenden Lebensalters - hat eine klare genetische Komponente, deren Risikobeitrag sich für die betroffenen Gelenke allerdings unterschiedlich darstellen kann: So etwa eine relativ geringe genetische Belastung bei Kniegelenksarthrose, aber höhere genetische Belastung für eine Arthrose der Hand bzw. Hüftgelenke (Aigner and Dudhia, 2003).

Die meisten bisher identifizierten Gene scheinen in die Knorpelbildung bzw. -funktion involviert zu sein (Aigner and Dudhia, 2003; Aigner et al., 2007a). Auch hier ist zu erwarten, dass mit besserer Kenntnis der zum Gesamtrisiko beitragenden individuellen Gene möglicherweise eine Optimierung der Arthrosetherapie ermöglicht wird. Dies gilt besonders dann, wenn bessere protektive bzw. knorpelaufbauende Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Interessante Ansätze sind hier z. B. die Stimulation des Knochenwachstums bei Arthrosepatienten durch Stammzelltherapie oder der Versuch, Knorpelwachstum durch die Injektion autologer Knorpelzellen (Abb. 21) (Oakes, 2004) zu aktivieren.

Bereits heute ist ein weiterer, sehr vielversprechender Ansatz aus der Stammzellforschung hervorgegangen, der im Bereich der regenerativen Medizin (BMBF, 2005) anzusiedeln ist: Die Technik, Gelenkknorpel „in vitro“ (im Labor) aus transformierten Knorpelzellen zu züchten. Erste Ansätze sind hier sehr vielversprechend und lassen hoffen, dass sich daraus eine Therapie entwickeln lässt, die dem langsamen, degenerativen Knorpelabbau entgegenwirkt.

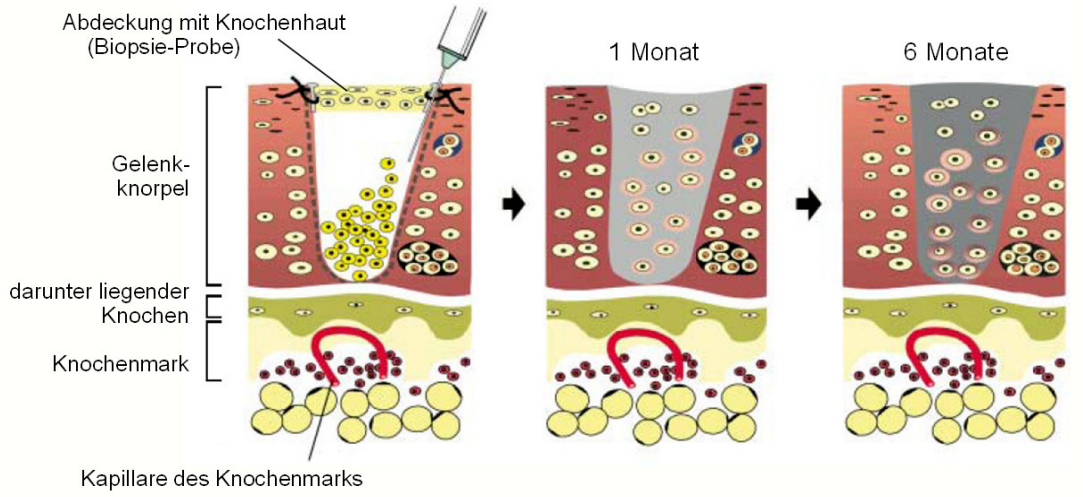


Abb. 21
Gelenkknorpelreparatur durch Implantation einer autologen Chondrozytensuspension (Oakes, 2004). Eine Rissstelle des Knorpels wird zunächst geglättet, um dann nach Implantation autologer Knorpelzellen (z. B. gewonnen aus einer Biopsie desselben Patienten) langsam zuzuwachsen.

3.2.5 Zusammenfassung: Arthrose

- Durch Arthrose bedingte Beeinträchtigungen der Gelenkfunktion belasten den Patienten nicht nur durch Schmerzen und Verlust an Beweglichkeit und Mobilität, sondern auch durch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität
- Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu und erreicht bei 80-Jährigen Werte von 30 bis 40 Prozent.
- Durch häufige Beanspruchung der ambulanten ärztlichen Versorgung, aber auch durch viele Fehlzeiten (und letztlich Frühinvalidität) verursacht Arthrose erhebliche Kosten.
- Zur Therapie stehen neben Gewichtsreduktion, Sport bzw. Bewegungstherapien, schmerz- und entzündungslindernde Medikamente zur Verfügung und im Spätstadium eine Gelenkprothese. Für viele Patienten bleibt die Therapie unbefriedigend.
- Bei der Entwicklung neuer Medikamente stehen Konzepte im Vordergrund, die den Abbau des Gelenkknorpels - als wichtigem primären Mechanismus - verlangsamen bzw. aufhalten sollen. Besser wirksame, besonders aber auch besser verträgliche, schmerzlindernde Medikamente sind daneben ein weiteres Entwicklungsziel.
- Im Bereich der regenerativen Medizin gibt es Ansätze Knorpelwachstum durch Stammzellen oder autologe Knorpelzellen zu aktivieren sowie im Labor Knorpelgewebe zu züchten.

3.3 Alzheimer-Demenz – die Epidemie moderner Gesellschaften

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste altersassoziierte neurodegenerative Erkrankung (Erkrankungen des Nervensystems) und hat mit zunehmender mittlerer Lebenserwartung in den letzten 50 Jahren fast epidemieartig zugenommen. In Deutschland sind zurzeit eine knappe Million Menschen betroffen, die Tendenz ist steigend, vor allem bedingt durch die konstant zunehmende Quote der über 70-Jährigen.

Weltweit geht man heute von über 25 Millionen Patienten aus - für das Jahr 2040 wird die Zahl auf 80 Millionen geschätzt. Dabei wird die Zahl der Betroffenen in den zurzeit noch unterentwickelten Ländern durch die zunehmende Lebenserwartung besonders stark steigen (Abb. 22) (Ferri et al., 2005). Ab 65 nimmt die Krankheitshäufigkeit exponentiell zu und erreicht bei 80-85-Jährigen über 40 Prozent (Ferri et al., 2005).

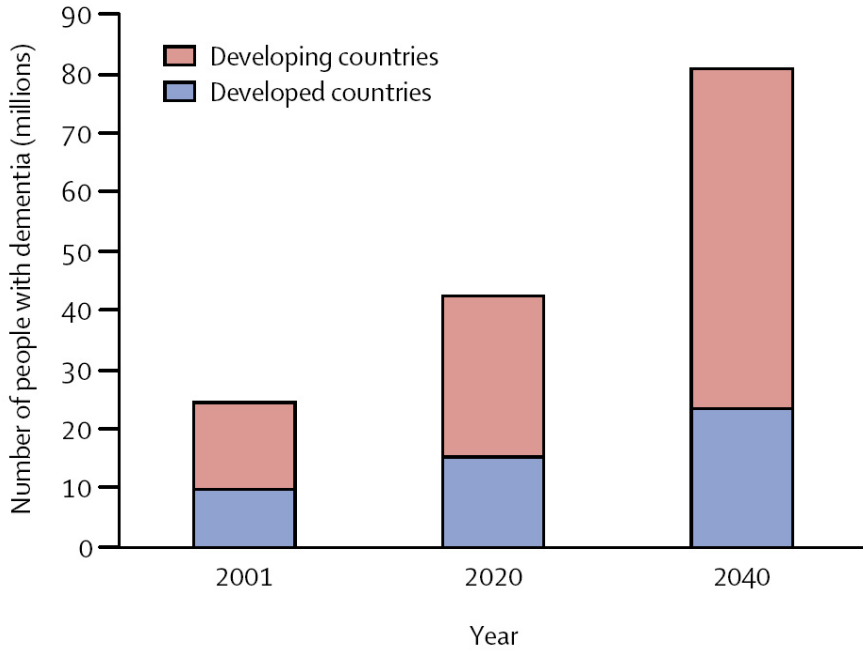


Abb. 22
Anzahl der Menschen mit Demenz in entwickelten Ländern und Entwicklungsländern für 2001, 2020 und 2040 (nach Ferri et al., 2005)

Die Patienten leiden anfänglich unter Gedächtnisstörungen, besonders des Kurzzeitgedächtnisses, und an einem Verlust anderer intellektueller Fähigkeiten, wie Konzentrations-, Orientierungs- und Verständnisfähigkeit. Im weiteren Verlauf treten vielfältige neuropsychologische Symptome, wie Sprachstörungen, Wahrnehmungsstörungen und manuelle Funktionsstörungen auf. Im Endstadium kann es zu einem vollständigen Verlust der Persönlichkeit kommen.

Während in den ersten Jahren der Erkrankung die wesentlichen körperlichen Funktionen erhalten bleiben, werden in den Spätstadien auch vegetative und motorische Kontrollmechanismen gestört, sodass die Patienten pflegebedürftig werden und in der Regel an

Folgeerkrankungen sterben. Nach klinischer Diagnose beträgt der durchschnittliche Krankheitsverlauf zwischen 5 und 8 Jahren.

3.3.1 Pathophysiologie der Demenz

Im Vergleich zum Bluthochdruck und der Arthrose gibt es heute relativ gute Erkenntnisse darüber, wie es bei Alzheimer-Patienten zum langsamen Untergang von bestimmten Strukturen im Gehirn kommt (Haass and Selkoe 2007; Hauptmann et al., 2005):

Histopathologisch lässt sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten die Ablagerung eines Eiweißkörpers (Beta-Amyloid) in Form von extrazellulären Plaques nachweisen, sowie intrazelluläre fibrilläre Strukturen bestehend aus pathologisch stark phoshoryliertem – also chemisch verändertem – Tau-Protein, einem Protein des Zellskeletts, das durch die übermäßige Phosphorylierung seine Funktion verliert (Abb. 23).

Beide intrazelluläre Veränderungen führen über noch nicht geklärte Mechanismen letztlich zu einem deutlichen Verlust von Synapsen und Nervenzell-Fortsätzen und letztlich zu einer Degeneration von Nervenzellen, wobei nicht alle Hirnstrukturen gleichermaßen betroffen sind, sondern zunächst die Regionen Hippocampus und parietaler Cortex und erst später der frontale Cortex und andere Strukturen.

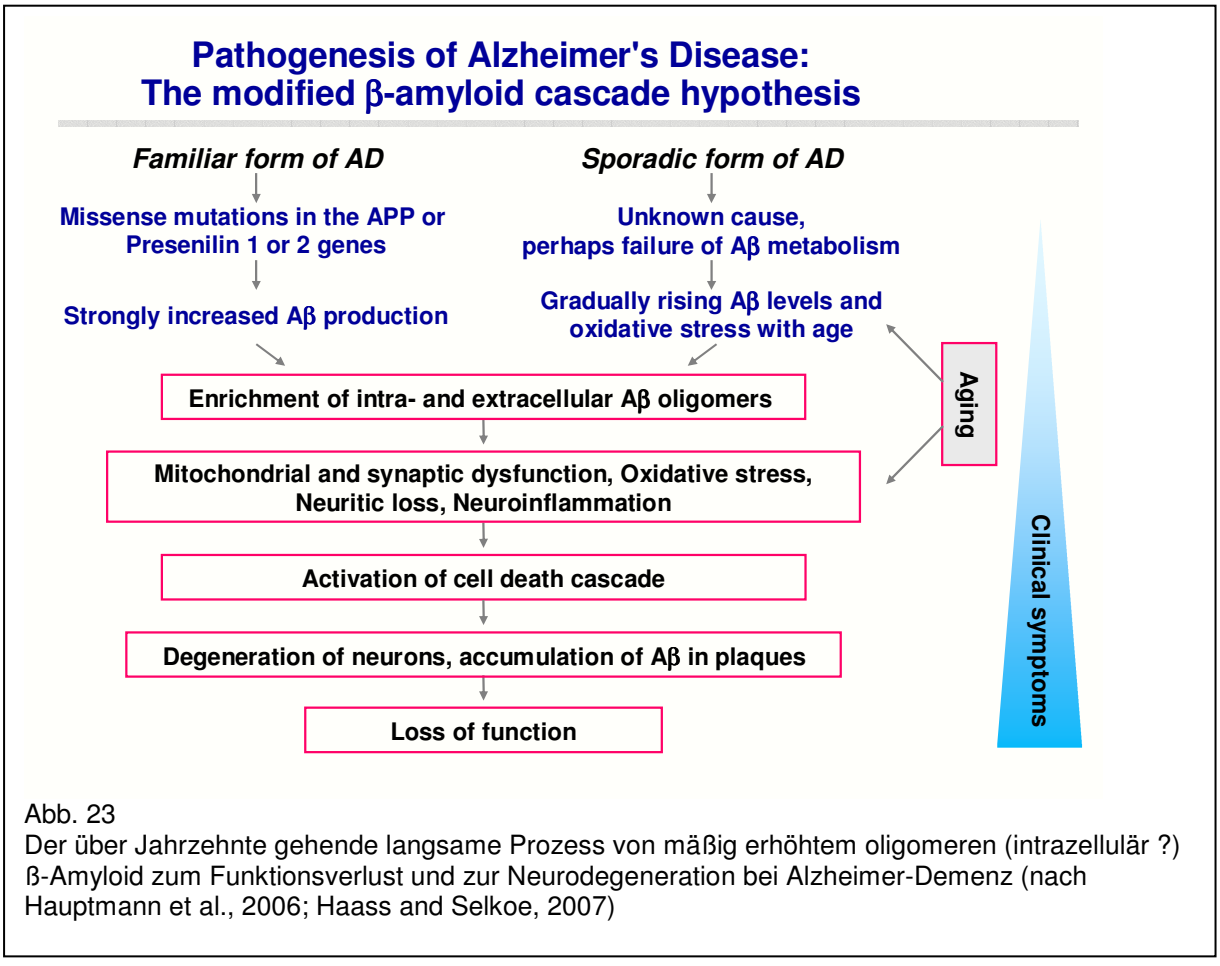


Abb. 23
Der über Jahrzehnte gehende langsame Prozess von mäßig erhöhtem oligomeren (intrazellulär ?) ß-Amyloid zum Funktionsverlust und zur Neurodegeneration bei Alzheimer-Demenz (nach Hauptmann et al., 2006; Haass and Selkoe, 2007)

Besonders betroffen, vor allem im Frühstadium, sind cholinerge Neurone (d.h. Nervenzellen, die zur Signalübertragung den Botenstoff Acetylcholin verwenden), deren Zellkörper in

Hirnstamm-Strukturen lokalisiert sind und mit ihren Ausläufern Verbindungen in die Regionen Hippocampus und Teile der Hirnrinde haben. Ihr Verlust wird besonders mit der Einschränkung von verhaltenssteuernden Fähigkeiten wie Gedächtnis, Konzentration, Merkfähigkeit und Verständnisunfähigkeit in Verbindung gebracht – wobei allerdings auch andere Mechanismen eine Rolle spielen.

Neben sehr seltenen genetischen Fällen, die zum Teil auf Punktmutationen bestimmter für die β-Amyloid-Bildung wichtiger Enzyme zurückgehen, und bei sämtlichen Patienten, die sie haben, zur klinischen Manifestation der Erkrankung schon im Alter von 30 bis 40 Jahren führen können, ist die weit überwiegende Zahl der Erkrankungen nicht primär genetisch bedingt. Allerdings gibt es eine klare familiäre Häufung, die auf eine multigenetische Komponente hinweist. Wichtigster - um nicht zu sagen einziger – bislang klar definierter Risikofaktor ist das zunehmende Alter.

Die Häufigkeit der Alzheimer-Demenz liegt bei 60-Jährigen deutlich unter 5%, bei 65-Jährigen im Bereich von 5%, um dann exponentiell mit zunehmendem Alter anzusteigen. Sie erreicht bei 80- bis 85-Jährigen einen Wert von 30 bis 40%. Schon im Frühstadium der Erkrankung kann die Fähigkeit der Patienten zum selbständigen und eigenbestimmten Leben eingeschränkt sein, sodass Patienten mit Alzheimer Demenz schon früh eine konstante Betreuung benötigen, die zurzeit noch meist von Angehörigen (Partner, Kinder, andere Verwandten) geleistet wird. Die meisten Patienten sind in den Spätstadien der Erkrankung voll pflegebedürftig.

Aufgrund des im Mittel über 5 bis 8 Jahre gehenden, langsamen Verlaufes, in dem die Patienten zunehmend betreuungs- und auch pflegebedürftig werden, verursacht die Alzheimer-Demenz, wie auch andere Demenzen, enorme Kosten für unser Gesundheitssystem. Diese sind, wie in Tab. 19 gezeigt, pro Jahr und pro Patient erheblich, und nehmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Demenz (gemessen über den Minimentalstatus, kurz MMSE) zu. Bei diesen Kosten machen Behandlungskosten, wie in Tab. 19 zu sehen ist, nur einen kleinen Teil aus. Die höchsten Kosten fallen im Endstadium der Erkrankung für die institutionalisierte Pflege an. Auf dieser Basis vorgenommene Modellrechnungen haben gezeigt, dass durch eine adäquate Therapie wahrscheinlich Betreuungs- und Pflegekosten eingespart werden können (Kulp und v. d. Schulenburg, 2002).

Tabelle 19:

Jährliche Aufwendungen der gesetzlichen Krankenkassen und der gesetzlichen Pflegeversicherung pro Demenzpatient

MMSE	GKV			GPV	
	stationäre Leistungen	Ambulante Leistungen	Medikamente	ambulant	Institutionaliseirt
21-26	58€	565€	543€	2.967€	0€
15-20	50€	625€	553€	1.841€	9.218€
10-14	49€	716€	466€	7.640€	9.992€
<10	97€	330€	342€	8.170€	16.106€

Quelle: Kulp und v.d. Schulenburg (2002).

3.3.2 Das therapeutische Ziel: Die Verlangsamung des Krankheitsprozesses

Eine adäquate Therapie, die idealerweise nicht nur symptomatische Verbesserungen bringt, sondern eine Verschiebung der klinischen Manifestation der Erkrankung ins höhere Alter leistet, würde die ökonomischen, aber auch medizinisch-sozialen Folgen der Erkrankung erheblich lindern.

Da die Häufigkeit der Alzheimer-Demenz in sehr hohem Alter am häufigsten ist, diese Patienten aber nur noch eine begrenzte Lebenserwartung haben, sind perspektivische Berechnungen möglich und zeigen, dass z. B. eine Intervention, die das relative Erkrankungsrisiko nur um 10% senkt (berechnet für die USA) eine Reduktion der Erkranktenzahl von 8,6 auf 7,9 Millionen Patienten bedeuten würde, also knapp 1 Million Menschen weniger. Bei einer 25%igen Reduktion des Krankheitsrisikos wäre eine Reduktion von 8,6 auf 6,4 Millionen Patienten zu erwarten und bei einer 50%igen Risikoreduktion sogar eine knappe Halbierung der zu erwartenden Erkrankungen (Brockmeyer et al., 1998).

Zu ähnlichen Zahlen kommt De La Fuente-Fernandes (2006), der unter der Annahme eines 5%igen Schutzes vor dem neurodegenerativen Prozess in zwei Modellen bei einem Alter von 65 bis 69 Jahren eine Reduktion der Häufigkeit von ca. 50% berechnen konnte. Zwar nimmt die Schutzwirkung mit zunehmendem Alter ab, aber selbst bei 90-Jährigen beträgt sie für den Rest ihres Lebens noch ungefähr 20%.

Die Berechnungen sind deshalb interessant, weil das zweite Modell nicht von einer eigentlichen Verlangsamung der neurodegenerativen Grunderkrankung ausgeht, sondern nur auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit abstellt, die trotzdem einen substantiellen Beitrag in der Verlangsamung der Manifestation ausgeprägterer klinischer Symptomatik liefert (De La Fuente Fernandes, 2006).

Diese Daten sind bedeutsam, da wir nicht nur in die aktuellen, sondern auch in die zukünftigen Therapien der Alzheimer Erkrankung (vermutlich) zu hohe Erwartungen setzen: Wir wünschen uns, dass der Patient ungeachtet des jeweiligen Krankheitsstadiums immer eine signifikante und klar erkennbare Verbesserung seiner Symptomatik zeigt.

Auch aus der Erfahrung erster klinischer Studien mit krankheitsverlaufverändernden („disease modifying“), kausalen Therapie-Konzepten muss diese Vorstellung dahingehend relativiert werden, dass wir, ähnlich wie beim Bluthochdruck, viele Patienten über längere Zeit behandeln müssen, um dann zu wissen, dass nach Jahren der chronischen Behandlung ein gewisser Prozentsatz in seinem Krankheitsverlauf verlangsamt oder vor einem weiteren Voranschreiten der Krankheit geschützt ist.

Empfehlungen, wie sie in aktuellen Therapie-Leitlinien stehen (Abb. 24), drei Monate nach Therapiebeginn die Fortführung von einem am Individuum messbaren therapeutischen Effekt abhängig zu machen (Arzneimittelkommission 2004), müssen aus diesem Grund überdacht werden.

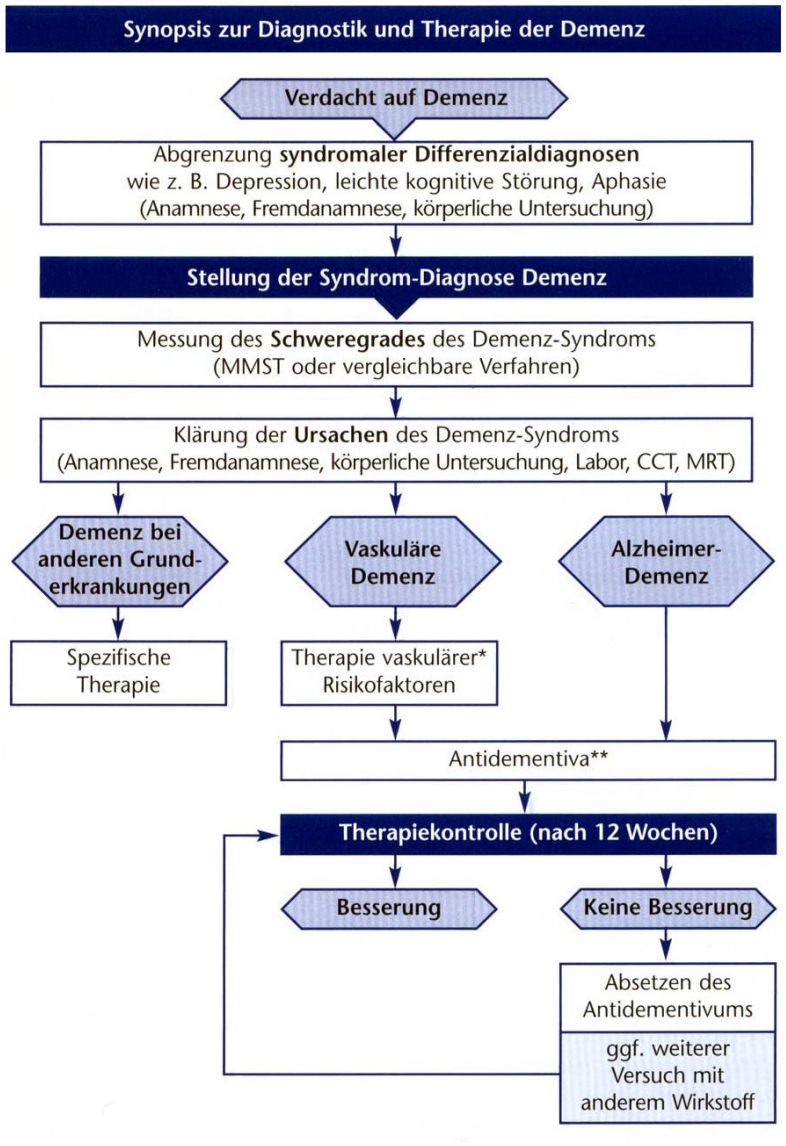


Abb. 24
Empfehlungen der Arzneimittelkommission zur Demenztherapie
(Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2004)

3.3.3 Die aktuelle therapeutische Situation

Zurzeit stehen zur Therapie von Alzheimer-Patienten drei unterschiedliche Acetylcholinesterasehemmstoffe und der NMDA-Antagonist Memantine zur Verfügung.

Für alle vier Substanzen ist in groß angelegten, neueren klinischen Studien die therapeutische Wirksamkeit belegt. Ihre Anwendung wird in nationalen und internationalen Richtlinien empfohlen (Arzneimittelkommission 2004; Qaseem et al., 2008). Durch die symptomatische Verbesserung kann der klinische Krankheitsverlauf um ca. 6 – 8 Monate herausgezögert werden, ohne dass allerdings der degenerative Krankheitsprozess wesentlich verlangsamt wird (Wilkinson et al., 2004).

Daneben gibt es ältere Antidementiva (Demenzmittel) in Deutschland, wie z.B. Ginkgo-biloba-Extrakt und Piracetam: Während es für Piracetam keine neueren klinischen Studien

mit Alzheimer-Patienten gibt - sind für Ginkgo-biloba-Extrakt eine ganze Reihe solcher Studien vorhanden. Jedoch ist hier die Datenlage nicht so konsistent wie bei den Acetylcholinesterasehemmstoffen. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit kann ein solcher Extrakt bei einigen Patienten allerdings eine Alternative darstellen (Arzneimittelkommission, 2004).

Allen Substanzen ist gemein, dass sie über unterschiedliche Mechanismen eher eine symptomatische Verbesserung als einen Eingriff in den degenerativen Prozess bewirken: Die Acetylcholinesterasehemmstoffe, indem sie dem durch die starke Degeneration Acetylcholin-haltiger Nervenzellen bedingtem Acetylcholindefizit durch eine Verlangsamung des Abbaus außerhalb der Zellen entgegenwirken, Memantine durch eine Blockade der durch leicht erhöhte Glutamatfreisetzung bedingten konstanten Überaktivierung von Nervenzellen und Ginkgo-biloba-Extrakt und Piracetam wahrscheinlich hauptsächlich über eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion und damit über eine vermehrte Bereitstellung von energiereichen Phosphaten in Nervenzellen.

Für alle Substanzen ist die Wirksamkeit begrenzt. Nicht jeder Patient spricht messbar oder klar erkennbar auf das Medikament an. Die ersten vier Medikamente haben zudem auch relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Aktuelle Zahlen für 2005 lassen den Schluss zu, dass bei einer Million Demenzpatienten in Deutschland und 70 Millionen verordneten durchschnittlichen Tagesdosen nur ein geringer Teil der Patienten (geschätzt 20 Prozent) längerfristig mit den genannten Substanzen therapiert wird (Schwabe und Pfaffrath, 2006).

3.3.4 Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie

Im Gegensatz zur Situation bei Bluthochdruck und Arthrose ist die Erforschung der Grundlagen der Alzheimer-Demenz in den letzten 15 Jahren erheblich weitergekommen.

Obwohl wir immer noch kein abschließendes Bild formulieren können, sind wir heute durchaus in der Lage, ein Szenario wie in Abb. 23 zu entwickeln. Dabei sind Störungen in der Phosphorylierung von Tau und die Akkumulation von kleinen β-Amyloid-Aggregaten wahrscheinlich die ersten Ereignisse, die über eine lange Kaskade von Mechanismen (Fehlfunktion von Mitochondrien und Synapsen, vermehrte Ablagerung von β-Amyloid in Plaques außerhalb der Zellen, vermehrte Fibrillenbildung aus hyperphosphoryliertem Tau in den Zellen) zu einem massiven Verlust an Nervenzellausläufern und Synapsen und letztlich von Nervenzellen führen.

Gerade im Frühstadium der Erkrankung haben wir verlässliche Hinweise darauf, dass auch der normale Hirnalterungsprozess beschleunigend oder additiv in diese Kaskade eingreifen kann.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse zur Pathophysiologie hat man in der pharmazeutischen Industrie weltweit eine ganze Reihe von therapeutischen Strategien entwickelt, die unter dem Stichwort “disease modifying“ (krankheitsmodifizierend) zusammengefasst werden. Von ihnen nimmt man an, dass sie zumindest verlangsamend in diesen sehr komplexen Pathomechanismus eingreifen können. Dazu wird weltweit mit großer Intensität bei praktisch allen großen pharmazeutischen Firmen geforscht.

Wichtige der zurzeit in verschiedenen Stadien der Arzneimittelentwicklung untersuchten “disease modifying“-Konzepte sind in Tab. 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Wichtige „disease-modifying“-Konzepte für die Alzheimer-Therapie, für die zurzeit weltweit potentielle Arzneistoffe entwickelt werden

- Hemmung der Sekretasen, die für Bildung von β-Amyloid verantwortlich sind
- Hemmung der β-Amyloid-Aggregation
- Beschleunigte Elimination von β-Amyloid durch Antikörper (aktive bzw. passive Immunisierung)
- Reduktion der Tau-Hyperphosphorylierung
- Stimulation der Neubildung von Nervenzellen oder Nervenzellfortsätzen bzw. Synapsen
- Aktivierung von Wachstumsfaktoren wie NGF
- Schutz der Nervenzellen vor freien Radikalen
- Reduktion von Cholesterin im Gehirn
- Verbesserung der Funktion der Mitochondrien
- Reduktion von Entzündungsprozessen im Gehirn

Einige Übersichten zu den Themen: Lecanu and Papadopoulos (2007), Igbal and Grundke-Igbal (2007), Klafki et al. (2007, Cummings et al. (2007), Robertson and Mucke (2006).

Die meisten der oben genannten Konzepte beschäftigen sich mit einer Verringerung der Belastung des Gehirns durch das β-Amyloid, dem man heute aufgrund der Tatsache, dass die meisten Risikogene zu einer vermehrten Bildung von β-Amyloid führen, eine kausale Rolle zuspricht. Diese Wirkung wird wahrscheinlich schon sehr früh, ganz zu Beginn des neurodegenerativen Prozesses, relevant (Haass and Selko, 2007).

Sehr starkes Augenmerk legt man zudem auf Hemmstoffe der β- bzw. γ-Sekretase - also der Enzyme, die das β-Amyloid-Peptid aus einem großen Vorläuferprotein (Nguyen et al., 2006; Lundkvist and Näslund, 2007) herstellen.

Andere Konzepte sollen die Aggregation des β-Amyloid-Peptides zu kleineren Oligomeren oder späteren Fibrillen verhindern.

Wieder andere beschäftigen sich mit einer Reduktion der Neurotoxizität von β-Amyloid oder mit dessen beschleunigtem enzymatischen Abbau (Klafki et al., 2006).

Für zwei Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien sind bereits abgeschlossene Phase-III-Daten vorhanden, wonach diese keine klare Wirkung auf die klinische Symptomatik gezeigt haben: für den β-Amyloid-Aggregationshemmer Tramiprosate (Sullivan, 2007) und den γ-Sekretasehemmstoff Tarenflurbil (Pollack, 2008). Diese negativen Befunde waren überraschend und zugleich enttäuschend: Sie zeigen, dass auch im Bereich dieser “disease modifying“-Konzepte nicht in jedem Fall mit sprunghaften Verbesserungen der therapeutischen Situation gerechnet werden darf.

Große Hoffnung setzt man zudem auf die aktive oder passive Immunisierung (Weiner and Frenkel, 2006), bei der entweder durch eine Impfung die Bildung körpereigener Antikörper gegen β-Amyloid-Peptid angeregt oder dem Patienten direkt gentechnisch erzeugte Anti-β-

Amyloid-Peptid-Antikörper infundiert werden. Bei beiden Ansätzen ist es das Ziel, dass die Antikörper die Eliminierung des β-Amyloids aus dem Gehirn beschleunigen.

Der Ansatz der Aktivimpfung gegen Alzheimer hat einige Rückschläge hinnehmen müssen. Zum einen sind bei einem experimentellen Impfstoff in der ersten Phase-II-Studie bei einigen Patienten schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten (Weiner and Frenkel, 2006). Zum anderen zeigte eine kürzlich publizierte Langzeitauswertung derjenigen Patienten der damaligen Studie, bei denen diese Impfung zu einer Bildung von Antikörpern geführt hatte, zwar eine Reduktion der β-Amyloid-Belastung, aber keinen signifikanten Effekt auf die Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung (Holmes et al., 2008).

Perspektivisch setzt man hier auf passive Immunisierung bzw. aktive Immunisierung mit veränderten Epitopen, die gezielter zu einer Stimulation der humoralen Immunabwehr (körpereigene Antikörper) führen und weniger die zelluläre Immunität (Abwehr durch T-Zellen) beeinflussen, die für die schweren Nebenwirkungen verantwortlich war. So wird ein in diesem Sinne verbesserter Impfstoff (ACC-001) derzeit in klinischen Studien der Phase II erprobt. Auch hier ist zu erwarten und zu hoffen, dass die weiteren Studien zu interessanten und verwertbaren Ergebnissen führen werden; aber auch hier zeichnet sich ab, dass die Entwicklung langsamer verlaufen wird, als ursprünglich geplant.

Viele andere Wirk- und Impfstoffe werden zurzeit präklinisch und in frühen klinischen Phasen untersucht. Es ist zu hoffen, dass im Rahmen der breit angelegten Alzheimer-Forschung die eine oder die andere Substanz sich als wertvoll erweisen wird und damit die präklinischen Konzepte (Tab. 20) bestätigt werden. Auch hier müssen wir annehmen, dass überzeugende Belege für eine therapeutische Wirksamkeit wahrscheinlich nur in großen, an vielen Patienten durchzuführenden, klinischen Studien gewonnen werden können.

Wie wichtig es ist, in allen Richtungen wissenschaftlich offen zu sein, zeigt eine aktuelle klinische Studie mit einer als Allergiemedikament verwendeten Altsubstanz aus Russland (Dimebon), die einen erstaunlichen Effekt zeigte (Doody et al., 2008), der bislang durch keines der präklinischen Konzepte erklärt wird - es ist allerdings auch mehr als unwahrscheinlich, dass die antihistaminischen Eigenschaften des Präparates (für es ursprünglich entwickelt wurde) hier relevant sind. Am wahrscheinlichsten ist eine Verbesserung der mitochondrialen Dysfunktion, die auch unserer eigenen Forschung nach als wesentlicher gemeinsamer Nenner in der Alzheimer-Pathologie gilt (Abb. 27).

Bei der häufigen, für die Praxis relevanten, sporadischen Form der Alzheimer-Erkrankung gibt es zwar eine klare genetische Komponente, die aber multigenetisch ist und bei der man die einzelnen individuellen Genanteile nicht kennt.

Erste Ansätze, vor diesem Hintergrund Therapien durch pharmakogenetische Strategien zu optimieren (APOE- bzw. CYP-Polymorphismen), konnten nach interessanten Initialbefunden nicht bestätigt werden (Cakabelos, 2008). Trotzdem ist auch hier zu erwarten, dass mit besserer Kenntnis der beteiligten Risikogene sich der Krankheitsverlauf besser beurteilen und das therapeutische Ansprechen besser vorhersagen lassen wird.

Ähnlich wie bei anderen degenerativen Erkrankungen setzt man zudem große Hoffnung in die Stammzelltherapie, bei der inzwischen allerdings eine gewisse Ernüchterung aufgetreten ist, da vom degenerativen Prozess der Erkrankung viele unterschiedlich ausdifferenzierte

Nervenzellen im Gehirn betroffen sind. Damit wird eine gezielte, auf nur eine Nervenzellpopulation gerichtete, Stammzelltherapie sehr schwierig.

Ansätze mit cholinergen Nervenzellen in Analogie zum Ersatz dopaminerger Nervenzellen bei Parkinson waren nicht sehr vielversprechend, sodass man auch hier noch die weitere Entwicklung abwarten muss, um eine klarere Aussage für die Alzheimer-Demenz treffen zu können (Koreka et al., 2007; Sugaya et al., 2007; Heese et al., 2006; Roses et al., 2007).

3.4.5 Zusammenfassung: Alzheimer Demenz

- Alzheimer-Demenz ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung.
- Die Häufigkeit nimmt ab dem 65sten Lebensjahr exponentiell zu und liegt bei 80 bis 85-Jährigen zwischen 30 bis 40 Prozent.
- Durch den hohen Betreuungs- bzw. Pflegebedarf (im Endstadium) ist die finanzielle Belastung unserer Gesellschaft durch die Erkrankung enorm und wird weiter steigen.
- Mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten kann bei vielen - aber nicht allen - Patienten eine funktionelle Verbesserung erreicht werden und gegebenenfalls eine Verzögerung der klinischen Verschlechterung um einige Monate.
- Die intensive Forschung nach neuen Alzheimer-Medikamenten konzentriert sich hauptsächlich auf krankheitsmodifizierende Strategien und zielt meist darauf ab, Konzentration und Neurotoxizität des für Erkrankung typischen Ablagerungsproduktes β-Amyloid zu reduzieren. Das gilt auch für die sogenannten „Alzheimer-Impfungen“. Etliche Präparate haben bereits das Stadium der klinischen Erprobung erreicht.

III FAZIT: Der Beitrag der pharmazeutischen Industrie zu den Herausforderungen einer alternden Gesellschaft

1. Die Tatsachen

Die demografische Entwicklung der letzten 100 Jahre brachte den Menschen eine Verdopplung der Lebenszeit: Die Bevölkerung Deutschlands ist heute eine der ältesten der Welt. Bereits nach dem Jahr 2000 führte der Sachverhalt, dass mehr über 60-Jährige als unter 20-Jährige in Deutschland lebten, zur demographischen Wende. Die Zahl der Personen, die 60 Jahre und älter sind, wird bis zum Jahr 2050 um rund zehn Millionen zunehmen. Am stärksten allerdings wird die Gruppe der Hochbetagten wachsen. Waren im Jahr 2000 3,1 Millionen deutsche Frauen und Männer über 80 Jahre alt, werden es 2050 neun bis elf Millionen sein. Im Kontext dieser Entwicklungen können rund 4.000 Menschen jährlich bereits ihren hundertsten Geburtstag feiern.

Der demografische Wandel ist ein globales Phänomen: Während die Bevölkerungen in den Industrieländern bereits relativ alt sind, vollziehen sich in den Transitions- und Entwicklungsländern die Umbrüche erst jetzt, allerdings in rasantem Tempo. Die Zahl alter Menschen wird weltweit steigen. Ist heute ein Zehntel der Weltbevölkerung 60 Jahre und älter, so wird 2050 mehr als ein Fünftel über 60 Jahre alt sein. Europa wird an der Spitze der demografischen Alterung bleiben, aber die Transitions- und Entwicklungsländer ziehen nach. Ein langes Leben wird für immer mehr Menschen zur Realität und das Leben zwischen 80 und 100 Jahren in den Industrienationen von der Ausnahme zur Regel.

Die gewonnen Lebensjahre sind ein Zugewinn an gesunder Lebenszeit: Die gewonnenen Lebensjahre müssen nicht Jahre in Krankheit sein. Wenn alte Frauen und Männer immer jünger zu werden scheinen - so ist dies tatsächlich so: Ein heute Siebzigjähriger ist in vieler Hinsicht so wie ein Fünfundsechzigjähriger der Generation davor. Es häufen sich die Befunde, denen zufolge das handicapfreie Alter stärker als die gesundheitlich eingeschränkte Lebensphase wächst. So zeigen Kohortendaten des Mikrozensus, dass der Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung sich verbessert. Der Anteil der gesunden Jahre zwischen dem 59. und 77. Altersjahr lag bei den 1907 Geborenen noch bei 72%, beim Jahrgang 1913 bereits bei 74% und beim Jahrgang 1919 dann bei 77%.

Aber ein langes Leben bedeutet auch Umgang mit mehr Erkrankungen: So wie es Belege für die Verbesserung des Gesundheitsstatus der älteren und alten Bevölkerung gibt, bestehen auch Anhaltspunkte für eine insgesamt expandierende Morbidität. Die allgemeine Lebenszeitverlängerung erhöht die Möglichkeit der Manifestation einer vormals latenten chronischen Krankheit. Chronische Erkrankungen sind heute weltweit die Hauptursache für Behinderung, Pflegebedürftigkeit und Tod. Das 80. Lebensjahr ist gleichsam die Wetterscheide für Gesundheit und Krankheit im Alter! Es steigen zum Beispiel die Prävalenzraten für die mittelschweren und schweren Demenzen von 6% bei den 75-79-Jährigen auf 24% bei den 85-89-Jährigen. Die Zahl der Pflegebedürftigen erhöht sich im Vergleich der unter und über 80-Jährigen von 3,5% auf 28%.

Krankheiten im Alter sind meist chronische Krankheiten: Das Krankheitsspektrum alter Menschen ist gekennzeichnet durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Stoffwechselerkrankungen, Krebserkrankungen und psychische Krankheiten. Hinzu

kommen sensorische Einschränkungen der Augen und Ohren sowie Verletzungen, vor allem Frakturen des Hüftgelenks und Oberschenkels. Erste Studien geben zu erkennen, dass dieses Panorama gleichermaßen die Krankheitslast der rapid wachsenden Zahl alter Menschen in den Transitions- und Entwicklungsländern prägen wird.

Typisch für das Alter ist die Multimorbidität: In der Altersgruppe 70 bis 85 Jahre hat jede vierte Person fünf und mehr Erkrankungen. Ein weiteres Merkmal der (chronischen) Erkrankungen im Alter ist die starke Diskrepanz zwischen objektiver Diagnose und subjektivem Beschwerdegrad. Während unter den objektiven Diagnosen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Risikofaktoren im Vordergrund stehen, sind unter den Ursachen schwerer subjektiver Beeinträchtigungen Erkrankungen des Bewegungsapparates am häufigsten.

Über den Ausgabenanstiegs bei den Krankheitskosten in altersgewandelten Gesellschaften wird viel spekuliert: Generell ist auf einen linearen Zusammenhang zwischen Alter und Kostenanstieg für Gesundheitsleitungen nicht ohne weiteres zu schließen. Die über 65-Jährigen stellen keine homogene Gruppe dar und erfordern einen differenzierten Blick auf das Krankheitsspektrum, die Versorgungsbedarfe und die Inanspruchnahme von Leistungen. Die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben für Gesundheitsleitungen werden steigen, weil immer mehr Menschen immer länger leben. Allerdings wird sich die Entwicklung nicht explosionsartig vollziehen, da mit höherer Wahrscheinlichkeit die gewonnenen Lebensjahre mit einem Mehr an gesunden Lebensjahren einhergehen werden. Kostentreiber wären entsprechend der Prognosen zusätzlich gewonnene Lebensjahre im Zustand schwerer Krankheit und Gebrechlichkeit.

Die Arzneimitteltherapie spielte für die Verlängerung der mittleren Lebenserwartung eine wichtige Rolle: Sie ist verbunden mit einem Gewinn von ca. drei Wochen pro Jahr. Diese Effekte waren, trotz erhöhter Kosten für Medikamente, mit einem signifikanten ökonomischen Gewinn verbunden, da nicht-medikamentöse Maßnahmen reduziert wurden. Selbst für Entwicklungsländer kann gezeigt werden, dass eine adäquate Bluthochdrucktherapie nicht nur zu einer substantiellen Verlängerung der Lebenserwartung führen kann, sondern auch im Hinblick auf die Kosten/Nutzen-Effektivität einen positiven Einfluss hätte.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben als Todesursache zugenommen: Der Bluthochdruck mit seinen gravierenden Folgeerkrankungen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit (einschließlich des Herzinfarktes) und Niereninsuffizienz stellt das größte Problem dar. Mäßiger Bluthochdruck ist für Patienten meist nicht mit Beschwerden verbunden, dies führt zu einer schlechten Akzeptanz und Therapietreue der Patienten. Selbst mäßig erhöhter Blutdruck kann aber als chronische und nicht reversible Grunderkrankung die Basis für Erkrankungen mit Todesfolge sein. Pro Jahr sterben in Deutschland mehr als 400 000 Menschen an Bluthochdruck bzw. seinen Folgeerkrankungen. Die Häufigkeit eines Bluthochdrucks steigt mit zunehmendem Lebensalter und beträgt bei über 60-jährigen ca. 50%. Über 90% der über 70-jährigen haben dabei einen systolischen Bluthochdruck.

Eine Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in höheren Lebensjahren ist erreichbar, aber weniger durch eine noch optimalere Behandlung der Patienten mit sehr hohem Bluthochdruck als durch eine Therapieoptimierung bei der sehr großen Gruppe von Patienten mit leichten bzw. mittelstark erhöhten Blutdruckwerten. Obwohl die Diagnose relativ leicht gestellt werden kann und medikamentöse Therapieformen in großer Breite und sehr preiswert zur Verfügung stehen, liegt in Deutschland und in anderen Industrieländern die Versorgung von Bluthochdruckpatienten weit hinter den Möglichkeiten und Erwartungen zurück. Allein durch eine Optimierung der Erfassung von Bluthochdruckpatienten und deren adäquate Therapie könnten in erheblichem Maße die Hypertonie-abhängigen Sekundärerkrankungen reduziert werden. Dies ist auch sehr gut für den älteren Hypertoniker belegt. Neuartige Präparate gegen Bluthochdruck sind in der klinischen Erprobung, die die Therapietreue verbessern oder auch bei bislang schwer senkbarem Bluthochdruck ansprechen sollen.

Arthrose ist eine wesentliche Ursache für eine verminderte Lebensqualität im Alter: In westlichen Ländern wird die Häufigkeit von arthrotischen Veränderungen der Gelenke auf über 10% geschätzt - sie nimmt im höheren Lebensalter deutlich zu. Bis zu einem Alter von 60 Jahren sind Männer und Frauen nicht wesentlich unterschiedlich betroffen, im höheren Lebensalter ist die Erkrankung bei Frauen häufiger. Übergewicht, fehlende Bewegung und reduzierte Muskelkraft sind belegte Risikofaktoren für die Ausbildung einer Arthrose mit zunehmendem Alter.

Die Therapie mit schmerzlindernden Medikamenten ist eine wesentliche Säule im Umgang mit der Erkrankung: Arthrose ist keine lebensbedrohende Erkrankung, aber aufgrund der Einschränkung von Mobilität und chronischen Schmerzen eine der führenden Erkrankungen im Hinblick auf eingeschränkte Lebensqualität und Behinderung. Arthrose als wichtige chronische Alterserkrankung verursacht hohe medizinische Kosten und führt nicht selten zur Frühinvalidität. Mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten ist im Wesentlichen eine Reduktion der chronischen Gelenkschmerzen möglich. Medikamente, die in den degenerativen Prozess des arthrotischen Gelenkes verlangsamend eingreifen, gibt es zurzeit nur im Ansatz.

Die zur Verfügung stehenden Analgetika haben unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potentielle Risiken besonders in der Langzeittherapie: Die Coxibe als innovative Weiterentwicklung der älteren nicht-steroidalen Analgetika haben einen großen Vorteil in der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit. Der Umfang ihrer Anwendung wurde gebremst, als in Studien Hinweise für ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko bei Dauermedikation gefunden wurde. Ein solches Risiko wurde in der Zwischenzeit aber auch für die älteren nicht-steroidalen Analgetika belegt.

Erste Erfolge der regenerativen Medizin: Mit rekombinant hergestellten Knorpelzellen bzw. mit gentechnisch verändertem Knorpelgewebe sind heute im ersten Ansatz therapeutische Verfahren eingeführt, die bis zu einem gewissen Grad zu einem Ersatz für verloren gegangenes Knorpelgewebe führen können.

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung und die Epidemie moderner Gesellschaften: Die Patienten leiden unter Gedächtnisstörungen, besonders des Kurzzeitgedächtnisses, aber auch Defiziten in anderen intellektuellen Fähigkeiten wie Orientie-

rungs-, Konzentrations- und Verständnisfähigkeit. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten vielfältige neuropsychologische Symptome und ein Verlust der Persönlichkeit auf. Während in den ersten Jahren der Erkrankung die wesentlichen körperlichen Funktionen erhalten bleiben können, werden in den Spätstadien der Erkrankung auch vegetative und motorische Kontrollmechanismen gestört, so dass die Patienten pflegebedürftig werden und in der Regel an Sekundärkomplikationen sterben. Nach der klinischen Diagnose beträgt der durchschnittliche Krankheitsverlauf zwischen fünf und acht Jahren.

Wichtige neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie: Anders als beim Bluthochdruck und der Arthrose ist die Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz relativ gut erforscht, wenn auch wichtige Fragen immer noch offen bleiben. Heute geht man davon aus, dass neurotoxische Effekte von β-Amyloid, dem wichtigsten Bestandteil der extrazellulären Alzheimer-typischen Plaques, eine wichtige Rolle spielen. Viele zurzeit intensiv beforschte innovative Ansätze für zukünftige Alzheimer-Medikamente verfolgen daher die Strategie, Konzentration oder neurotoxische Wirkung von β-Amyloid im Gehirn zu reduzieren. Mehrere Wirkstoffe und Impfstoffe befinden sich in der klinischen Erprobung, z.T. schon in der letzten klinischen Phase.

Schon eine mäßige Verlangsamung des Krankheitsprozesses hätte positive Auswirkungen: Eine adäquate Therapie, die idealerweise nicht nur symptomatische Verbesserungen erbringt, sondern eine Verschiebung der klinischen Manifestation der Erkrankung ins höhere Alter leistet, würde die ökonomischen aber auch medizinisch-sozialen Folgen der Erkrankung erheblich reduzieren. Da die meisten Fälle von Alzheimer-Demenz in sehr hohem Alter auftreten, diese Patienten aber nur noch eine begrenzte Lebenserwartung aufweisen, zeigen Berechnungen für die USA, dass z.B. eine medikamentöse Senkung des relativen Erkrankungsrisiko um nur 10% zu 8 % weniger Erkrankten führen würde. Bei einer 25%igen Reduktion des Krankheitsrisikos wären es 26% weniger Erkrankte und bei einer 50%igen Risikoreduktion sogar eine knappe Halbierung der Zahl zu erwartender Erkrankter.

Die gegenwärtige Arzneimitteltherapie der Patienten mit Alzheimer-Demenz bewirkt eher eine symptomatische Verbesserung als einen Eingriff in den degenerativen Prozess: Zurzeit stehen zur Therapie von Alzheimer-Patienten drei unterschiedliche Acetylcholinesterasehemmstoffe (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und der MNDA-Antagonist Memantine zur Verfügung. Für alle vier Substanzen ist in groß angelegten neueren klinischen Studien eine therapeutische Wirksamkeit belegt. Daneben gibt es an älteren Antidementiva in Deutschland noch Ginkgo-biloba-Extrakt und Piracetam. Für die vier zuerst genannten Substanzen zeigen Auswertungen der klinischen Studien, dass im Mittelwert durch eine konsequente Therapie die symptomatische Progredienz der Erkrankung um ein knappes Jahr verzögert werden kann, ohne dass dabei allerdings der degenerative Prozess wesentlich beeinflusst ist. Der therapeutische Effekt ist allerdings nicht bei allen Patienten zu sehen.

2. Die Schlussfolgerungen

Durch den demografischen Wandel entstehen Innovationsanforderungen an Medizin und Pharmazie von bislang nicht gekanntem Ausmaß. Die gesundheitlichen Herausforderungen einer alternden Gesellschaft zu bewältigen, heißt, die jeweils vorhandenen Potenziale der alt werdenden Frauen und Männer zu unterstützen; es bedeutet nicht, dem Ziel, einen Zustand X bis zum Lebensende erhalten zu wollen, hinterher zu jagen, denn ein solcher Versuch wäre zum Scheitern verurteilt. In den Gesellschaften des langen Lebens kann Gesundheit nicht als Abwesenheit von Kranksein bestimmt werden. Angemessene Gesundheit im Alter bedeutet in erster Linie Erhalt von Lebensqualität.

Die die Lebensqualität einschränkenden und kostenintensiven Gesundheitsprobleme im Alter sind häufig Folgen einer Manifestierung früher (latenter) Krankheiten oder gesundheitlicher Risikofaktoren. Das heißt für die Entwicklung von pharmazeutischen Innovationen, dass diese die chronischen Erkrankungen bereits in frühen Stadien beeinflussen sollten und somit die Schwere des Verlaufs bremsen oder dazu führen sollten, dass die Menschen die schwersten Stadien der chronischen Erkrankung nicht mehr erleben.

Die Erkrankungen des Alters sind durch einen komplexen Sachverhalt der Entstehung und des Verlaufs, kontinuierlich oder periodisch auftretende Symptomatik, irreversible Veränderungen, d.h. progredienten Verlauf, Einschränkung der autonomen individuellen Lebensführung sowie durch einen anhaltenden Bedarf an zielgerichteter Unterstützung, Hilfe und Pflege gekennzeichnet. Diese Phänomene dürfen nicht verschleiert werden. Die unabänderlichen Defizite erfordern aber eine stete Suche nach therapeutischer Erleichterung. Diese schließen innovative Entwicklungen von hochwirksamen Schmerzmedikamenten ebenso ein, wie die Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der Verträglichkeit von Medikamenten durch den vulnerablen alten Körper.

Mit zunehmendem Alter steigt nicht nur das Risiko chronischer Erkrankung, sondern auch die Gefahr mehrdimensionaler und komplexer Gesundheitseinbußen wie Multimorbidität. Häufig sind die körperlichen Erkrankungen gepaart mit psychischen Einbußen oder Verlusten der Funktionsfähigkeit der Sinnesorgane. Dabei entstehen vulnerable Zustände, die mehr sind als die Summe einzelner chronischer Krankheiten. Körperliche Gesundheitseinbußen, psychische Störungen, Funktionsverluste der Sinnesorgane verstärken sich in synergetischer Weise und bedürfen einer ebenso komplexen pharmakologischen Antwort: mehrere Medikamente dürfen sich in ihrer Wirkung nicht beeinflussen, ihre Verträglichkeit untereinander muss garantiert sein – diese Art von Passgenauigkeit erst bedeutet, dass ein Medikament altersgerecht ist.

Besonders jenseits des 80. Lebensjahres kommt es nicht selten zu Pflegebedürftigkeit, der die Situation vorausgeht, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht mehr autonom bewältigt werden können. Pflegebedürftigkeit sowie dauerhafte Angewiesenheit auf Fremdhilfe und auf unterschiedliche Leistungen des Versorgungssystems stellen im hohen Alter keine Ausnahmeerscheinung dar. Pharmazeutische Innovationen sind einer altersgewandelten Bevölkerung angepasst, wenn sie die Autonomie von kranken alten Menschen fördern helfen, ihnen die Ori-

entierungsfähigkeit im Alltag erhalten, an Neben- und Wechselwirkungen arm sind und einen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität im Alter leisten.

Durch die skizzierte demographische Entwicklung gewinnen mit dem Alter zunehmende (Bluthochdruck) bzw. spezifisch mit dem Alter assoziierte Erkrankungen (Arthrose, Alzheimer-Demenz) immens an Bedeutung. Ihre Therapie wird in den nächsten Jahren die große Herausforderung für die pharmazeutische Industrie sein, da die bisher zur Verfügung stehenden Medikamente eher symptomatisch wirken als spezifisch in die jeweiligen Krankheitsprozesse einzugreifen.

Neue therapeutische Möglichkeiten, die bei adäquater Blutdrucksenkung die Sekundärkomplikationen besser in den Griff bekommen, als es mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten möglich ist, sind die Herausforderung für die nächsten Jahrzehnte im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dabei wäre auch eine Optimierung auf der Basis der bisher zur Verfügung stehenden Substanzen vor dem Hintergrund, dass die Therapierung der Bevölkerung vielfach noch unbefriedigend ist, ein wichtiger Schritt für den Erhalt einer hohen Lebenserwartung in den modernen Gesellschaften. Hierbei wäre an eine weitere Optimierung bereits verfügbarer Fix- Kombinations-Präparate zu denken oder auch an die Prüfung bisher noch nicht generell eingeführter Kombinationen (z.B. ACE-Hemmer zusammen mit AT1-Antagonisten). Da heute noch Therapietreue und -akzeptanz bei Bluthochdruck-Patienten schlecht ist, sollten modernere Therapiekonzepte auch diesem Problem Rechnung tragen und versuchen, den Optimierungsspielraum auszunutzen. Das ganz neue Konzept der „Bluthochdruckimpfung“ könnte hier einen wichtigen Innovationsprung darstellen.

Bei der Arthrose zeichnen sich neue therapeutische Konzepte für eine pharmakologische Intervention nur beschränkt ab. Da alle analgetischen Möglichkeiten, die heute in der Therapie der Arthrose zur Verfügung stehen, erhebliche Verträglichkeitsprobleme haben, müssen verträglichere und noch besser wirkende Analgetika ein prioritäres Forschungsziel für die pharmazeutischen Industrie sein, im Sinne der Erhöhung der Lebensqualität einer immer größer werdenden Zahl alter Menschen.

Eine große Herausforderung für die forschende pharmazeutische Industrie bleibt die Entwicklung von Therapien, die den degenerativen Abbau des Gelenkknorpels verlangsamen. Einige der gegenwärtig untersuchten Ansätze weisen auf die Möglichkeit hin, medikamentös Knorpelwachstum zu aktivieren oder den Abbau zu verlangsamen bzw. aufzuhalten. Darüber hinaus gibt es innovative Ansätze aus dem Bereich der regenerativen Medizin, verlorene Knorpelbereiche durch zum Teil im Labor modifizierte Knorpeltransplante zu ersetzen.

Die Arzneimitteltherapie der Demenz vom Alzheimer-Typ stellt eine der größten Herausforderungen für die forschende pharmazeutische Industrie dar. Im Focus der derzeit erprobten „disease modifying“-Konzepte steht eine Reduktion des für den Pathomechanismus primär wichtigen Ablagerungsproduktes β-Amyloid. Daneben sollten aber auch andere Konzepte, wie das der mitochondrialen Protektion, weiterverfolgt werden, das gerade durch eine neue Therapie-

studie wieder stark in die Diskussion gekommen ist. Auch die Chancen der Alzheimer-Impfung werden trotz gewisser Rückschläge noch immer als vielversprechend gesehen.

Das Ziel dieser Entwicklungen ist es, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und damit den Betroffenen eine Perspektive mit mehr Lebensqualität zu geben, und den zwischen fünf und acht Jahren nach Diagnosestellung liegenden Krankheitsprozess dahingehend verändern, dass mehr Jahre im selbstbestimmten Zustand möglich werden, bei einer Reduktion der Jahre im pflegebedürftigen terminalen Stadium. Da nach aktuellen Daten möglicherweise auch für sogenannte “disease modifying“-Therapien nur graduelle Verbesserungen der therapeutischen Situation erreicht werden können, müssen für die Entwicklung der möglichen neuen Alzheimer-Medikamente langfristige Strategiekonzepte entwickelt und dann aber auch konsequent umgesetzt werden.

IV Literatur

Abramson, S. B./Attur, M./Yazici, Y. (2006): Prospects for disease modification in osteoarthritis. Nat Clin Prac Rheumatol, 2, 304-321.

Aigner, T./Dudhia, J. (2003): Genomics of osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol, 15, 634-640.

Aigner, T./Haag, J./Zimmer, R. (2007a): Functional genomics, evo-devo and systems biology: a chance to overcome complexity? Curr Opin Rheumatol, 19, 463-470.

Aigner, T./Söder, S./Gebhard, P. M./McAlinden, A./Haag, J. (2007b): Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteorarthritis-structure, chaos and senescence. Nat Clin Pract Rheumatol, 7, 391-399

Allhat Collaborative Research Group (2000): Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. JAMA, 283, 1967-1975.

Anders, J,/v. Renteln-Kruse, W./Dapp, U./Gillmann, G./Stuck, A. (2005): Arzneimittelgebrauch und gesundheitliche Selbsteinschätzung selbständig lebender, älterer Hamburger, In: Z Gerontol Geriat, 38, 173-181

Arnett, D. K./Class, S. A./Glasser, S. P. (2006): Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. Vascular Pharmacol, 44, 107-118.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2004): Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 31, Sonderheft 4, 4-29.

Arznei-Telegramm (2004): 35, Nr. 10.

Aspden, R. M. (2008): Osteoarthritis: a problem of growth not decay? Rheumatology, 1-9.

Augustyniak, R. A./Thomas, G. D./Victor, R. G./Zhang, W. (2005): Nitric oxide pathway as new drug targets for refractory hypertension. Curr Pharm Des, 11(25), 3307-3315.

AWMF online (2003): Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Eigenverlag.

Babitsch, B. (2008): Gesundheit von alten Frauen und Männern. In: Kuhlmey, A./Schaeffer, D. (Hrsg.): Alter, Gesundheit und Krankheit. Bern: Huber Verlag (i. D.).

Baczyk, G./Samborski, P./Piescikowska, J./Kmieciak, M./Walkowiak, I. (2007): Comparison functioning and quality of life of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Adv Med Sci, 52, Suppl 1, 55-9.

Bickel, H. (2001): Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. In: Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Jg. 34, Heft 2, 108-115.

Binder, A. (2007): A review of the genetics of essential hypertension. Curr Opin Cardiol, 22, 176-184.

Birg, H./Flöthmann, E. J. (2002): Langfristige Trends der demographischen Alterung in Deutschland. In: Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Jg. 35, 387-399.

Bischkopf, J./Busse, A./Angermeyer, M. C. (2002): Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. Acta Psychiatrica Scandinavica, 106, 403-414.

Bloch, E. (1955): Das Prinzip Hoffnung. Frankfurt/M: Suhrkamp.

Blom, A. B./Van der Kraan, P. M./Van der Berg, W. B. (2007): Cytokine targeting in osteoarthritis. Curr Drug Targets, 8(2), 283-292.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2008): Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ online, 1-7

Boden, S. D./Davis, D. O./Dina, T. S./Patronas, N. J./Wiesel, S. W.(1990): Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. J Bone Joint Surg Am, 72, 403-408.

Bolten W. W. (2008): Risikomanagement der NSAR-Therapie. Der Hausarzt, 10, 56-57.

Bosbach, G./Bingler, K. (2008): Droht eine Kostenlawine im Gesundheitswesen? Irrtümer und Fakten zu den Folgen einer alternden Gesellschaft. In: Soziale Sicherheit, Heft 1, 5-12.

Bots, M. L./Grobbee D. E. (1996): Decline of coronary heart disease mortality in The Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. J Cardiov Risk, 3, 271-376

Boyd, C. M,/Darer, J./Boult, C. (2005): Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple co-morbid diseases: implications for pay for performance. JAMA, 294, 716-24.

Bresalier, R. S./Sandler, R. S./Quan, H./Bolognese, J. A./Oxenius, B./Horgan, K../Lines, C./Riddell, R./Morton, D./Lanas, A./Konstam M. A./Baron, J. A. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioss (APPROVe) Trial Investigators (2005): Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 352, 1092-1102.

Brockmann, H. (2002): Why is less money spent on health care for the elderly than for the rest of the population? Health care rationing in German hospitals. Social Science & Medicine 55, 593-608.

Brockmeyer, R./Gray, S./Kawas, C. (1998): Projections of Alzheimer's disease in the United States and the Public Health impact of delaying disease onset. Am J Public Health, 88, 1337-1342.

Brune, K. (2007): Klassische NSAR oder Coxibe bei Schmerzen. Für wen ist was am besten geeignet? Der Hausarzt, 2007, 47-50.

Brune, K. (2005): COX-2 selective inhibitors – they are still the best treatment for many patients! Swiss Med WKLY, 135, 163-165

Buckwalter, J. A./Martin, A. M. (2006): Osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev, 58, 150-167.

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) (2002): Vierter Bericht zur Lage der älteren Generation, Risiken, Lebensqualität und Versorgung Hochaltriger – unter besonderer Berücksichtigung demenzieller Erkrankungen. Berlin: Eigenverlag.

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (2005): Regenerative Medizin und Biologie – Die Heilungsprozesse unseres Körpers verstehen und Nutzen. Berlin: Eigenverlag.

Burrage, P. S./Brinckerhoff, C. E. (2007): Molecular targets in osteoarthritis: Metalloproteinases and their inhibitors. Curr Drug Targets, 8, 293-303.

Cacabelos, R. (2008): Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 258, Suppl 1, 28-47.

Capewell, S./Morrison, C. E./McMurray, J. J. (1999): Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. Heart, 81, 380-386.

Carl, H. D./Pfander, D. (2001): Die Arthrose in der Altersmedizin. Innovartis, 2, 12-16.

Chobanian, A. (2001): Control of hypertension – An important national priority. N Engl J Med, 345, 534-535.

Coca, V./Nink, K./Schröder, H. (2008): Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe, U./Paffrath, D. (Hrsg.): ArzneiverordnungsReport 2007. Heidelberg: Springer.

Cohn, J. (2008): Does the angiotensin receptor blocker telmisartan prevent morbide atheroscleorotic events? Nat Clin Pract Cardiovasc Med, in press.

Cole, M (1990): The prognosis of depression in the elderly. Can Med Ass J, 143, 633-639.

Conaghan, P. G./Dickson, J./Grant, R. on behalf of the Guideline Development Group (2008): Care and management of osteoarthritis in adults: summery of NICE guidance. BMJ, 336, 502-503.

Cooper, B./Sosna, U. (1983): Psychische Erkrankungen in der Altenbevölkerung. Eine epidemiologische Feldstudie in Mannheim. In: Nervenarzt, Jg. 54, 239-249.

Cummings, J. L./Doody, F./Clark, C. (2007): Disease-modifying therapy for Alzheimer disease. Neurology, 69, 1622-1634.

Dalbeth, N./Arroll, B. (2008): Commentary: controversies in NICE guidance on osteoarthritis. BMJ, 336, 504.

De la Fuente-Fernández, R. (2006): Impact of neuroprotection on incidence of Alzheimer's disease. PLoS one, 1, 1-5.

DPhG Verlautbarung (2006): „Pillenwarnung" der AOK-Hessen – Stellungnahme der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft zur Aussendung der AOK Hessen zum Thema „Bestmögliche Behandlung". DPHG

Dinkel, R. (1999): Demographische Entwicklung und Gesundheitszustand. Eine empirische Kalkulation der Healthy Life Expectancy für die Bundesrepublik auf der Basis von Kohortendaten. In: Häfner, H. (Hrsg.): Gesundheit – unser höchstes Gut? Heidelberg: Springer, 61-82.

Doblhammer, G./Westphal, C./Ziegler, U. (2006): Pflegende Angehörige brauchen mehr Unterstützung. Bedarfsprognosen zeigen Anstieg häuslichen Pflegepotenzials in Deutschland bis 2030. In: Demografische Forschung Aus Erster Hand, Jg. 3, Heft 4, 3.

Doody, R. S./Gavrilova, S. I./Sano, M./Thomas, R. G./Aisen, P. S./Bachurin, S. O./Seely, L./Hung, D./dimebon investigators (2008): Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzneimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet, 372, 207-2015.

Eckmanns, T. (2006): Die dritte epidemiologische Transition. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 12, 1187-1188

Ellert, U./Wirz, J./Ziese, Th. (2006): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Beiträge zur Berichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut.

Elliot, W. J./Meyer, P. E. (2007). Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet, 367, 201-207.

Europäischer Gesundheitsbericht 2002: WHO 2002.

Europäischer Gesundheitsbericht 2005: Maßnahmen für eine bessere Gesundheit der Kinder und der Bevölkerung insgesamt. WHO 2005.

Ferreira, A. J./Raizada, K. (2008): Are we poised to target ACE2 for the next generation of antihypertensives? J Mol Med, 86, 685-690.

Ferri, C. P./Prince, M./Brayne, C./Brodaty, H./Fratiglioni, L./Ganguli, M./Hall, K./Hasegawa, K./Hendrie, H./Huang, Y./Jorm, A./Mathers, C./Menezes, P. R./Rimmer, E./Scazufca, M. for Alzheimer's Disease International (2005): Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet, 366, 2112-2117.

Fischbach W. (2008): Medikamente – nicht immer Freunde von Magen, Darm & Co. Der Hausarzt, 3, 38-40.

Frey, C./Eckert, A./Müller, W.E. (2005): Selektive COX-2 Hemmer im Fokus. Nicht verteufeln, überlegt verordnen. Der Hausarzt, 1, 54-56.

Fries, J. F. (1980): Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med, 303, 130-135.

Fries, J. F. (2003): Measuring and Monitoring success in compressing morbidity. Ann Intern, 139, 455-459.

Gasse, C./Hense, H. W./Stieber, J./Döring, A./Liese, A. D./Keil, U. (2001): Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. J Hum Hypertens, 15, 27-36.

Gaziano, T. A./Opie, L. H./Weinstein, M. C. (2006): Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. Lancet, 368, 679-686.

Glazebrook, M./Daniels, T./Younger, A./Foote, C. J./Penner, M./Wing, K./Lau, J./Leighton, R./Dunbar, M. (2008): Comparison of health-related quality of life between patients with end-stage ankle and hip arthrosis. J Bone Joint Surg Am, 90, 499-505

Gradmann, A. H./Kad, R. (2008): Renin inhibition in hypertension. JACC, 5, 519-528.

Gössl, M./Lerman, A. (2006): Endothelin: Beyond a vasoconstrictor. Hypertension, 113, 1156-1158

Gueyffier, F./Boutitie, F./Boissel, J. P./Pocock, S./Goope, J./Cutler, J. et al. (1997). The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results form a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. Ann Intern Med; 126, 761-767.

Haass, C./Selkoe, D. J. (2007): Soluble protein oligomers in neurogeneration: Lessons from the Alzheimer's amyloid ß-peptide. Nat Mol Cell Biol, 8, 101-112.

Häussler, B./Schiffhorst, G./Gothe, H./Hempel, E. (2007): The impact of pharmaceuticals on the decline of cardiovascular mortality in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Safety, 16, 1167-1176.

Haller, H. (2005): Die neuen Richtlinien zur Behandlung der Hypertonie. Internist, 46, 538-547.

Hasford, J./Schröder-Bernhardi, D./Rottenkolber, M./Kostev, K./Dietlein, G. (2007): Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow up cohort study. Eur J Clin Pharmacol, 63, 1055-1061

Hart, J. A. (2004): Joint replacement surgery. Med J Aust, 180, 5 Suppl, 27-30.

Hauptmann, S./Keil, U./Scherping, I./Bonert, A./Eckert, A./Müller, W. E. (2006): Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. Exp Gorontol, 41, 668-673

Hessel, A./Gunzelmann, T./Geyer,M./Brähler, E. (2000): Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Medikamenteneinnahme bei über 60jährigen in Deutschland,In: Z Gerontol Geriat, 33, 289-299

Heese, K./Low, J. W./Inoue, N. (2006-2007): Nerve growth factor, neural stem cells and Alzheimer's disease. Neurosignals 15, 1-12.

Hinz, B./Brune, K. (2007): Schmerztherapie mit antipyretischen Analgetika. Orthopäde, 36, 23-31.

Hoer, A.,/Gothe, H./Khan, Z. M./Schiffhorst, G./Vince, G./Häussler B. (2007): Persistence and adherence with antihypertensive drug therapy in a German sickness fund population. J Hum Hypertens, 21, 744-746.

Holmes, C./Boche D./Wilkinson D./Yadegarfar, G./Hopkins, V./Bayer, A./Jones, R. W./Bullock, R./Love, S./Neal, J. W./Zotova, E./Nicoll, J. A. R. (2008): Long-term effects of Aß42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet, 372, 216-223.

Iqbal, K./Grundke-Iqbal I. (2007): Developing pharmacological therapies for Alzheimer disease. Cell Mol Life Sci, 64, 2234-2244.

Kahn, N./McAlister, F. A. (2006): Re-examining the efficacy of ß-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ, 1737-1742.

Katthagen, B. K./Zeidler, H. (2001): Verbesserung der Lebensqualität als Therapieziel. Deutsches Ärzteblatt, 98, Heft 23, 1564-1565.

Klafki, H. W./Staufenbiel, M./Kornhuber, J./Wiltfang, J. (2006): Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. Brain, 129, 2840-2855.

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2005): Angesichts des demografischen Wandels – eine neue Solidarität zwischen den Generationen (Grünbuch). Brüssel.

Korecka, J. A./Verhaagen, J./Hol, E. M. (2007): Cell-replacement and gene-therapy strategies for Parkinsons's and Alzheimer's disease. Regen Med, 2, 425-46.

Krämer, W. (1997): Hippokrates und Sisyphus – die moderne Medizin als das Opfer ihrer eigenen Erfolge. In: Kirch, W./Kliemt, H. (Hrsg.): Rationierung im Gesundheitswesen. Regensburg: Roderer, 7-19

Krasnokutsky. S./Samuels, J./Abramson, S. B. (2007): Osteoarthritis in 2007. Bull NYU Hospital Joint Dis, 65, 222-228.

Kuhlmey, A./Winter, M. H. J./Maaz, A./Hofmann, W./Nordheim, J./Borchert, C. (2003): Alte Frauen und Männer mit starker Inanspruchnahme des Gesundheitswesens – Ein Beitrag zur altersspezifischen Versorgungsforschung. In: Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Jg. 36, 233-240.

Kuhlmey, A./Winter, M. H. J./Maaz, A./Nordheim, J./Hofmann, W. (2006): Psychosoziale Versorgung älterer Menschen: Alte Frauen und Männer als Vielnutzer des medizinischen und pflegerischen Versorgungssystems. In: Pawils, S./Koch, U. (Hrsg.): Psychosoziale Versorgung in der Medizin. Entwicklungstendenzen und Ergebnisse der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer, 291-300.

Kulkarni, S. K./Singh, V. P. (2008): Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? Curr Rheumatol Rep, 10, 43-48.

Kulp, W./von der Schulenburg, J. M. G. (2002): Pharmakoökonomische Aspekte der Behandlung von Demenz-Patienten. Pharmazie Unserer Zeit, 31, 410-416.

Kurtz T.W. (2008). Beyond the classic angiotensin-receptor-blocker profile. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 5 Suppl 1, 19-26.

KV Westphalen-Lippe (2005): Optimierung der Pharmakotherapie, Informationen und Vorschläge der Kassenärztlichen Vereinigung und der Verbände der Krankenkassen Westfalen-Lippe zu einer wirtschaftlichen Versorungsweise. Eigenverlag, Nr. 12.

Lacourcière Y./Poirier, L./Hebert, D./Assouline, L./Stolt, P./Rehel, B./Khder, Y. (2005): Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8.week, randomized, double-blind, parallel-group trial. Clin Ther, 27, 1013-1021.

Lecanu, L./Papadopoulos, V. (2007): Cutting-edge patients in Alzheimer's disease drug discovery: Anticipation of potential future treatment. Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2, 113-123.

Leibovitz, E./Schiffrin, E. L. (2007): PPAR Activation: A new target for the treatment of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, 50, 120-125.

Leitlinien (2007): .Deutsche Hochdruckliga e.V./Deutsche Hypertonie Gesellschaft**.** Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Eigenverlag.

Leonetti, G./Zanchetti, A. (2002): Results of antihypertensive treatment trials in the elderly. Am J Geriatr Cardiol, 11, 41-47.

Lichtenberg, F. R. (2001): Are the benefits of newer drugs worth their cost? Evidence from the 1996 MEPS. Health Affairs, 20, 241-251.

Lichtenberg, F. R. (2005): The impact of new drug launches on longevity: Evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries, 1982-2002. Int J Health Care Finance and Economica, 5, 47-73.

Linden, M./Kurtz, G./Baltes M. M./Geiselmann,B./Lang, F. R./Reischies, F. M./Helmchen, H. (1999): Depression bei Hochbetagten. Ergebnisse der Berliner Altersstudie. In: Nervenarzt, Jg. 69, 27-37.

Lindholm, L. H./Carlberg, B./Samuelsson, O. (2005). Should ß blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet, 366, 1545-53.

Lu, Z. L./Neuse, J./Madigan, S./Dosher, B. A. (2005): Fast decay of iconic memory in observers with mild cognitive impairments. Proceedings of the National Academy of Science, 102, 1797-1802.

Lundkvist, J./Näslund, J. (2007): γ-Secretase: a complex target for Alzheimer's disease. Curr Opin Pharmacol, 7, 112-118.

Magdalou, J./Ouzzine, M./Netter, P./Fournel-Gigleux, S. (2006): Chondrocyte glycosyltransferases: new pharmacological targets for degenerative diseases of articular cartilage? Bull Acad Natl Med, 190, 1385-1397.

March, L. M./Bagga, H. (2004): Epidemiology of osteoarthritis in Australia. Med J Aust, 180, 5 Suppl, 6-10.

Mathers, C. D./Bernard, C./Moesgaard, K./Inoue, M./Fat, D. M./Shibuya, K./Stein, C./Tomijima, N./Xu, H. (2003): Global burden of disease in 2002. Global programme on evidence for health policy discussion paper no. 54. World Health Organisation.

Mayer, K. U./Baltes, P. B. (1996): Die Berliner Altersstudie. Berlin: Akademie Verlag.

Menning, S. (2006a): Gesundheitszustand und gesundheitsrelevantes Verhalten Älterer. Report Altersdaten GeroStat. Deutsches Zentrum für Altersfragen Berlin (Hrsg.), Heft 2.

Menning, S. (2006b): Lebenserwartung, Mortalität und Morbidität im Alter. Statistisches Informationssystem GeroStat. Deutsches Zentrum für Altersfragen Berlin (Hrsg.), Bd.1.

Menning, S. (2008): Ältere Menschen in einer alternden Welt – Globale Aspekte der demografischen Alterung. Report Altersdaten GeroStat. Deutsches Zentrum für Altersfragen Berlin (Hrsg.), Heft 1.

Messerli, F. H./Williams, B./Ritz, E. (2007): Essential hypertension. Lancet, 370, 591-603.

Mühlberg, W./Platt, D./Mutschler, E. (1999): Neben- und Wechselwirkung von Pharmaka im Alter, In: Platt, D.;Mutschler,E. (Hrsg.): Pharmakotherapie im Alter. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 21-31.

Murray, C. J./Lopez, A. D. (1997): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. Lancet, 349, 1436-1442.

Nabel, E. (2003): Cardiovascular disease. N Engl J Med, 349, 60-72.

Nguyen, J. T./Yamani, A./Kiso, Y. (2006): View on amyloid hypothesis and secretase inhibitors for treating Alzheimer's disease: progress and problems. Curr Pharmaceutical Des, 12, 4295-4312.

Nink, K./Schröder, H./Selke, G. W. (2001): Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht, In: Schwabe, U.; Pfaffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2001, Berlin: Springer 2001, 823-836

Nixon, A. J./Goodrich, L. R./Scimeca, M. S./Witte, T. H./Schnabel, L. V./Watts, A. E./Robbins, P. D. (2007): Gene therapy in musculoskeletar repair. Ann N Y Acad Sci, 1117, 310-327.

Nolte, E./Scholz, R./Shkolnikow, F./McKee, M. (2002): The contribution of medical care to changing life expectancy in Germany and Poland. Social Science & Medicine, 55, 1905-1921.

Nolte, E./Scholz, R./Skolnikow, F./McKee, M. (2000): Changing mortality patterns in East and West Germany and Poland. II: Short-term trends during transition and in the 1990s. J Epidemiol Community Health, 54, 899-906.

Nussberger, J. (2008): Reninhemmer als neue Antihypertensiva. Schweiz Med Forum, 8, 224-228.

Oakes, B. W. (2004): Orthopaedic tissue engineering: from laboratory to the clinic. Med J Aust, 180, 5 Suppl, 35-38.

ONTARGET Investigatiors, Yusuf, S./Teo, K. K./Poque, J./Dyal, L./Copland, I./Schumacher, H./Dagenais, G./Sleight, P./Anderson, C. (2008): Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med, 358, 1547-1559.

Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) (2007a): Gesundheit auf einen Blick 2007. OECD-Indikatoren. Paris: OECDpublishing.

Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) (2007b): Health at a Glance 2007. Paris: OECDpublishing.

Pelletier, J. P./Martel-Pelletier, J./Raynauld, J. P. (2006): Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. Arthritis-Res & Ther, 8, 206-220.

Pollack, A. (2008): Myriad genetics stops work on Alzheimer's drug. The New York Times 2008

Pravenec, M./Petretto, E (2008): Insight into the genetics of hypertension, a core component of the metabolic syndrome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 11, 393-397.

Probstfield, J. L. (2003): Low cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease? Am J Cardiol, 91 Suppl, 22-27.

Qaseem, A./Snow, V./Cross, T./Forciea, A./Hopkins, J./Shekelle, P./Adelman, A./Mehr, D./Schellhase, K./Campos-Outcalt, D./Santaguida, P./Owen, O. K. and the Joint American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia (2008): Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Am Intern Med, 148, 370-378.

Robert Koch-Institut (RKI) (2003): Multimorbidität in Deutschland. Stand – Entwicklung – Folgen. Berlin: Eigenverlag.

Robert Koch-Institut (RKI) (2006): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Eigenverlag.

Robertson E. D./Mucke, L. (2006): 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's Disease. Science, 314, 781-784.

Rosemann, T./Joos, S./Szecsenyi, J./Laux, G./Wensing, M. (2007): Health service utilization patterns of primary care patients with osteoarthritis. BMC Health Services Res, 7, 169.

Rosemann, T./Laux, G./Kuehlein, T. (2007a). Osteoarthritis and functional disability: results of a cross sectional study among primary care patients in Germany. BMC Musculoskeletal Disorder, 8, 79-87.

Roses, A. D./Saunders, A.M./Huang, Y./Sturm, J./Weisgraber, K. H./Mahley, R. W. (2007): Complex disease-associated pharmacogenetics: drug efficacy, drug safety, and confirmation of a pathogenetic hypothesis (Alzheimer's disease). Pharmacogenomics J, 7, 10-28.

Rothgang, H. (2004): Demographischer Wandel und Pflegebedürftigkeit in Nordrhein-Westfahlen. Gutachten im Auftrag der Enquête-Kommission „Situation und Zukunft der Pflege in NRW" des Landtags Nordrhein-Westfahlen. Bremen.

Rychlik, R. (2007): Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland. Institut für empirische Gesundheitsökonomie, 1-79.

Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) (2000/2001): Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Bd. III, Über-, Unter-, Fehlversorgung. Bonn.

Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) (2003): Finanzierung, Nutzerorientierung und Qualität. Gutachten 2003.

Samuelsson O./Herlitz H. (2008): Vaccination against high blood pressure: a new strategy. Lancet, 371, 788-789.

Schaeffer, D./Moers, M. (2000): Bewältigung chronischer Krankheit- Herausforderung für die Pflege. In: Rennen-Allhoff, B./Schaeffer, D. (Hrsg.): Handbuch Pflegewissenschaft. Weinheim: Juventa, 447-469.

Schwabe, U./Pfaffrath, D. (Hrsg.) (2001): Arzneiverordnungsreport 2001, Berlin: Springer.

Schwabe, U./Pfaffrath, D. (Hrsg.) (2006): Arzneiverordnungsreport 2005, Berlin: Springer.

Segal, L./Day, S. E./Chapman A. B./Osborne, R. H. (2004): Can we reduce disease burden form osteoarthritis? Med J Aust, 180, 5 Suppl, 11-17

Slatkowsky-Christensen, B./Mowinckel, P./Loge, J. H./Kvien, T. K. (2007): Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. Arthritis & Rheumatism, 57, 1404-1409.

Smallman-Raynor, M./Phillips, D. (1999): Late stages of epidemiological transition: health status in the developed world. Health & Place, 5, 209-222.

Smith, C. G./Vane, J. R. (2003): The discovery of captopril. FASEB J, 17, 788-789.

Smith, D. W. E. (1993): Human Longevity. Oxford: University Press.

Stamler, J./Stamler, R./Neaton, J. D. (1993): Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med, 153, 598-615.

Statistisches Bundesamt (2000): Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. Ergebnisse der 9. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt (2003): Bevölkerung Deutschlands bis 2050. Ergebnisse der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt (2006a): Bevölkerung Deutschlands bis 2050. Übersicht der Ergebnisse der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Varianten und zusätzliche Modellrechnungen. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt (2006b): Gesundheit im Alter. URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/GesundheitAlter,property=file.pdf, Download: 24.06.2008.

Statistisches Bundesamt (2006c): Gesundheit. Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/desttis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankheitskosten2004,property=file.pdf, Download: 10.07.2008

Statistisches Bundesamt (2007): Höchste Lebenserwartung in Baden-Württemberg. Pressemitteilung Nr. 427, 26.10.2007. URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/10/PD07__427__12621,templateId=renderPrint.psml, Download: 25.06.2008.

Statistisches Bundesamt (2008a): Gesundheit. Ausgaben 2006. URL: https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022058, Download: 10.07.2008.

Statistisches Bundesamr (2008b): Lebenserwartung in Deutschland. Durchschnittliche weitere Lebenserwartung. URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkrung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content50/LebenserwartungDeutschland,templateId=renderPrint.psml, Download: 10.07.2008

Steinhagen-Thiessen, E./Borchelt, M. (1996): Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer, K. U./Baltes, P. B. (Hrsg.): Die Berliner Altersstudie. Berlin: Akademie Verlag, 151-183.

Sugaya, K./Kwak, Y.D./Ohmitsu, O./Marutie, A./Greig, N. H./Choumrina, E. (2007): Practical issues in stem cell therapy for Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res, 4, 370-377

Sullivan, M. G. (2007): Tramiprosate falls short in phase III Alzheimer's trial: unusually large placebo effects could be a recurring problem in studies that allow concomitant medications. Search Engine 2008.

Tesch-Römer, C./Engstler, H./Wurm, S. (Hrsg.) (2006): Altwerden in Deutschland. Sozialer Wandel und individuelle Entwicklung in der zweiten Lebenshälfte. Wiesbaden: VS –Verlag für Sozialwissenschaften.

Tissot, A. C./Maurer, P./Nussberger, J./Sabat, R./Pfister, T./Ignatenko, S./Volk, H. D./Stocker, H./Müller, P./Jennings G. T./Wagner, F./Bachmann, M. F. (2008): Effect of immunisation against angiotensin II with CYP006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. Lancet, 371, 821-827.

Tivig, T. (2005): Deutschland im Demografischen Wandel. Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels (Hrsg.). URL: http://www.zdwa.de/zdwa/artikel/broschuere/broschuere_gesamt.pdf, Download: 25.06.2008.

Topol, E. J./Falk, G. W. (2004): A coxib a day won't keep the doctor away. Lancet, 364, 639-640

Tunstall-Pedoe, H./Kuulasmaa, K./Mähönen, M./Tolonen, H./Ruokokoski, E./Amouyel, P. for the WHO MONICA (1999): Contribution of trends in survival and coronar y-event rates to changes int coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Lancet, 353, 1547-1557

Unal, B./Critchley, J. A./Capewell, S. (2004): Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981-2000. Circulation, 109, 1101-1107.

Van Wijk, B. L. G./Shrank, W. H./Klungel, O. H./Schneeweis,S./Brookhart, M. A./Avorn, J. (2008): A cross-national study of the persistence of antihypertensive medication use in the elderly. J Hypertension, 26, 145-153

Vasiljeva, O./Reinheckel, T./Peters, C./Turk, D./Turk, V./Turk, B. (2007): Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. Curr Pharmaceutical Des, 13, 387-403.

Vaupel, J. W./Kistowski, K.G. v. (2005): Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, Heft 48, 586-592.

Walla, W./Eggen, B./Lipinski, H. (2006): Der demografische Wandel. Herausforderungen für Politik und Wirtschaft. Stuttgart: Kohlhammer.

Walter, U./Schneider, N./Bisson, S. (2006): Krankheitslast und Gesundheit im Alter. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, Jg. 49, 537-546.

Weber, M. A. (2007): New opportunities in cardiovascular patients management: A survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Am J Cardiol, 100, Suppl, 45-52.

Weiner, H. L./Frenkel, D. (2006): Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. Immunology, 6, 404-417.

Weir, M. R./Ferdinand, K. C./Flack, J. M./Jamerson, K. A./Daley, W./Zelenkofske, S. (2005): A noninferiority comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination versus amlodipine in black hypertensives. Hypertension, 46, 508-513.

Weyerer, S./Bickel, H. (2007): Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter. Stuttgart: Kohlhammer.

Williams, G./Lindholm, L. H./Sever, P. (2008): Systolic pressure is all the matters. Lancet, 371, 2219-2221.

Wilkinson, D. G./Francis, P. T./Schwam, E./Payne-Parrish, J. (2004): Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging, 21, 453,478.

Winter, M. H. J./Maaz, A./Kuhlmey, A. (2006): Stationäre und ambulante medizinische Versorgung im Alter. In: Bundesgesundheitsblatt, Heft 6, 575-582.

World Health Organisation (2004): Healthy Life Expectancy 2002 from the World Health Report. URL: http://www.who.int/eh, Download: 25.06.2008.

World Health Organization (WHO) (2006a): World health statistics 2006.

World Health Organization (WHO) (2006b): Highlights on health in Germany 2004. URL: http://www.euro.who.int/highlights, Download: 20.06.06.

Wurm, S./Tesch-Römer, C. (2006): Gesundheit, Hilfebedarf und Versorgung. In: Tesch-Römer, C./Engstler, H./Wurm, S. (Hrsg.): Altwerden in Deutschland – Sozialer Wandel und individuelle Entwicklung in der zweiten Lebenshälfte. Wiesbaden: VS – Verlag für Sozialwissenschaften, 329–384.

Zank, S./Wilms, H. U./Baltes M. M. (1997): Gesundheit und Alter. In: Schwarzer, R. (Hrsg.): Gesundheitspsychologie. Ein Lehrbuch. Göttingen, Toronto, Zürich: Hogrefe, 245–263.

Zhang, W./Moskowitz R. W./Nuki, G./Abramson S./Altman R. D./Arden, N./Bierma-Zeinstra, S./Brandt, K. D./Croft, P./Doherty, M./Dougados, M./Hochberg, M./Hunter, D. J. ./Kwoh, K./Lohmander, L. S./Tugwell, P. (2007): OARSI recommendations for t he management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. Osteoarthritis and Cartilage, 15, 981-1000.

Zhang, W./Moskowitz R. W./Nuki, G./Abramson S./Altman R. D./Arden, N./Bierma-Zeinstra, S./Brandt, K. D./Croft, P./Doherty, M./Dougados, M./Hochberg, M./Hunter, D. J. ./Kwoh, K./Lohmander, L. S./Tugwell, P. (2008): OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage, 16, 137-162.

Ziegler, U./Doblhammer, G. (2005): Steigende Lebenserwartung geht mit besserer Gesundheit einher. Risiko der Pflegebedürftigkeit in Deutschland sinkt. In: Demografische Forschung Aus Erster Hand, Jg. 2, Heft 1, 1-2.

Zillich, A. J./Garg, J./Basu, S./Bakris, G. L./Carter, B. L. (2006): Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. Hypertension, 48, 219-224.