

Ja, kann
man denn
davon satt
werden?

Overuse vs. Underuse: mögliche Strategien

Prof. Dr. Petra A. Thürmann
HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke



Interessenskonflikte

Forschungsunterstützung

- BMG
- BMBF
- GBA - Innovationsfond

Vortragstätigkeit/Buchbeiträge

- Bayer Pharma AG
- Techniker Krankenkasse, DAK

Beratertätigkeit

- BMG: Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
- Wiss. Beirat der Bundesärztekammer
- Wiss. Beirat des IQWiG
- Wiss. Beirat des WIdO

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/DoI/Thuermann.pdf>

Multimorbidität und Polypharmazie

Leid/**t**liniengerechte Therapie: Patientin, 87 Jahre

Hypertonie, Hypercholesterinämie, z.N. Herzinfarkt, DES, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose, Depression, Überaktive Blase

| Medikament | Einnahme | Indikation |
|---|----------|--------------------------------------|
| Ramipril 5 mg | 1-0-1 | Hypertonie, Herzinsuffizienz |
| Torasemid 10 mg | 1-1-0 | Hypertonie, Herzinsuffizienz |
| Metoprolol 50 mg | 1-0-1 | Hyp., Herzinsuffizienz, Z.n. Infarkt |
| Spironolacton 25 mg | 1-0-0 | Herzinsuffizienz |
| ASS 100 mg | 1-0-0 | Z.n. Infarkt, DE Stent |
| Clopidogrel 75 mg | 1-0-0 | DAPT nach DE Stent |
| Simvastatin 40 mg | 0-0-1 | Hypercholesterinämie, Z.n. Infarkt |
| Janumet® (Metformin 850 mg/ Sitagliptin 50 mg) | 1-0-1 | Diabetes mellitus Typ 2 |
| Naproxen 250 mg | 1-1-1 | Kniegelenksarthrose (bei Bedarf) |
| Pantoprazol 20 mg | 1-0-0 | Magenschutz (DAPT + NSAR) |
| Alendronsäure/Vitamin D | 1/Woche | Osteoporose |
| Imipramin | 0-0-0-1 | Depression |
| Darifenacin 7,5 mg | 1-0-0 | Überaktive Blase |

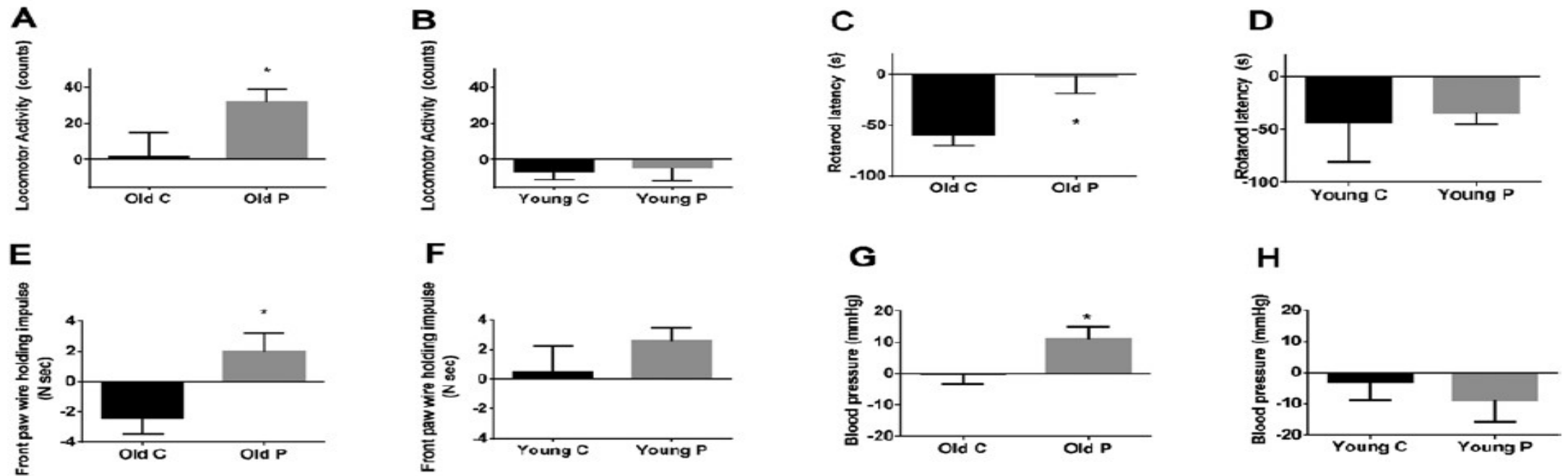
Risiken der Polypharmazie

- Arzneimittelinteraktionen
- Medikamentenduplikationen
- Verordnungskaskaden
- Non-Adhärenz
- Ungünstiger Outcome: Nebenwirkungen, funktioneller Abbau, Stürze, häufige Arztbesuche, Hospitalisierung, Mortalität



Coleman et al, J Manag Care Pharm 2012; Hilmer & Gnjidic CPT 2009; Lund et al Ann Pharmacother 2010; Nobili et al, EJCP 2010; Pasina et al, Drugs Aging 2014; Hines & Murphy, Am J Geriatr Pharmacother 2011; Peron et al, Am J Geriatr Pharmacother 2011, **Fried et al, JAGS 2014**

Einfluss einer Polypharmazie auf geriatrische Mäuse



Huizer-Pajkos et al, J Gerontol Biol Sci 2015

Einfluss einer Polypharmazie auf geriatrische Mäuse



„Mäuseverträgliche“ Dosen von: Simvastatin, Metoprolol, Omeprazol, Paracetamol und Citalopram führen zu einer signifikanten Verschlechterung von Armkraft, Körperstabilität, Aktivität und Hypotonie

Leitlinien – am Beispiel Herzinsuffizienz

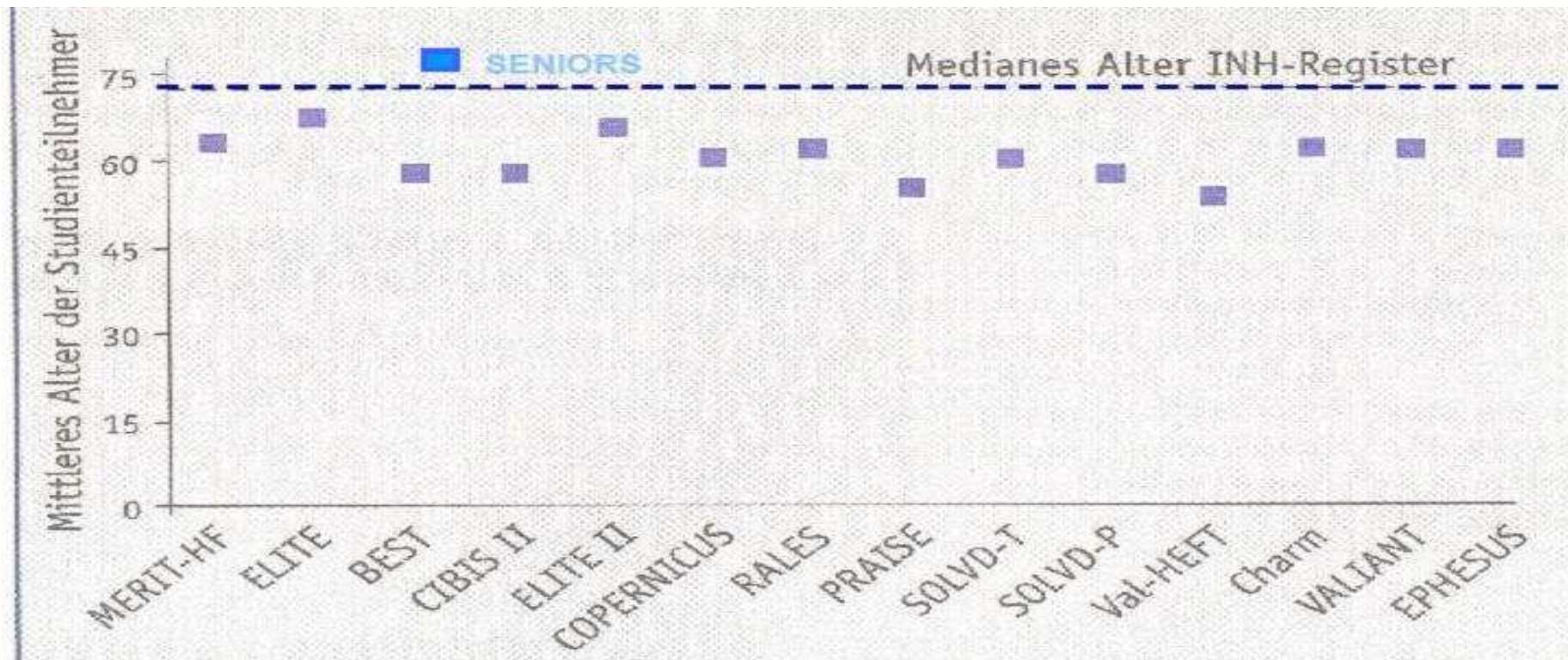
Leid/**t**liniengerechte Therapie: Patientin, 87 Jahre

Hypertonie, Hypercholesterinämie, z.N. Herzinfarkt, DES, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose, Depression, Überaktive Blase

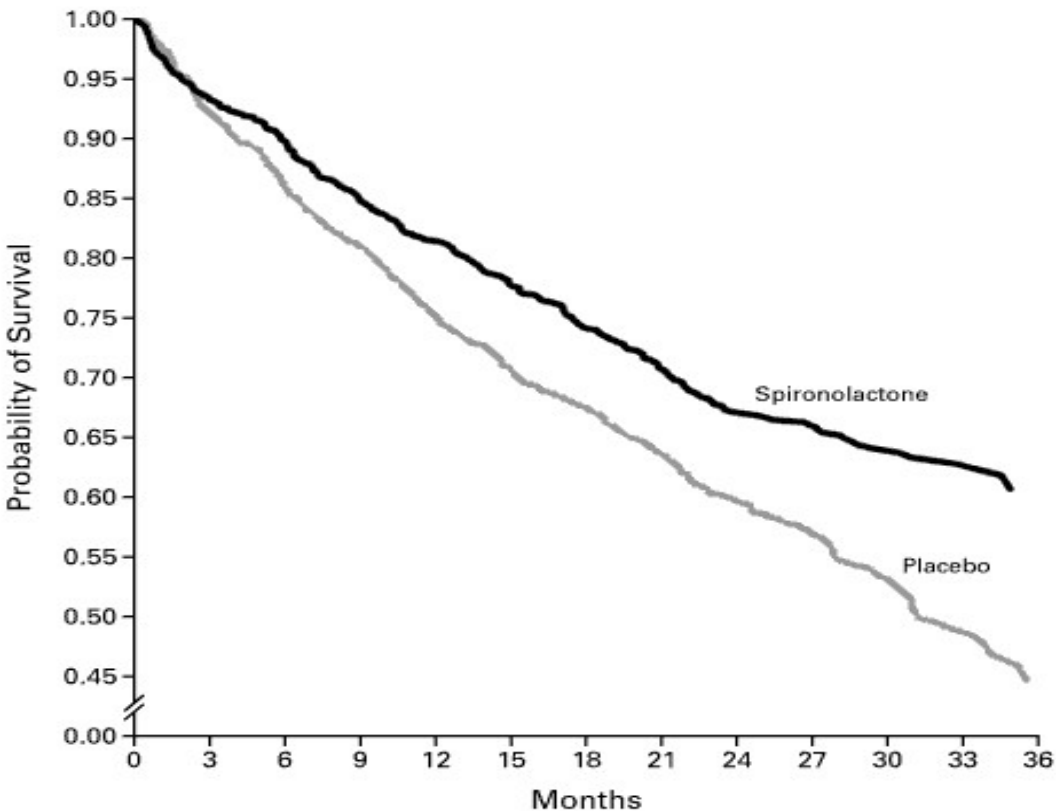
| Medikament | Einnahme | Indikation |
|---|----------|--------------------------------------|
| Ramipril 5 mg | 1-0-1 | Hypertonie, Herzinsuffizienz |
| Torasemid 10 mg | 1-1-0 | Hypertonie, Herzinsuffizienz |
| Metoprolol 50 mg | 1-0-1 | Hyp., Herzinsuffizienz, Z.n. Infarkt |
| Spironolacton 25 mg | 1-0-0 | Herzinsuffizienz |
| ASS 100 mg | 1-0-0 | Z.n. Infarkt, DE Stent |
| Clopidogrel 75 mg | 1-0-0 | DAPT nach DE Stent |
| Simvastatin 40 mg | 0-0-1 | Hypercholesterinämie, Z.n. Infarkt |
| Janumet® (Metformin 850 mg/ Sitagliptin 50 mg) | 1-0-1 | Diabetes mellitus Typ 2 |
| Naproxen 250 mg | 1-1-1 | Kniegelenksarthrose (bei Bedarf) |
| Pantoprazol 20 mg | 1-0-0 | Magenschutz (DAPT + NSAR) |
| Alendronsäure/Vitamin D | 1/Woche | Osteoporose |
| Imipramin | 0-0-0-1 | Depression |
| Darifenacin 7,5 mg | 1-0-0 | Überaktive Blase |

Alter der Patienten in Herzinsuffizienz-Studien

Medianes Alter der Studienpatienten versus Würzburger Herzinsuffizienz-Register



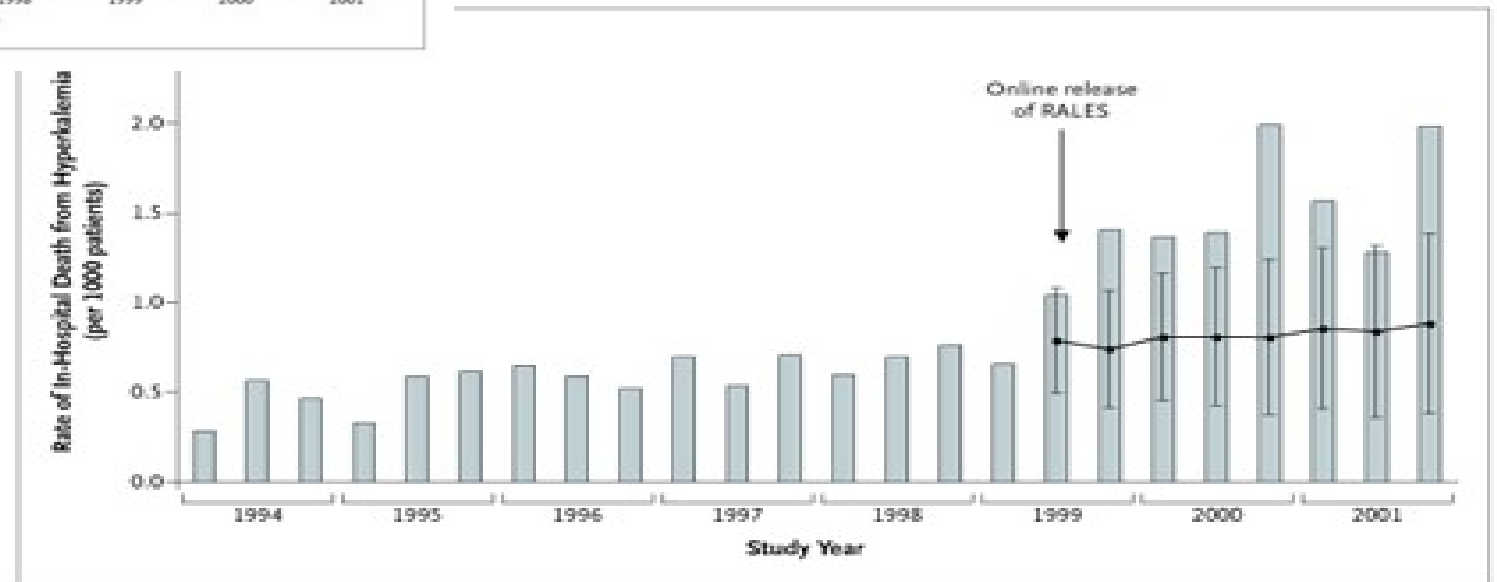
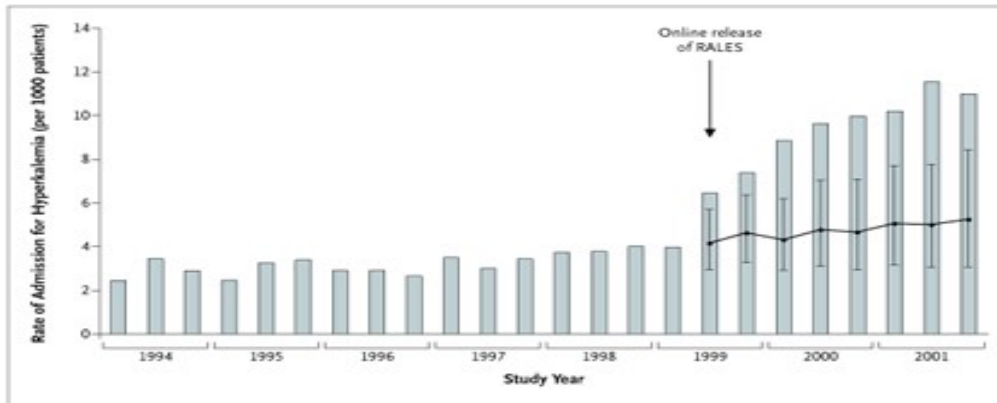
Spirolacton bei Herzinsuffizienz – RALES Studie



| No. AT Risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Placebo | 841 | 775 | 723 | 678 | 628 | 592 | 565 | 483 | 379 | 280 | 179 | 92 | 36 |
| Spirolactone | 822 | 766 | 739 | 698 | 669 | 639 | 608 | 526 | 419 | 316 | 193 | 122 | 43 |

Pitt et al, NEJM 1999

Krankenhausaufnahmen und Todesfälle nach Publikation der RALES-Ergebnisse



Juurlink et al, NEJM 2004

Wie viele Patienten mit Herzinsuffizienz hätten die Einschlusskriterien sog. „Landmark trials“ erfüllt?

N = 20.388 Patienten, die mit der Diagnose Herzinsuffizienz entlassen wurden

| Hätten die Einschlusskriterien erfüllt | SOLVD | RALES | MERIT-HF |
|--|-------|-------|----------|
| Anzahl Patienten | 3.579 | 5.158 | 2.726 |
| % der Kohorte | 17 | 25 | 13 |
| % der Kohorte mit EF < 40 % | 38 | 55 | 25 |

- Frauen erfüllten signifikant seltener die Einschlusskriterien für eine der drei Studien ($p < 0,0001$)
- Je älter die Patienten sind, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, die Einschlusskriterien eine der drei Studien zu erfüllen

NVL Herzinsuffizienz

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>12-1</p> <p>Bei multimorbiden Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz sollen die folgenden Pharmaka unbedingt vermieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• selektive COX-2-Hemmer;• negativ inotrope Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil) bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz;• Antiarrhythmika Klasse I und III (Ausnahme Amiodaron);• Trizyklika;• Amphetamine;• Minoxidil;• Metformin und Insulinsensitizer (Glitazone) bei NYHA III-IV;• Mutterkornalkaloide. | ↑↑ |
| <p>12-2</p> <p>Bei multimorbiden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten die Indikationen folgender Pharmaka kritisch gestellt und die langfristige Gabe möglichst vermieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR);• Phosphodiesterasehemmer (z. B. Sildenafil), Cilostazol;• Carbamazepin;• Itraconazol;• Corticosteroide;• Alphablocker. | ↑ |

NVL Herzinsuffizienz

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p data-bbox="53 440 573 475">Empfehlungen/Statements</p> <p data-bbox="53 531 143 566">12-3</p> <p data-bbox="53 587 1816 882">Multimorbiden und/oder älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten prinzipiell die in dieser Leitlinie empfohlenen Therapiemaßnahmen, insbesondere aber ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker, angeboten werden, jedoch unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Begleiterkrankungen und der möglicherweise eingeschränkten Tolerierung der empfohlenen Pharmaka (Dosisanpassung an reduzierte Nierenfunktion).</p> | <p data-bbox="1928 421 2197 496">Empfehlungsgrad</p> <p data-bbox="2047 687 2078 730">↑↑</p> |
| <p data-bbox="33 951 562 986">Empfehlungen/Statements</p> <p data-bbox="33 1042 125 1077">12-4</p> <p data-bbox="33 1098 1839 1278">Bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll insbesondere auf psychische und mentale Komorbiditäten wie kognitive Beeinträchtigungen, Demenz und Depression geachtet werden, weil diese die Therapie, Therapieadhärenz, Verlaufskontrolle und Prognose negativ beeinflussen können.</p> | <p data-bbox="1928 932 2197 1007">Empfehlungsgrad</p> <p data-bbox="2033 1134 2107 1177">↑↑↑</p> |
| <ul data-bbox="152 1321 472 1401" style="list-style-type: none"> • Corticosteroide; • Alphablocker. | |

Abbildung von Alter, Lebenserwartung, Multimorbidität und Polypharmazie in fachspezifischen Leitlinien

- Alter, Lebenserwartung, Multimorbidität und Polypharmazie sind bislang in den meisten Studien zu Arzneimitteln nicht adäquat berücksichtigt
- Damit ist die externe Validität für die Patientenpopulation der multimorbiden und betagten Menschen nicht gegeben
- Es wird nie Studien für alle Morbiditätskombinationen geben
- Auch in Leitlinien können nur „weiche“ Empfehlungen gegeben werden, wie bei Komorbiditäten verfahren werden sollte
- Nettonutzen – unklar!

**Leitlinien für
Multimorbidität und
Polypharmazie:
Expertenkonsens-basiert**

Systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit bei betagten, multimorbiden Patienten (PRIMA EDS)



| Arzneistoffklasse / Indikation | Wirksamkeit und Sicherheit |
|---|--|
| Betablocker / Hypertonie | Betablocker erhöhen das Risiko für Mortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle bei Patienten ≥ 65 Jahre |
| Thrombozytenaggregationshemmer / Primär- und Sekundärprävention | ASS in der Primärprävention bei Patienten ≥ 65 Jahre eher nicht. DAPT auch bei älteren Patienten wirksam/sicher. Ggf. ASS absetzen. In der Primärprävention von Schlaganfällen eher OAK als ASS |
| Vitamin K Antagonisten und DOAKs / VHF | Bei Patienten mit VHF wirksamer und vergleichbar sicher versus Plättchenhemmer. DOACs bei korrekter Dosierung möglicherweise besser als VKA – cave Nierenfunktion |
| Thiazide / Hypertonie | Niedrig dosiert „seems justified“, nicht bei Hyperurikämie, schwache Evidenz |

Vögele et al, BMC Geriatrics 2017, Meinshausen et al, BMC Geriatrics 2017, Sommerauer et al, BMC Geriatrics 2017, Sommerauer et al, BMC Geriatrics 2017

Ausgewählte Indikationen und Medikamente der FORTA-Kriterien (Fit for the Aged)

| Indikation | Bevorzugte Medikamente | Weniger empfehlenswert |
|-------------------------------|--|---|
| Hypertonie | ACE-Hemmer (A), AT1-Blocker (A), langwirkende Kalzium-antagonisten (z.B. Nitrendipin, Amlodipin) (A) | Alphablocker (C), Moxonidin (C), Clonidin (D) |
| Herzinsuffizienz | ACE-Hemmer (A), Betablocker (A), Diuretika (B), Spironolacton (B) | Herzglykoside (C) |
| Koronare Herzkrankheit | ASS (A), kurzwirkende Nitrate (A), Betablocker (A), Statine (A bzw. B über 80 Jahre) | langwirkende Nitrate (C), Fibrate (C) |

Hessische Leitlinie Pharmakotherapie bei Multimorbidität

- Keine Pharmakotherapie ohne vorherige Anamnese nach Verträglichkeit
- Jedes neue Symptom könnte eine Nebenwirkung sein
- Absetzen einer Therapie, wenn die Indikation nicht (mehr) ersichtlich ist
- Bei Akuttherapie (z.B. Antibiotika) Interaktionen mit Dauermedikation prüfen
- **Einschätzung des Patienten, Präferenz, Machbarkeit und Adhärenz**
- **Wenn die externe Validität offenbar nicht gegeben ist – was darf ich absetzen?**








http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_II.pdf

STOPP/START

- **S**creening **T**ool of **O**lder **P**erson`s potentially inappropriate **P**rescriptions
- **S**creening **T**ool to **A**lert doctors to the **R**ight, i.e. appropriate, indicated **T**reatment
- Literaturrecherche, Zusammenstellung „relevanter“ und **Evidenzbasierter Statements** in der Arbeitsgruppe
- Delphi Konsensus Prozess mit 18 Experten (Geriatric, Klinische Pharmakologie, Pharmazie, Gerontopsychiatrie, Allgemeinmediziner)
- Z.B. der langfristige Gebrauch von Neuroleptika ist bei Patienten mit Mb. Parkinson potenziell inadäquat aufgrund des Risikos, extrapyramidale Symptome zu evozieren.

Gallagher et al, Int J Clin Pharmacol Ther 2008,
O'Mahony et al, Age Aging 2014

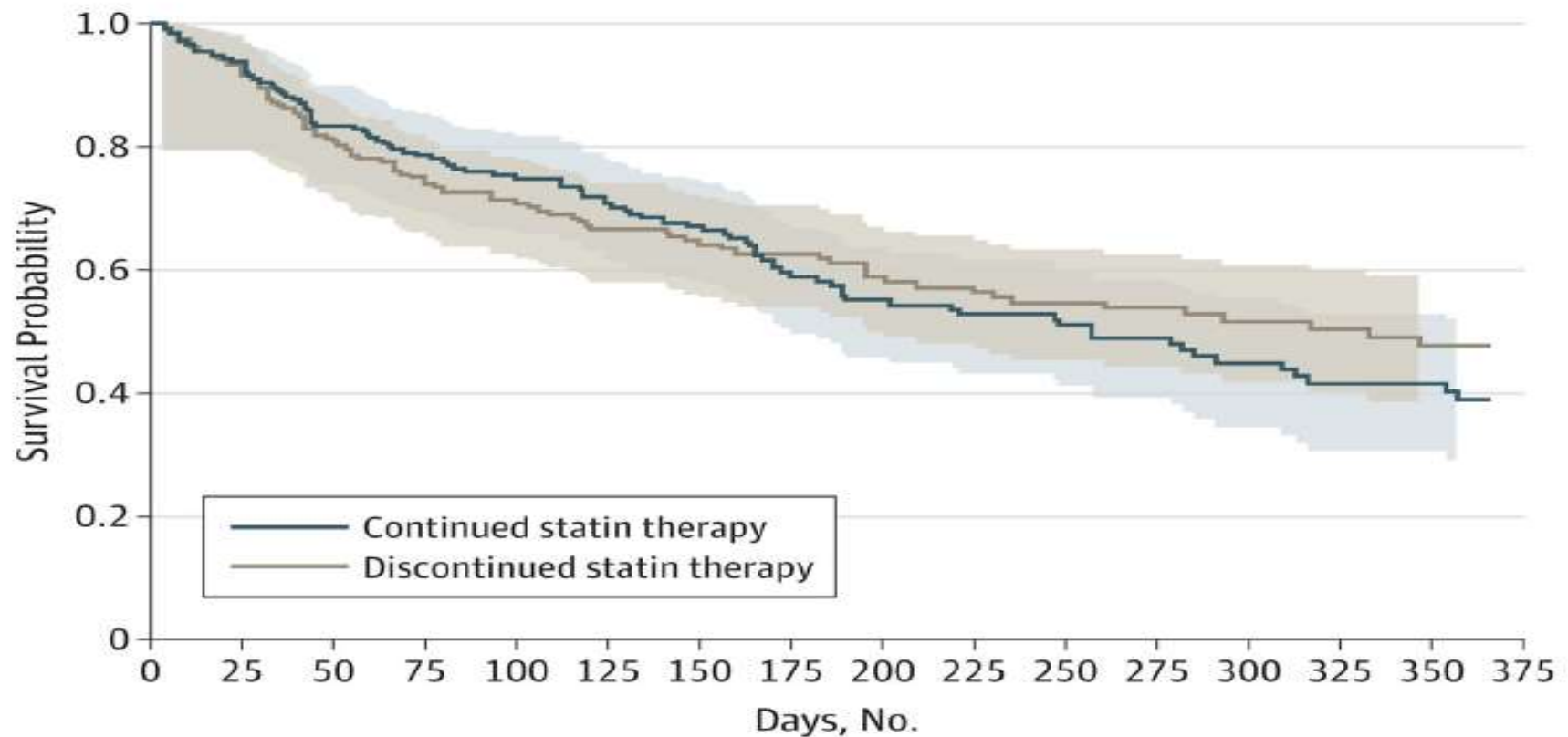
Ausgewählte STOPP- und START-Kriterien

-  Schleifendiuretika bei Knöchelödemen ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz
-  Thiazide bei Patienten mit Gicht
-  ASS und Vitamin K-Antagonist ohne PPI
-  ASS bei Patienten ohne anamnestische Angaben zu KHK, cerebrovaskuläre oder pAVK-Symptome bzw. Ereignisse
 -  Statine bei Vorliegen von KHK, cerebrovaskulärer Erkrankung oder pAVK + ADL nicht beeinträchtigt + Lebenserwartung > 5 Jahre
 -  Antidepressiva bei entsprechenden Symptomen > 3 Monate
 -  Bisphosphonate bei Patienten unter chronischer Kortisontherapie

Gallagher et al, Int J Clin Pharmacol Ther 2008,
O'Mahony et al, Age Aging 2014

De-Prescribing

Absetzen von Statinen bei Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als 1 Jahr



Signifikante Verbesserung der QoL

Kutner et al, JAMA Intern Med 2015

Kontrolliertes Absetzen: „De-prescribing“

Paper

J R Coll Physicians Edinb 2015 45: 108–13
<http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2015.204>
© 2015 Royal College of Physicians of Edinburgh

Prescribing to fit the needs of older people – the *NHS Scotland Polypharmacy Guidance*, 2nd edition

¹M Wilson, ²A Mair, ³T Dreischulte, ⁴MD Witham
On behalf of the NHS Scotland Model of Care Polypharmacy Working Group

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
Published online March 23, 2015.

Kontrolliertes Absetzen: „De-prescribing“

Paper

J R Coll Physicians Edinb 2015 45: 108–13
<http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2015.204>
© 2015 Royal College of Physicians of Edinburgh

Prescribing to fit the needs of older people –
the *NHS Scotland Polypharmacy Guidance*, 2nd
edition

¹M
On

CMAJ

Deprescribing for older patients

Christopher Frank MD, Erica Weir MD MSc

Kontrolliertes Absetzen: „De-prescribing“

Paper

J R Coll Physicians Edinb 2015 45: 108–13
<http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2015.204>
© 2015 Royal College of Physicians of Edinburgh

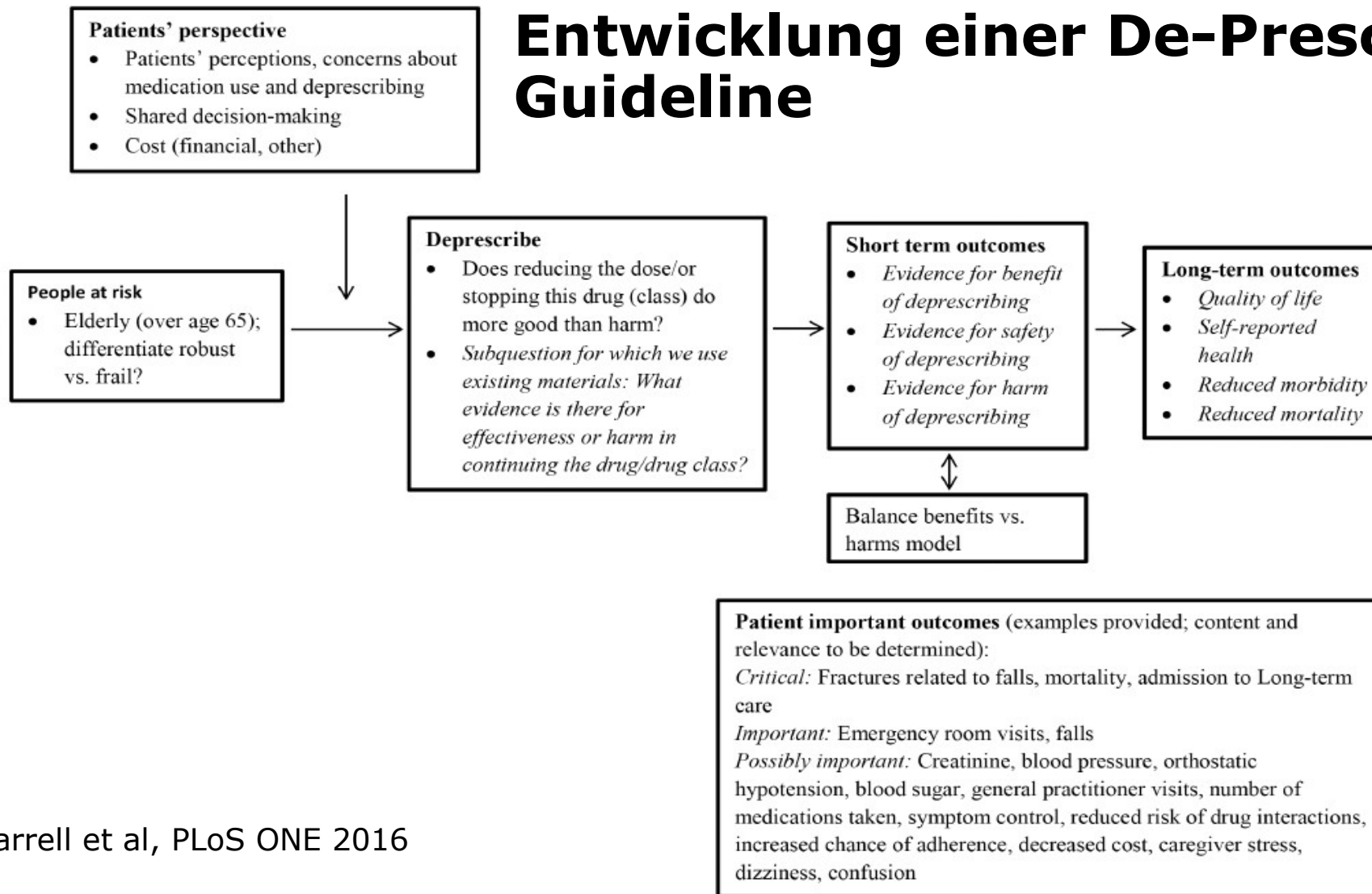
Special Communication | LESS IS MORE

Reducing Inappropriate Polypharmacy The Process of Deprescribing

Ian A. Scott, MBBS, FRACP, MHA, MEd; Sarah N. Hilmer, MBBS, FRACP, PhD; Emily Reeve, BPharm (Hons), PhD; Kathleen Potter, PhD, FRACGP; David Le Couteur, PhD, FRACP; Deborah Rigby, BPharm, GradDipClinPharm, FASCP, FACP, FAICD; Danijela Gnjidic, PhD; Christopher B. Del Mar, MB, BChir, MD, FRACGP; Elizabeth E. Roughead, PhD; Amy Page, MClInPharm; Jesse Jansen, MPsych, PhD; Jennifer H. Martin, MB, ChB, FRACP, PhD

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
Published online March 23, 2015.

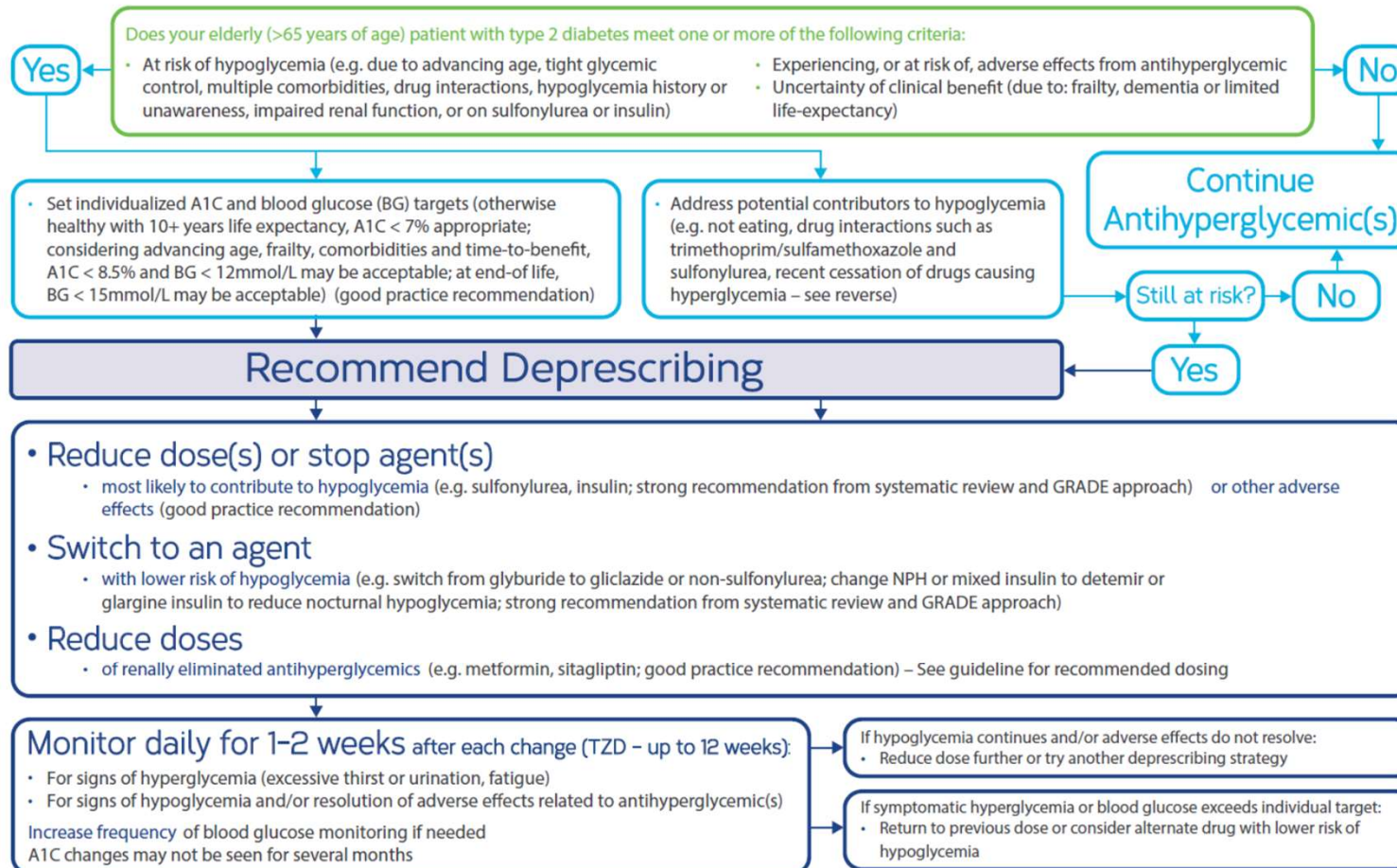
Entwicklung einer De-Prescribing Guideline



Farrell et al, PLoS ONE 2016

Figure 1 | Antihyperglycemics Deprescribing Algorithm

September 2016



© Use freely, with credit to the authors. Not for commercial use. Do not modify or translate without permission.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
Contact deprescribing@bruyere.org or visit deprescribing.org for more information.

Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43 (Eng), e452-65 (Fr).



**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit**