

Besondere Risiken der Arzneimitteltherapie

Polypharmazie - und Deprescribing....

Multimedikation - und Absetzen.....



Bernd Mühlbauer

Institut für Pharmakologie
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
www.pharmakologie-bremen.de

Ärzttekammer
des Saarlandes 

KV SAAR
LAND
KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG

Evidenzbasierte Medizin – was ist das?



D. Sackett, 1935-2015

Treffen diagnostischer und therapeutischer ärztlicher Entscheidungen auf Basis der individuellen klinischen Erfahrung („interne Evidenz“)

plus der

bestmöglichen / bestverfügbaren Information aus der systematischen Forschung (externe Evidenz)

..... auf keinen Fall aber Kochbuchmedizin !

Evidence-based medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients, not "cook-book" medicine (D. Sackett, 1996)

Patient [REDACTED], **79 Jahre**

176 cm, 81 kg, physisch und psychisch fit

- **RR (unbehandelt) 166 / 105 mmHg**
- **VF**
- **LDL 140 mg/dl**
- **Augeninnendruck (unbehandelt) bds. 25 mmHg**
- **Atopische Diathese (Konjunktivitis, periodisch Asthma)**
- **Harnsäure 6,7 mg/dl**

Patient [REDACTED], 79 Jahre

176 cm, 81 kg, physisch und psychisch fit

- RR (unbehandelt) 166 / 105 mmHg
- VF
- LDL 140 mg/dl
- Augeninnendruck bds. 25 mmHg
- Atopische Diathese
- Harnsäure 6,7 mg/dl

9 Wirkstoffe regelmäßig:

Hct, Lisinopril, Amlodipin

Apixaban

Simvastatin

Azetazolamid

Salbutamol / Dexamethason bei Bed.

Allupurinol

Was ist Multimedikation?

KEINE einheitliche wiss. Definition vorhanden zur Quantifizierung von Multimedikation!

von mehr als einem regelmäßigen Medikament in einem bestimmtem Zeitraum bis zu bestimmter Anzahl gleichzeitig verordneter Arzneimittel (z. B. > 5)

In der Regel Resultat von Multimorbidität und konsequenter Befolgung von Leitlinien

Zunahme in höheren Alter, jedoch auch bei jüngeren Patienten zu beobachten

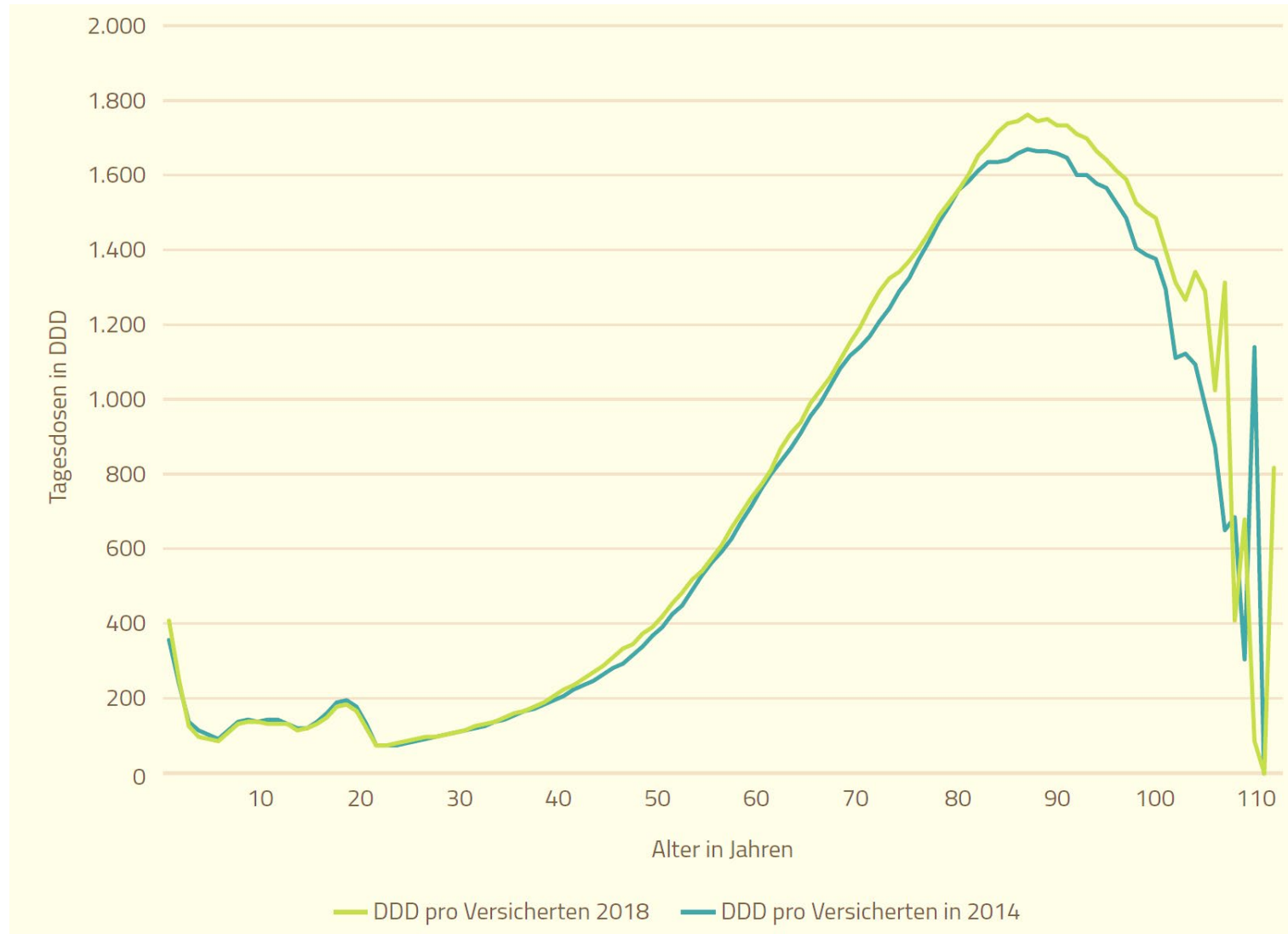
Wie häufig ist Multimedikation?

2010 hatte jeder gesetzlich Versicherte > 65 Jahre (ca. 27 % der Bevölkerung) im Mittel 3,6 DDD in Dauerverschreibung, diese Gruppe erhielt zwei Drittel aller AM

58% der über 75 jährigen internistischen Aufnahmepatienten hatten mehr als 6 AM Verordnungen

Hochaltrige Patienten erhalten mehr Arzneimittel....

Anzahl DDD p.a. nach Lebensalter für BARMER-Versicherte in 2018 und 2014 einschl. Personen ohne AM-VO



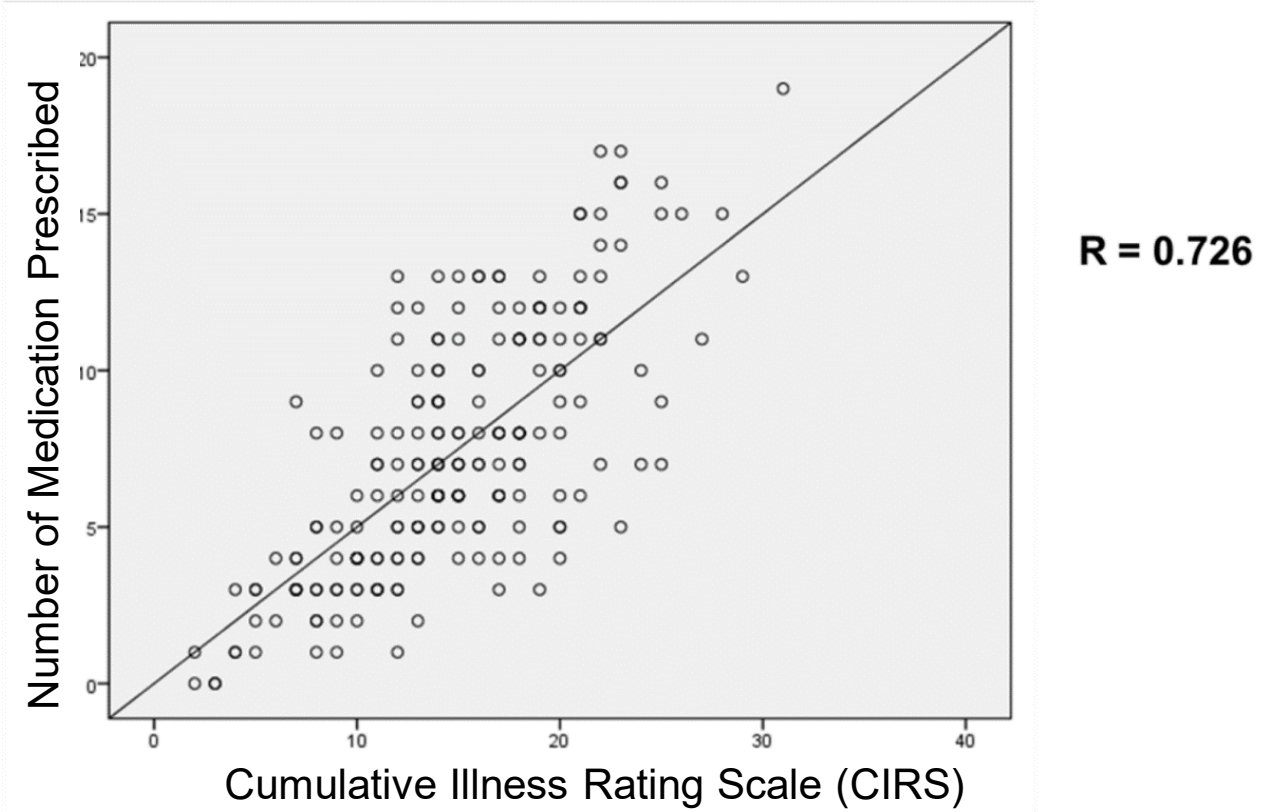
5 Arzneimittel

3 Arzneimittel

1 Arzneimittel

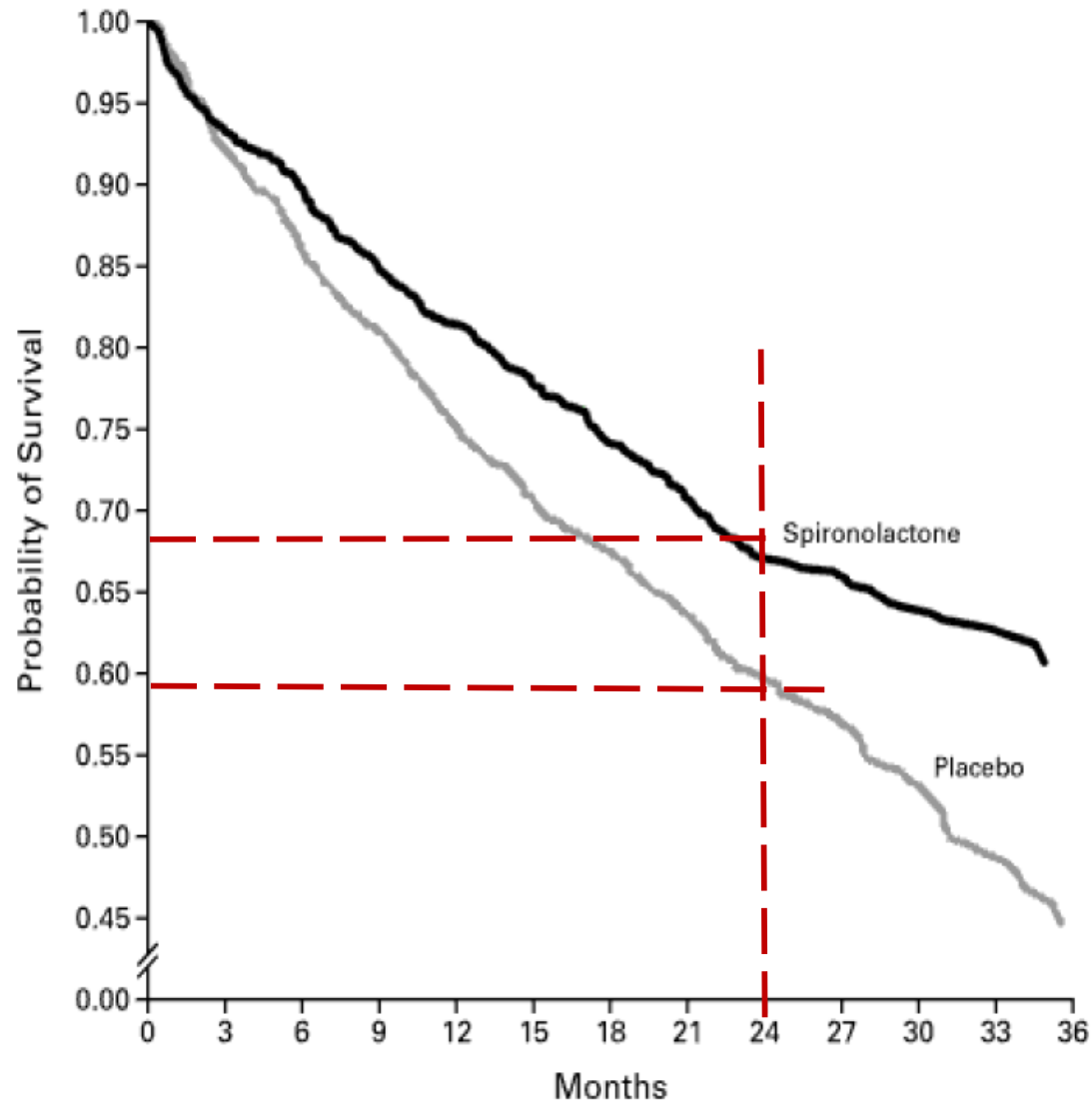
Multimedikation muss im Kontext der Erkrankungen bewertet werden

Multimorbidity and Polypharmacy are *not* independent variables



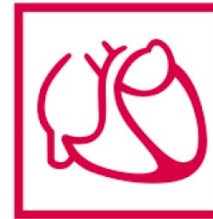
Gilmartin & O'Mahony, 2012

Relativierung von externer Evidenz für den Einzelfall.....



No. AT RISK

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43



DGK.

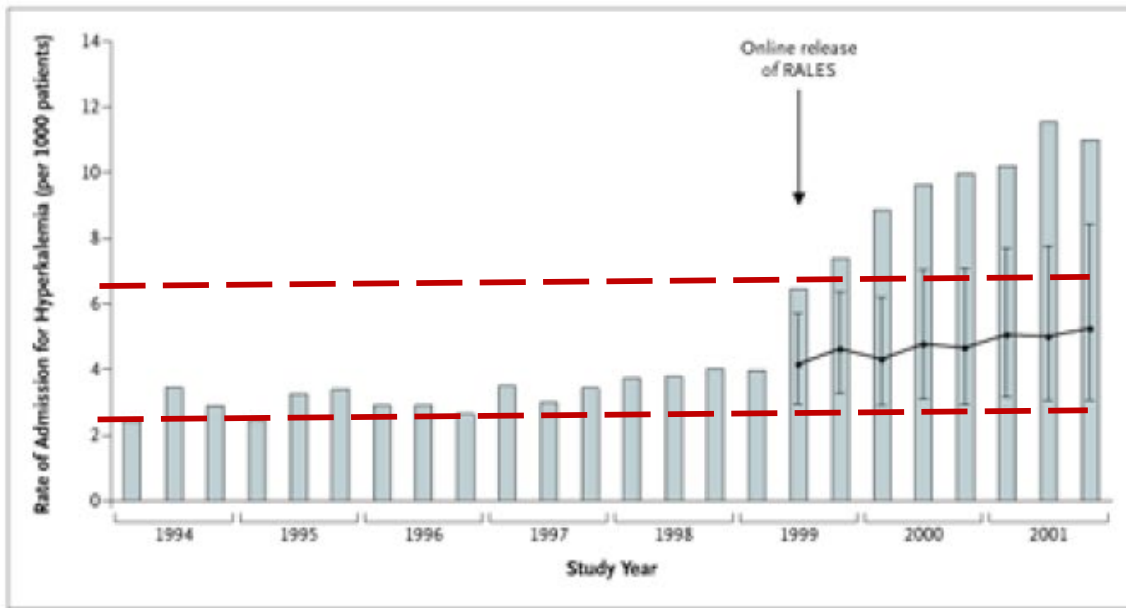
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

ESC Pocket Guidelines

European Society of Cardiology (ESC)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

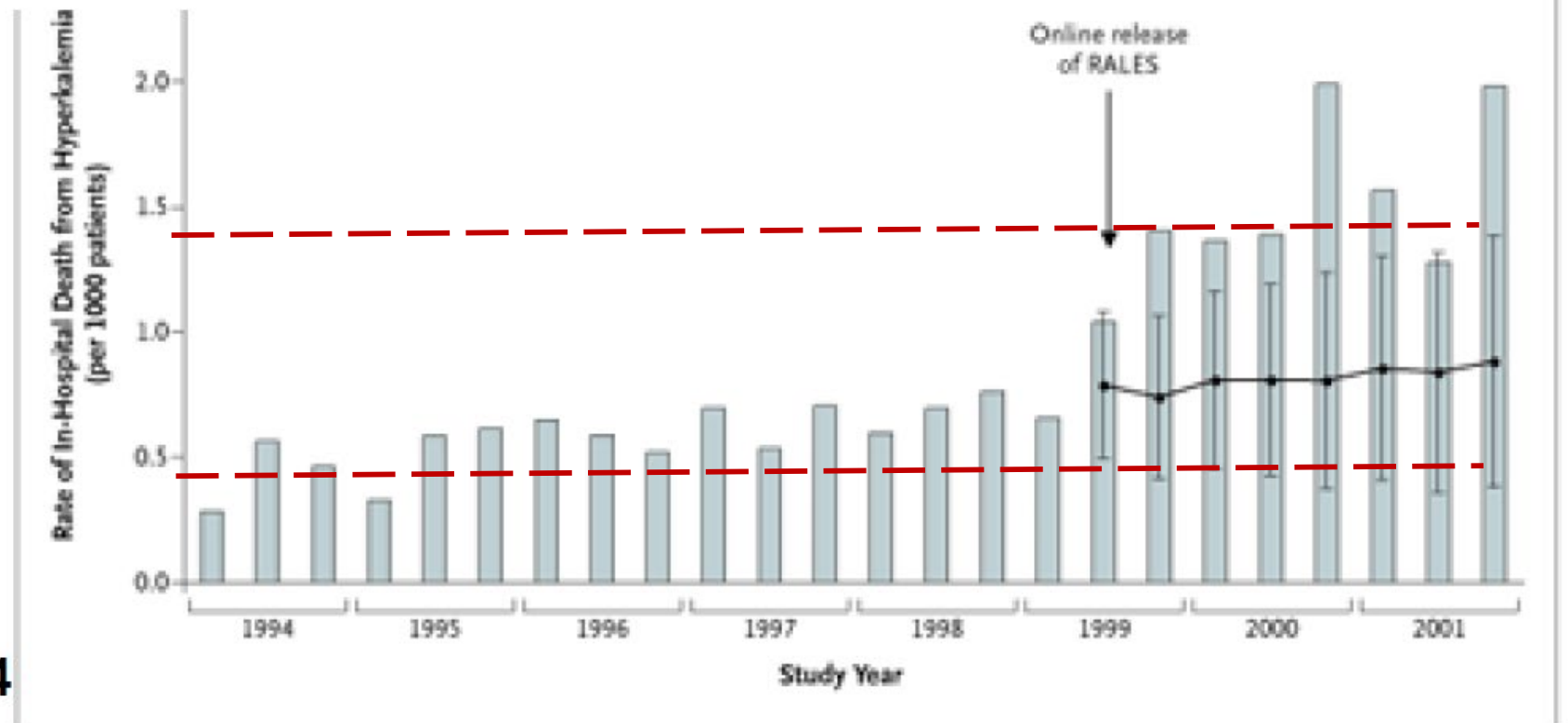
Bei persistierender Symptomatik der manifesten Herzinsuffizienz ist ein Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (Spironolacton, Eplerenon) indiziert.

Pitt et al, NEJM 1999



Einweisungen wegen
Hyperkaliämie

Todesfälle wegen
Hyperkaliämie



Ärzte Zeitung online, 02.03.2018



Diabetes

GBA mahnt Dialog der Fachgesellschaften an

Dauerstreit um Pharmakotherapie und Interventionsgrenzen bei Diabetikern: Nun fordert der Bundesausschuss den Dialog der Experten mit dem Ziel der Befriedung in der Fachwelt.

Von Helmut Laschet



suchen...

Aktuell vom Ärztetag

- > **Video-Interviews** unter aerztezeitung.de/daet2018
- > **Impressionen** aus Erfurt von KBV-VV und Ärztetag
- > **Alle Beschlüsse und Berichte** im Überblick: aerztezeitung.de/daet2018
- > **Twitter-News** vom Geschehen (#daet2018): www.twitter.com/aerztezeitung



Leserfavoriten

HbA1c-Zielwerte

DDG

Funktionell unabhängige Senioren mit Lebenserwartung von mindestens 15 Jahren: HbA1c-Korridor 6,5 bis 7,5%

Funktionell leicht abhängige Patienten mit Lebenserwartung geringer als 15 Jahre, multimorbide oder kognitiv bereits leicht eingeschränkt: HbA1c unter 8%

Pflege-abhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten mit begrenzter Lebenserwartung: HbA1c-Wert unter 8,5%

Gegen Lebensende Therapieziele individuell → Symptomfreiheit.

DEGAM

HbA1c-Wert bei funktionell unabhängigen älteren Diabetikern Orientierung zielgebend

bei allen anderen Gruppen mit funktioneller Einschränkung Ziel ausschließlich Symptomfreiheit.

Mit Metformin bei gesünderen Senioren HbA1c 7-8%, bei guter Verträglichkeit eventuell auch darunter.

Bei Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoffen HbA1C 7 bis 8,5%, bei Symptomfreiheit bis 9%.

Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults

The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial

Benjamin H. Han, MD, MPH; David Sutin, MD; Jeff D. Williamson, MD; Barry R. Davis, MD, PhD; Linda B. Piller, MD, MPH; Hannah Pervin, PhD; Sara L. Pressel, MS; Caroline S. Blaum, MD; for the ALLHAT Collaborative Research Group

Endpunkte	Pravastatin	"Normale" Therapie
Gesamtle mortalität (%)	14,9	15,3
Apoplex (%)	5,3	5,8
Myokardinfarkt (%)	9,3	10,4
Herzinsuffizienz (%)	6,0	6,2
Karzinome (%)	9,6	9,3
LDL-Cholesterin (mg/dl)		
Zu Beginn	146	146
Nach 6 Jahren	104	121
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)		
Zu Beginn	223	223
Nach 6 Jahren	180	196

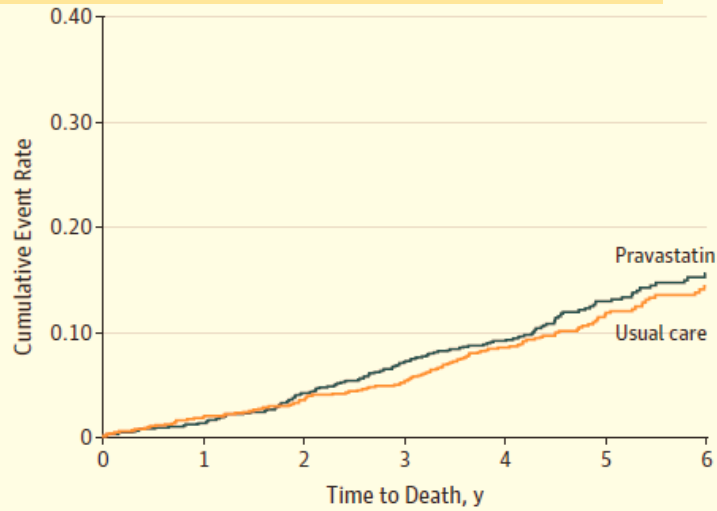
Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults

The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial

Benjamin H. Han, MD, MPH; David Sutin, MD; Jeff D. Williamson, MD; Barry R. Davis, MD, PhD; Linda B. Piller, Sara L. Pressel, MS; Caroline S. Blaum, MD; for the ALLHAT Collaborative Research Group

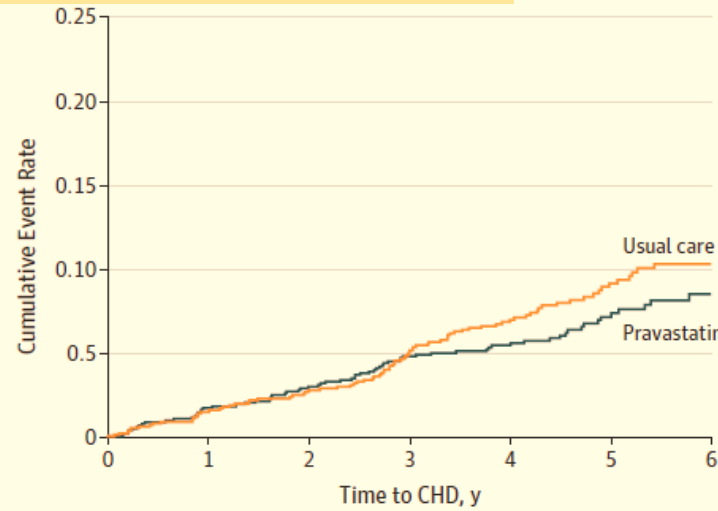
Endpunkte	Pravastatin	"Normale" Therapie
Gesamtmortalität (%)	14,9	15,3
Apoplex (%)	5,3	5,8
Myokardinfarkt (%)	9,3	10,4
Herzinsuffizienz (%)	6,0	6,2
Karzinome (%)	9,6	9,3
LDL-Cholesterin (mg/dl)		
Zu Beginn	146	146
Nach 6 Jahren	104	121
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)		
Zu Beginn	223	223
Nach 6 Jahren	180	196

All cause mortality by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin		1091	1077	1044	1007	810	478	263
Usual care		1049	1031	1012	991	787	493	295

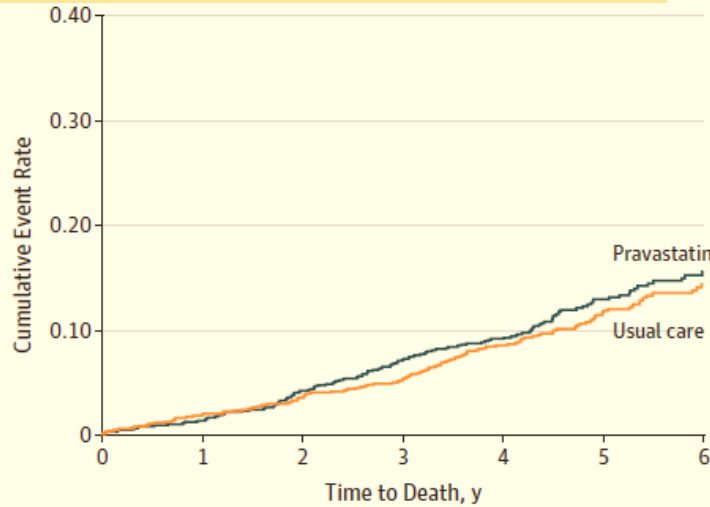
CHD rate by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin		1081	1029	988	943	750	432	226
Usual care		1042	1004	972	926	728	442	258

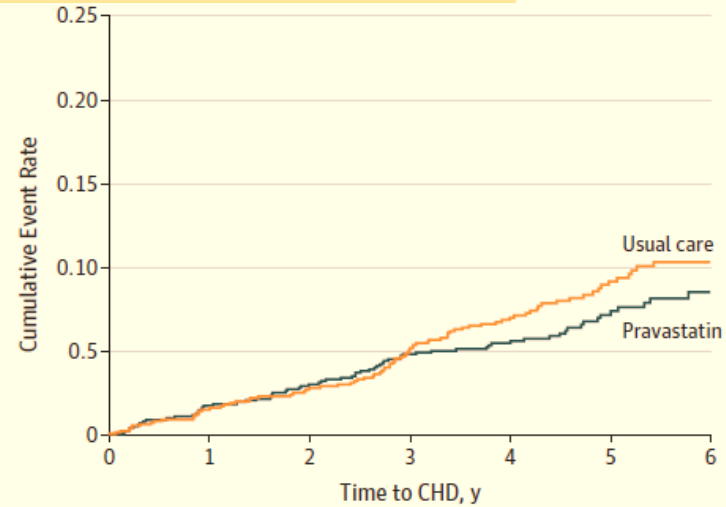
← Usual Care
← Pravastatin

All cause mortality by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1091	1077	1044	1007	810	478	263	
Usual care	1049	1031	1012	991	787	493	295	

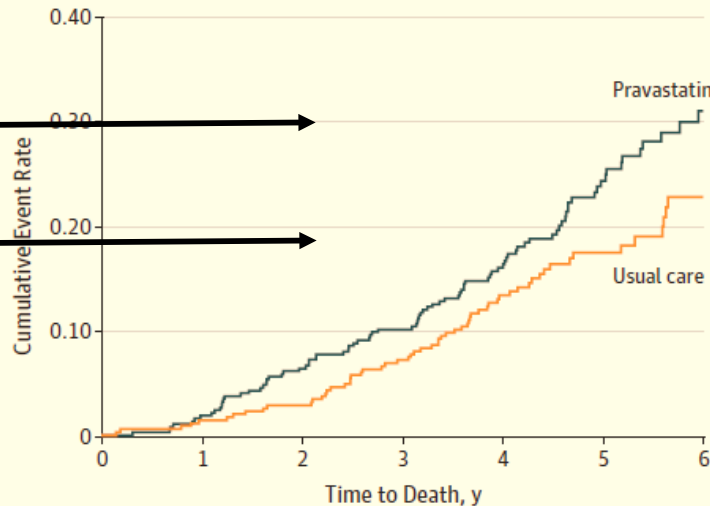
CHD rate by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1081	1029	988	943	750	432	226	
Usual care	1042	1004	972	926	728	442	258	

Usual Care
Pravastatin

All cause mortality by age group ≥ 75 y

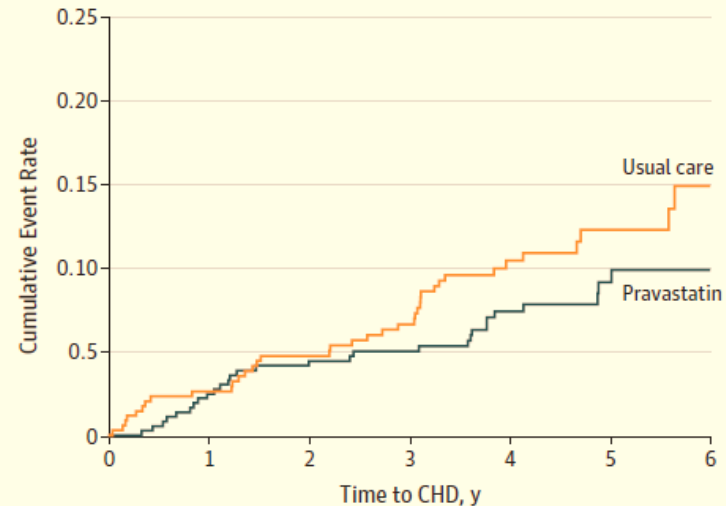


No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	375	368	351	336	256	136	63	
Usual care	351	346	339	322	239	129	62	

Pravastatin

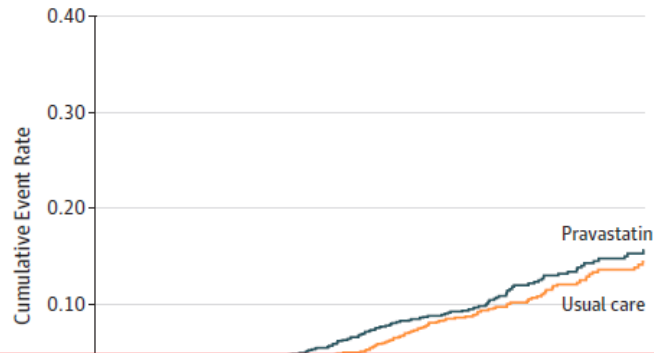
Usual Care

CHD rate by age group ≥ 75 y

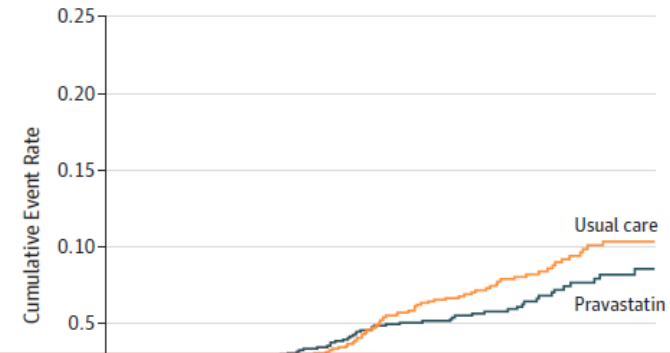


No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	372	350	328	311	236	124	57	
Usual care	345	325	309	288	202	105	45	

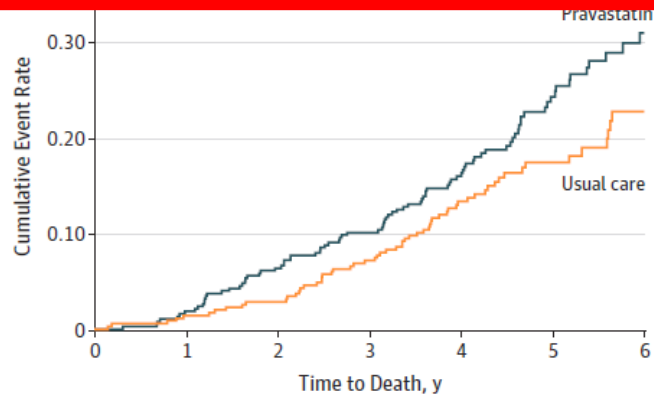
C All-cause mortality by age group 65-74 y



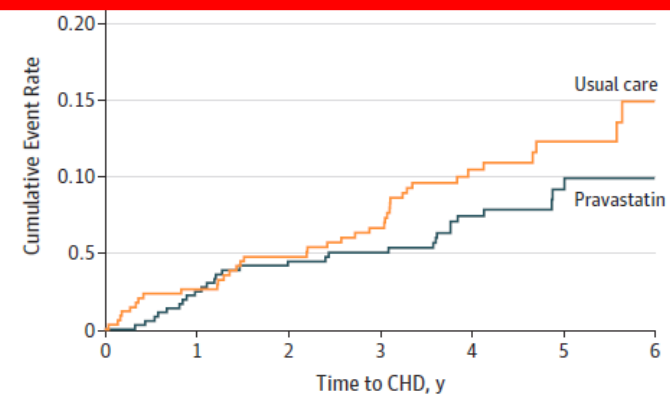
D CHD rate by age group 65-74 y



CONCLUSIONS AND RELEVANCE No benefit was found when pravastatin was given for primary prevention to older adults with moderate hyperlipidemia and hypertension, and a nonsignificant direction toward increased all-cause mortality with pravastatin was observed among adults 75 years and older.



No. at risk							
Pravastatin	375	368	351	336	256	136	63
Usual care	351	346	339	322	239	129	62



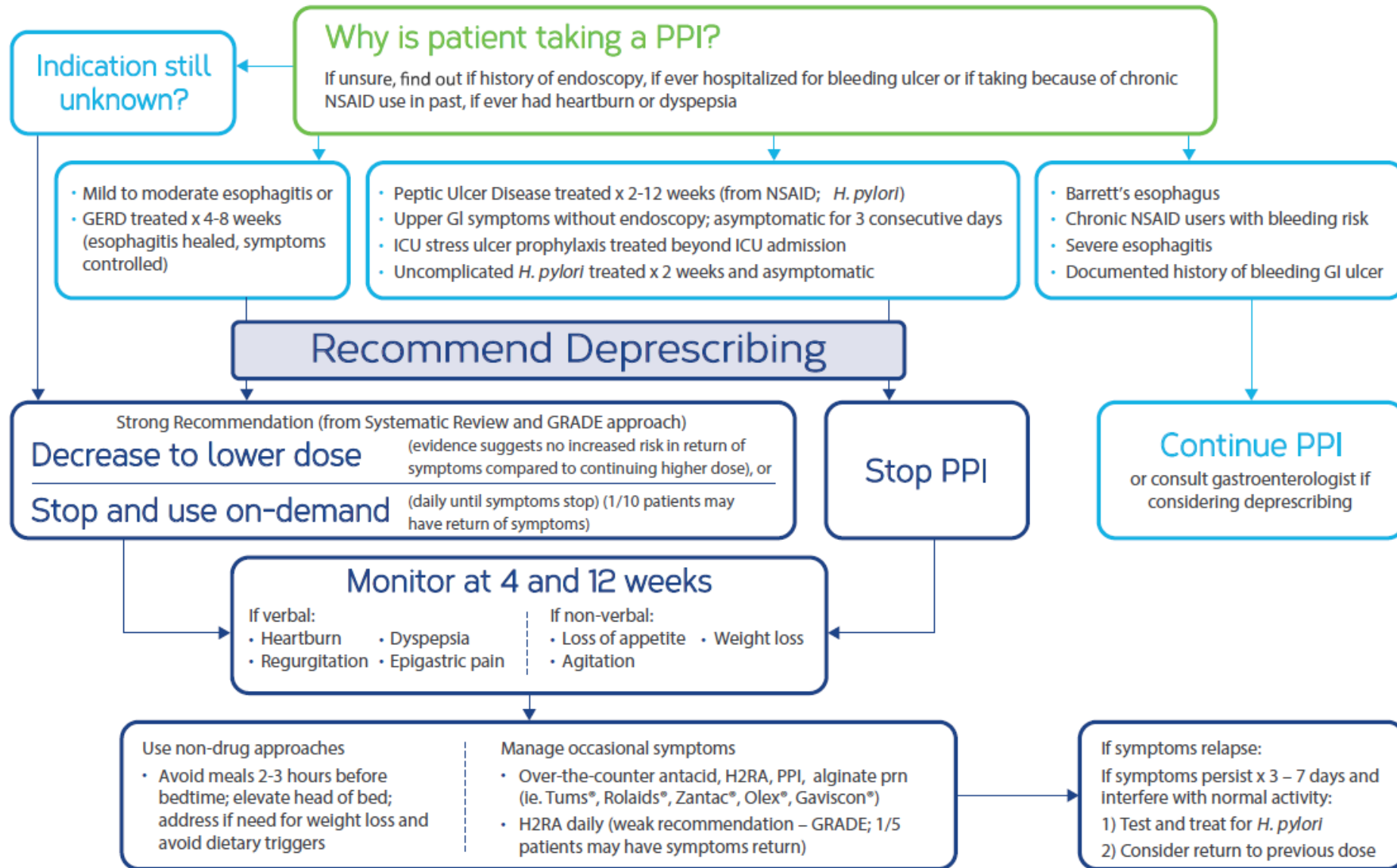
No. at risk							
Pravastatin	372	350	328	311	236	124	57
Usual care	345	325	309	288	202	105	45

Take Home Message Nr. 1

Nicht jedes durch externe Evidenz gesicherte Arzneimittel bringt Benefit für jeden individuellen Patienten

besonders kritisch zu hinterfragen sind präventive Indikationen im Alter ...

Absetz-Algorithmen gibt es viele, Beispiele....



Sehr gut an dieser WebSite: Eine zusätzliche Information für Patienten

Stopping a Proton Pump Inhibitor is not for everyone

Some people need PPI for a long time. However, others only need this medication for a short period of time. When the ongoing reason for using PPI is unclear, the risk of side effects may outweigh the chance of benefit.

People who should continue on a PPI include those with any of the following:

- Barrett's esophagus
- Long-term use of NSAID
- Severe inflammation of the esophagus
- Documented history of bleeding stomach ulcer

How to safely reduce a Proton Pump Inhibitor

People over 18 who have been taking a PPI for more than 4 to 8 weeks should talk to a doctor about whether stopping a PPI is the right choice for them

Doctors can help to decide on the best approach to using less of a PPI. They can advise to reduce the dose, to stop it altogether, or how to make lifestyle changes that can prevent heartburn symptoms from returning

Reducing the dose might involve taking the PPI once daily instead of twice daily, lowering the number of mg (e.g. from 40mg to 20mg), or taking the PPI every second day for some time before stopping.

Updating the PRISCUS list of potentially inappropriate medications for the elderly

- Asking the right questions to consult the oracle(s) of Delphi

Nina-Kristin Mann¹, Tim Mathes², Andreas Sönnichsen³, Anette Zawinell⁴, Dawid Pieper², Petra A. Thürmann^{1,5}

¹Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Health, Witten/Herdecke University, Witten, Germany, nina-kristin.mann@uni-wh.de ²Institute for Research in Operative Medicine, School of Medicine, Faculty of Health, Witten/Herdecke University, Cologne, Germany ³Department of General Practice and Family Medicine, Center for Public Health, Medical University of Vienna, Vienna, Austria ⁴Research Institute of the Local Health Care Funds (WIdO), Berlin, Germany ⁵Philipp Klee-Institute for Clinical Pharmacology, Helios University Hospital Wuppertal, Wuppertal, Germany

PRISCUS

und

FORTA

in Deutschland

FORTA - Anwendungshinweise^{1,2,5,7}

- Die FORTA Klassifizierung von Arzneimitteln ist evidenzbasiert und „real-life“-orientiert (Compliancefragen, altersabhängige Verträglichkeit, Häufigkeit relativer Kontraindikationen werden berücksichtigt).
- Klassifikationen sind indikationsabhängig: ein Arzneimittel kann indikationsabhängig verschiedene FORTA-Bewertungen bekommen.
- Kontraindikationen stehen immer über der Klassifikation (z.B. dürfen auch A-Arzneimittel bei Allergien nicht gegeben werden).
- FORTA ist als schnelle Orientierungshilfe zum Gedankenanstoß gedacht. Das System ersetzt individuelle Therapieentscheidungen nicht und lässt - wie jede Vereinfachung - Ausnahmen zu.

FORTA - Klassifikationssystem A-D^{1,2,3,4,7}

Kategorie A = Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv	Kategorie B = Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit	Kategorie C = ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für ältere Patienten. Erfordern genaue Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen, sind nur ausnahmsweise erfolgreich. Bei > 3 Arzneimitteln gleichzeitig als erste weglassen, Alternativen	Kategorie D = diese Arzneimittel sollten fast immer vermieden werden, Alternativen finden
--	---	---	---

Deprescribing – Was kann abgesetzt werden?

Medikamente die für ein Absetzen infrage kommen	Vorgehen & Monitoring
Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ein/mehrere Antidiabetikum/a bei einem HbA1c < 8% 	Siehe Kapitel 3
Gicht <ul style="list-style-type: none"> ➤ Eine harnsäuresenkende Therapie bei einer symptomlosen Hyperurikämie 	Siehe Kapitel 4
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Primär- und Sekundärprävention <ul style="list-style-type: none"> ➤ Statine zur Primärprävention oder ggfs. zur Sekundärprävention ➤ TAH zur Primärprävention ➤ Ein TAH bei dualer Plättchenhemmung (Indikation prüfen) 	Siehe Kapitel 5
Hypertonie <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ein/mehrere Antihypertensivum/a bei einem Blutdruck < 160/90 mmHg ➤ Betablocker in der Indikation Hypertonie (Cave: andere Indikationen) ➤ Kaliumsparende Diuretika (Cave: Indikationen außer Hypertonie) 	Siehe Kapitel 6
Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> ➤ Digitalis-Präparate (Cave: Vorhofflimmern) ➤ Verapamil, Diltiazem (Cave: Vorhofflimmern) ➤ Ein Diuretikum bei Gabe mehrerer Diuretika ➤ Spironolacton (linksventrikuläre Ejektionsfraktion > 35%) 	Siehe Kapitel 7
Gerinnungshemmer bei Vorhofflimmern <ul style="list-style-type: none"> ➤ Antikoagulation überprüfen ➤ Ein TAH bei dualer Plättchenhemmung (Indikation prüfen) ➤ Ein TAH bei Kombination von Antikoagulans und TAH 	Siehe Kapitel 8

Deprescribing Leitfaden

für Patienten mit geriatrischem Frailty-Syndrom

Osteoporose

- Bisphosphonate bei einer Therapiedauer von mehr als 3-5 Jahren (Cave: Fraktur in der Anamnese)

Siehe Kapitel
9

Protonenpumpenhemmer

- PPI bei einer Therapiedauer von mehr als 8 Wochen (Cave: GI-Blutungen, Ulcus in der Anamnese, Co-Medikation)

Siehe Kapitel
10

Urologische Indikationen

- Anticholinergika bei Verdacht auf anticholinerge Nebenwirkungen
- Anticholinergika beim Eindruck geringer Effektivität der Medikation

Siehe Kapitel
11

Schlafstörungen

- Benzodiazepine oder Z-Substanzen bei einer Therapiedauer von mehr als 4 Wochen

Siehe Kapitel
12

Antidepressiva

- Ein Antidepressivum bei stabiler/m Stimmungslage, Schlaf und Appetit in den letzten 6 Monaten
- Ein Antidepressivum wenn die ursprüngliche depressive Episode mehr als 9 Monate zurückliegt
- Ein Antidepressivum bei einer Langzeitprophylaxe von mehr als 2 Jahren

Siehe Kapitel
13



Hausärztliche Leitlinie **Geriatrisches Assessment**

MAGIC[★]

Manageable Geriatric Assessment, Version 2013

Was ist MAGIC?

MAGIC deckt die Inhalte des Geriatrischen Basisassessments ab. Es ist eine praktikable Kurzversion des STEP-Assessments.



Take Home Message Nr. 2

Absetzstrategien können sein:

- Arzneimittel-bezogen**
- Risiko-stratifiziert**
- Listen-stratifiziert**
- Patienten-orientiert**

Die EINE, EINZIGE, RICHTIGE gibt es nicht...

Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy

Doron Garfinkel, Birkan Ilhan and Gulistan Bahat

Ther Adv Drug Saf

2015, Vol. 6(6) 212–233

DOI: 10.1177/

2042098615613984

© The Author(s), 2015.

Reprints and permissions:

[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Widerstände gegen das Absetzen von Arzneimitteln - **Patienten und Angehörige**

- Was bekomme ich stattdessen?
- Ist doch verordnet durch DEN Experten!
- Unterschätzung der Risiken
- Überschätzung der Wirkung
- Es geht doch nur ums Sparen ...

Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy

Doron Garfinkel, Birkan Ilhan and Gulistan Bahat

Ther Adv Drug Saf

2015, Vol. 6(6) 212–233

DOI: 10.1177/

2042098615613984

© The Author(s), 2015.

Reprints and permissions:

[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Widerstände gegen das Absetzen von Arzneimitteln - **Ärztinnen und Ärzte**

- **Unterschätzung der Risiken**
- **Überschätzung der Wirkung**
- **Wissenschaftliche Verpflichtung ggü. Leitlinien**
- **Irrglaube an die rechtliche Bindung von Leitlinien**

Was passiert eigentlich, wenn man absetzt...?

LESS IS MORE

Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults

Addressing Polypharmacy

Doron Garfinkel, MD; Derelie Mangin, MBChB

Arch Intern Med. 2010;170(18):1648-1654

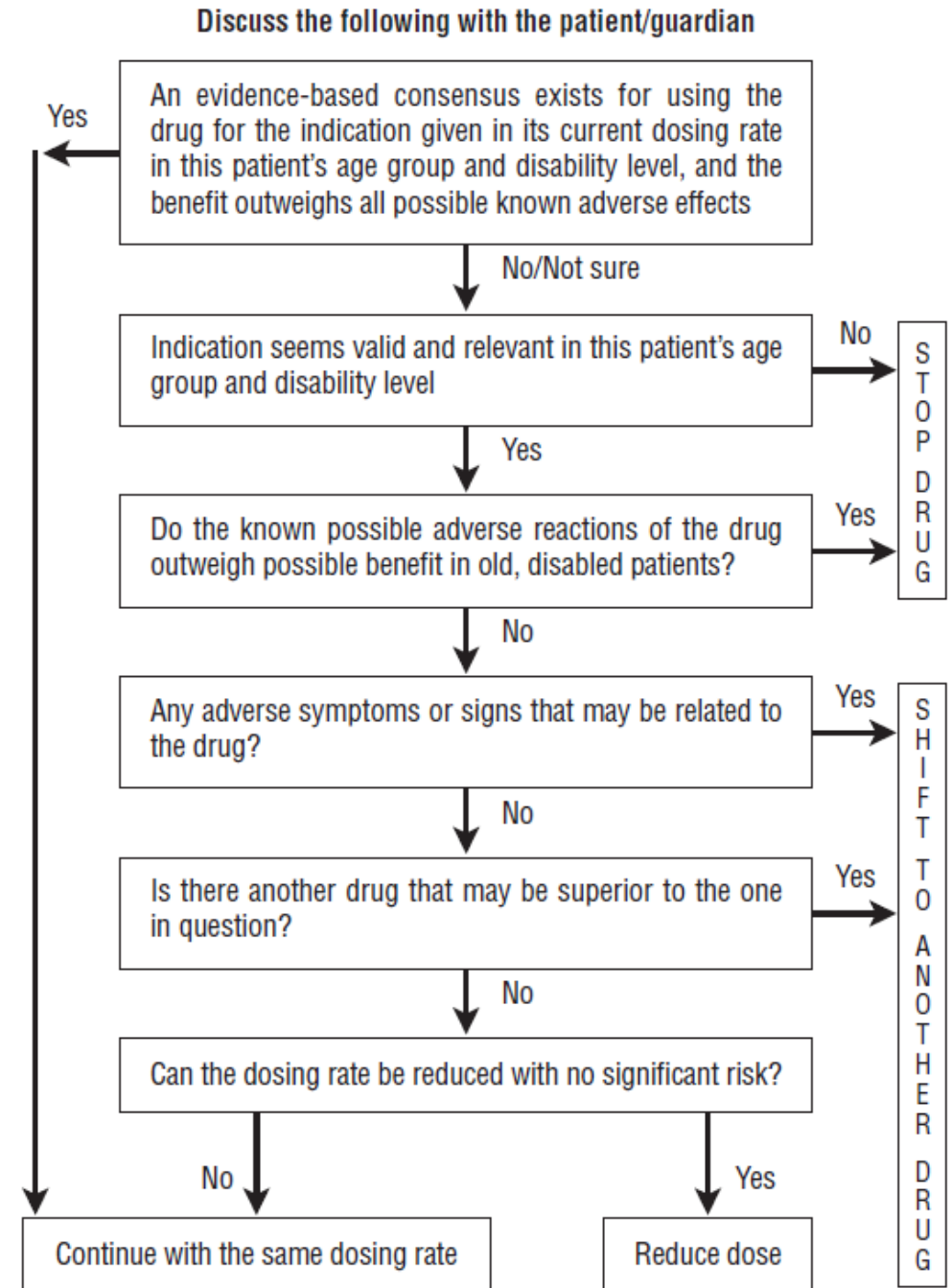


Table 2. Success Rate of Drug Discontinuation (DD) According to Types of Drugs

Drug Group	Patients Using Drug, No.	DD Suggested, No. (% ^a)	DD Actually Performed, No. (%)	Specific Compliance, % ^b	Eventual DD Success Rate, % ^c
Antihypertensives	95 ^d	58 (61)	50 (53)	86	84
β-Blockers	26	15 (58)	11 (42)	73	67
Calcium channel blockers	22	13 (59)	11 (50)	85	85
Diuretics	11	11 (100)	10 (91)	91	91
ACE inhibitors	32	9 (28)	8 (25)	89	89
α-Blockers	8	6 (75)	2 (25)	33	33
Nitrates	5	5 (100)	5 (100)	100	100
Furosemide	18	14 (78)	13 (72)	92	79
Aspirin	24	2 (8)	2 (8)	100	100
Statins	26	18 (69)	14 (54)	78	72
Sulfonylurea	6	5 (83)	5 (83)	100	100
Metformin	11	5 (45)	3 (27)	60	60
H ₂ blockers	8	8 (100)	6 (75)	75	75
Omeprazole	18	10 (56)	9 (50)	90	90
Benzodiazepines	36 ^e	36 (100)	35 (97) ^e	97	97
SSRIs	33	13 (39)	11 (33)	85	77
Other antidepressants	12	10 (83)	9 (75)	90	90
Antipsychotics	8	3 (37)	3 (37)	100	100
Levodopa-carbidopa	10	7 (70)	5 (50)	71	71

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; H₂, histamine type 2; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

^aThe rate of a specific drug discontinuation recommendation based on the Good Palliative–Geriatric Practice approach.

^bThe rate of drug-specific compliance to drug discontinuations and the extent of patients, family, or family physicians' refusal to accept specific drug discontinuation recommendations.

^cThe percentage of patients in whom a specific drug was actually discontinued as recommended and not readministered.

^dNumber of drugs: some elderly patients were administered more than 1 antihypertensive drug. See "Results" section for further explanation.

^eIn 12 patients administered 2 different benzodiazepines, drug discontinuation was successful for both.

Table 3. New Events Requiring Hospitalization During Follow-up After Drug Discontinuation (DD)

Event	Time After DD, Months	Age, y	DD, No. of Drugs	Functional ^a and Cognitive Status	Improvement Score ^b Following DD Before Event	Possible Relation to DD
Stroke	10	87	1	Disabled	Significant	No
Hip fracture	6	81	3	Disabled	Significant	No
Pneumonia, sepsis	12	85	9	Disability and dementia	Significant	No
Pressure sore, below-knee amputation	8	90	5	Disabled	Mild	No
Pneumonia, sepsis	5	102	2	Disability and dementia	Mild	No
Placement in LTC facility ^c	6	79	0	Disability and dementia	None	No
DVT	3	87	2	Frail and dementia	None	Yes ^d
Paroxysmal AF placement in LTC facility	15	86	4	Frail and dementia	Outstanding	No
Congestive heart failure	12	79	6	Frail	Outstanding	No
Ileus	11	80	5	Frail	Significant	No

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; DVT, deep vein thrombosis; LTC, long-term care.

^aDisabled elderly patients were also community dwellers.

^bSee “Methods” section for further explanations.

^cOne of 6 patients in whom there was no recommendation for DD (course of diseases unaffected by Good Palliative–Geriatric Practice intervention).

^dWarfarin prescribed for AF was discontinued in this frail, ambulatory 87-year-old patient with severe dementia because of recurrent falls and bleeding including subdural hematomas, high risk for future falls, and life-threatening bleeding; DVT could have been possibly prevented if warfarin therapy was continued.

Take Home Message Nr. 3

Weniger ist oft mehr!

Ein Patentrezept gibt es nicht

Priorisierungsvorschlag für ältere Patienten:

→ Symptomkontrolle

→ Lebensqualität

→ Risikoreduktion

Realistische Einschätzung und Arzt-Patienten-Kooperation gefordert ...

Patient Joseph Pfeiffer, 79 Jahre

176 cm, 81 kg, psychisch und physisch fit

• **RR (unbehandelt) 166 / 105 mmHg**

HCT, ACE-I, Betablocker statt Amlodipin

• **VF**

**NOAK absetzen nach erfolgreich erfolgter
Elektrophysiologie**

• **LDL 140 mg/dl**

c/v Risiko berechnen → Statin ggf. absetzen

• **Augeninnendruck bds. 25 mmHg**

Betablocker (s.o.), zusätzl. topische Therapie

• **Atopische Diathese**

saisonal prophylaktisch ICS

• **Harnsäure 6,7 mg/dl**

nie klinische Probleme → Allopurinol absetzen

Choosing wisely, d.h. Gemeinsam Klug Entscheiden



CHOOSING WISELY

Mut haben, etwas nicht zu tun

Die AWMF und ihre Fachgesellschaften wollen mit ihrer Initiative „Gemeinsam Klug Entscheiden“ an internationale „Choosing wisely“-Programme anknüpfen und übliche Versorgungspraktiken in Deutschland hinterfragen sowie wissenschaftlich begründete Empfehlungen erstellen.