

Ja, kann
man denn
davon satt
werden?



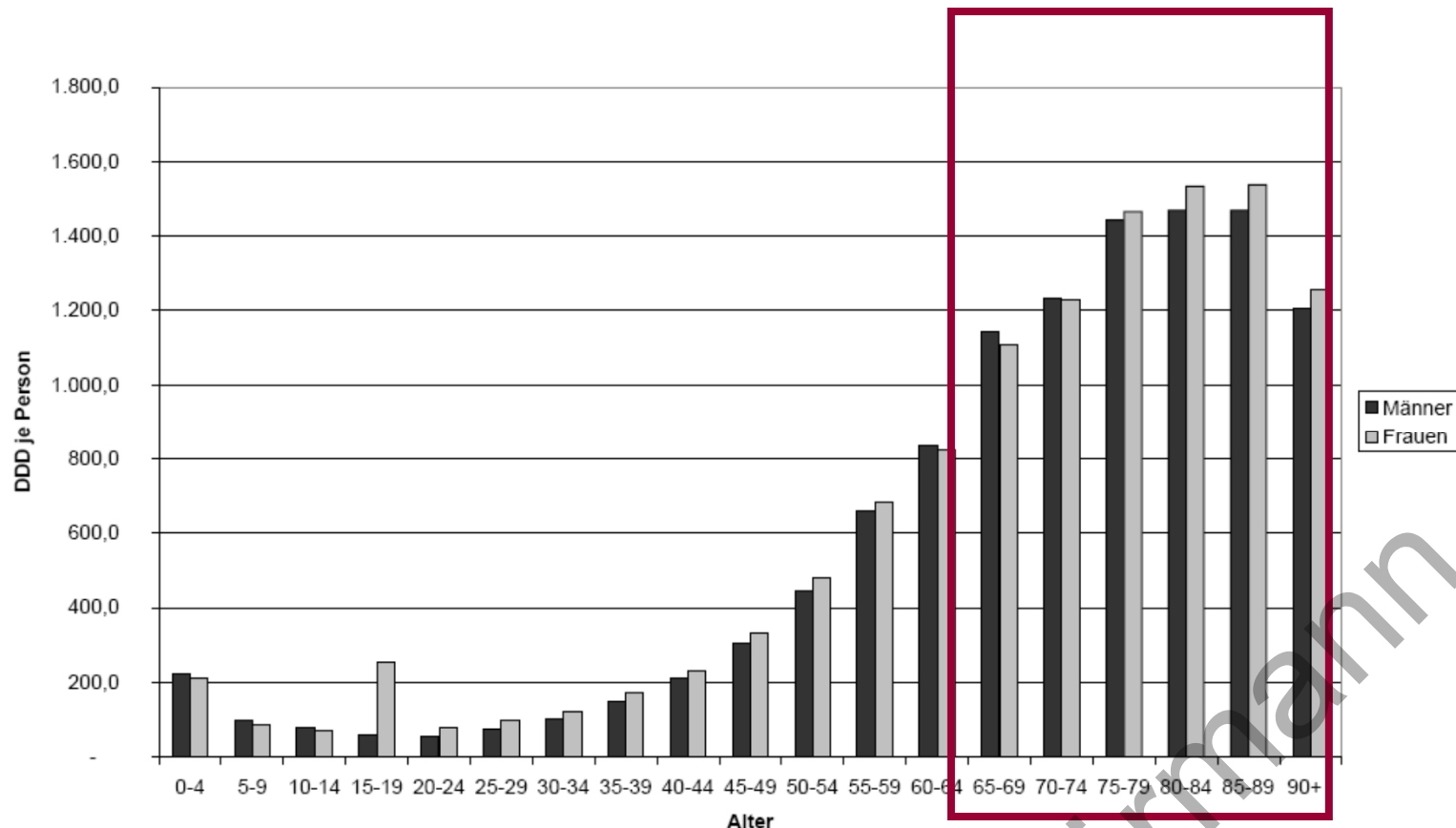
Medikamente im Alter – ist weniger mehr?

Petra A. Thürmann
Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
HELIOS Klinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke

Interessenskonflikte

- **Angestellt:**
bei HELIOS; keine leistungsbezogenen Gehaltsanteile
- **Beratungstätigkeit:**
Biotest Pharma AG; MYR
- **Honorare:**
rottapharm Maddaus
- **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen:**
AG (Phase Biotest Pharma I Studie); Bayer Healthcare AG (Phase I Studie), BMBF, BMG
- **Aktienbesitz:**
keine

Arzneimittelgebrauch im Alter



- > 65-Jährige nehmen 4-5 verschiedene Arzneimittel/d ein
- Mehr als die Hälfte der Hochbetagten (> 80 J) nimmt mindestens 5 verschiedene Arzneimittel/d ein

Leitliniengerechte (?) Therapie, Frau 81 Jahre

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, z.N. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose



Medikament	Einnahme	Indikation
Ramipril 5 mg	1-0-1	Hypertonie, Herzinsuffizienz
HCT 25 mg	1-1-0	Hypertonie, Herzinsuffizienz
Metoprolol 50 mg	1-0-1	Hypertonie, Herzinsuffizienz
Spironolacton 25 mg	1-0-0	Herzinsuffizienz
ASS 100 mg	1-0-0	Z.n. Infarkt
Simvastatin 40 mg	0-0-1	Hypercholesterinämie, Z.n. Infarkt
Eucreas® (Metformin 850 mg/ Vildagliptin 50 mg)	1-0-1	Diabetes mellitus Typ 2
Naproxen 250 mg	1-1-1	Kniegelenksarthrose (bei Bedarf)
Omeprazol 20 mg	1-0-0	Magenschutz (ASS + NSAR)
Fosavance (Alendronsäure/Vitamin D)	1 mal wöch.	Osteoporose
Mirtazapin 30 mg	0-0-0-1	Depression, Schlafstörung

Warum kann das nicht gut sein?

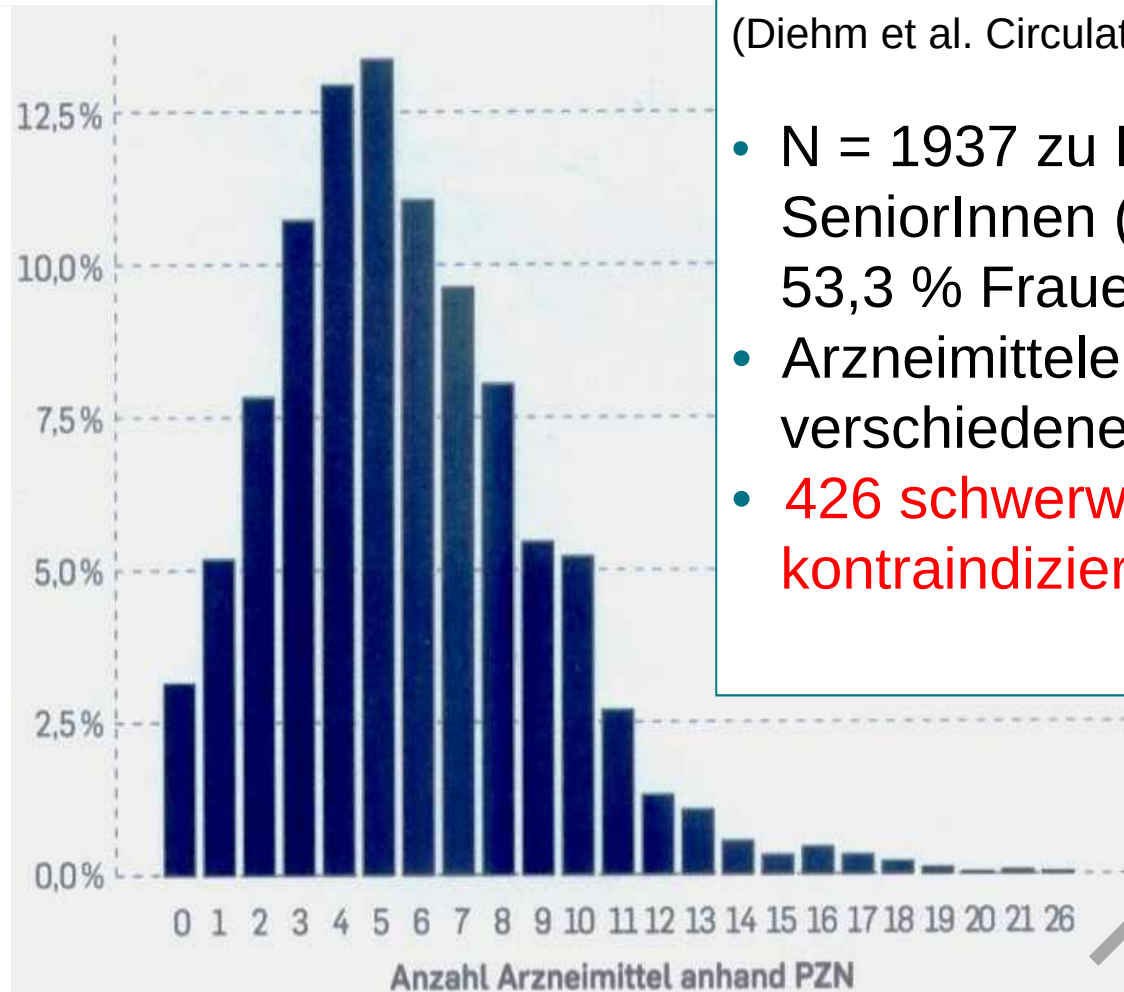


Ab wievielen Einnahmen bzw. Tabletten/d wird's kritisch?



- Zwischen einmal und zweimal tägl. Einnahme meist kein Unterschied in der Adhärenz (Eisen et al, Arch Intern Med. 1990; Kruse et al, Int J Clin Pharmacol Ther 1994)
- Bei einmal täglicher Gabe etwa doppelt so viele Tage ganz ohne Medikation im Vergleich zu zweimal tägl. Einnahme (Kruse et al, Int J Clin Pharmacol Ther 1994)
- Ab 3 mal täglicher Einnahme signifikante Reduktion der Adhärenz (Paes et al, Diabetes Care 1997)
- Abendlich Dosen fallen eher aus als morgendliche (Kruse et al, Int J Clin Pharmacol Ther 1994)

Polypharmazie in einer deutschen Kohorte zu Hause lebender Senioren



Deutschland-weite getABI-Kohorte (Diehm et al. Circulation 2009), 7-Jahres follow-up

- N = 1937 zu Hause lebende SeniorInnen ($78,2 \pm 4,2$ Jahre, 53,3 % Frauen)
- Arzneimittleinnahme: $6,1 \pm 3,3$ verschiedene Arzneimittel pro Tag
- 426 schwerwiegende und 16 kontraindizierte Interaktionen

Häufige Verordnungs-kaskaden

Wirkstoff 1	Symptom 1	Wirkstoff 2	Symptom 2	Wirkstoff 3
Antibiotikum	Übelkeit	MCP	Parkinsonoid	L-Dopa
Hydrochloro-thiazid	Hyperurikämie	Allopurinol	Exanthem	Corticosteroid-salbe, Anti-histaminikum
Tolterodin, Amitriptylin	Kognitive Störung	Rivastigmin	Agitiertheit	Neuroleptikum
SSRI	Agitiertheit	Niedrig-pot. Neuroleptikum	Parkinsonoid	L-Dopa
NSAR	Blutdruckan-stieg, obwohl dieser zuvor mit ACE-Hemmer gut eingestellt war	Zusätzliches Antihyper-tensivum	Nach Absetzen des NSAR fällt Blutdruck → Hypotension	Antihypo-tonikum oder Sturz → mit allen Konsequenzen

Polypharmazie



Ja, wie kam
es dazu?



**Leitlinien-
gerechte
Therapie: für
alles eine
Leitlinie!**



Leitliniengerechte (?) Therapie, Frau 81 Jahre

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, z.N. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose

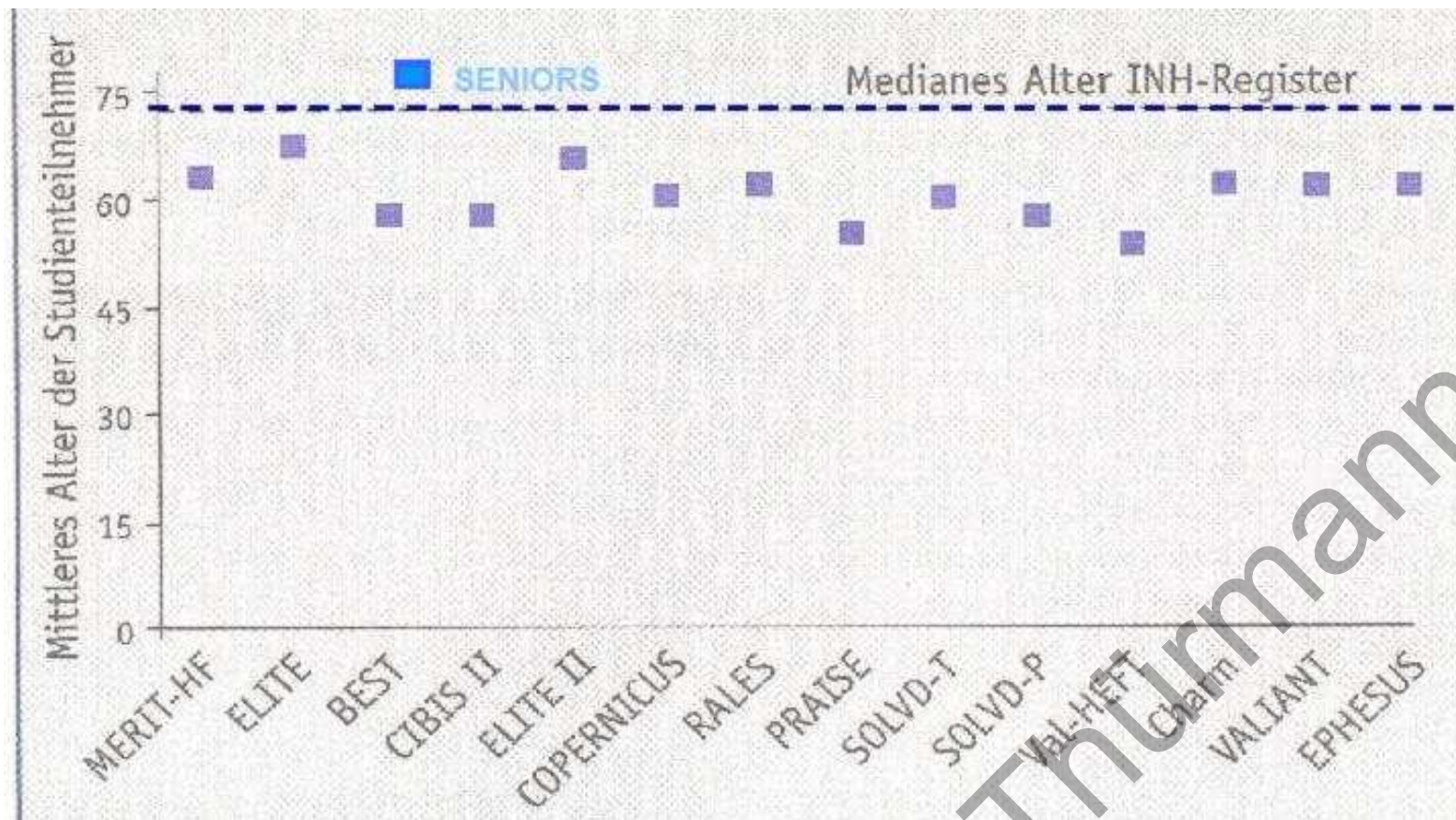


Medikament	Einnahme	Indikation
Ramipril 5 mg	1-0-1	Hypertonie, Herzinsuffizienz
HCT 25 mg	1-1-0	Hypertonie, Herzinsuffizienz
Metoprolol 50 mg	1-0-1	Hypertonie, Herzinsuffizienz
Spironolacton 25 mg	1-0-0	Herzinsuffizienz
ASS 100 mg	1-0-0	Z.n. Infarkt
Simvastatin 40 mg	0-0-1	Hypercholesterinämie, Z.n. Infarkt
Eucreas® (Metformin 850 mg/ Vildagliptin 50 mg)	1-0-1	Diabetes mellitus Typ 2
Naproxen 250 mg	1-1-1	Kniegelenksarthrose (bei Bedarf)
Omeprazol 20 mg	1-0-0	Magenschutz (ASS + NSAR)
Fosavance (Alendronsäure/Vitamin D)	1 mal wöch.	Osteoporose
Mirtazapin 30 mg	0-0-0-1	Depression, Schlafstörung

Alter der Patienten in Herzinsuffizienz-Studien



Medianes Alter der Studienpatienten versus
Würzburger Herzinsuffizienz-Register



Wie viele Patienten mit Herzinsuffizienz hätten die Einschlusskriterien klinischer Studien erfüllt?



	SOLVD			RALES			MERIT-HF		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
Number meeting enrollment criteria	3579	2002	1557	5158	2787	2371	2726	1495	1231
Percent of total cohort	17%	23%	13%*	25%	32%	21%*	13%	17%	11%*
Percent of cohort with impaired LVSF	38%	40%	35%*	55%	55%	54%†	25%	26%	23%†

*P < .0001 compared to men.

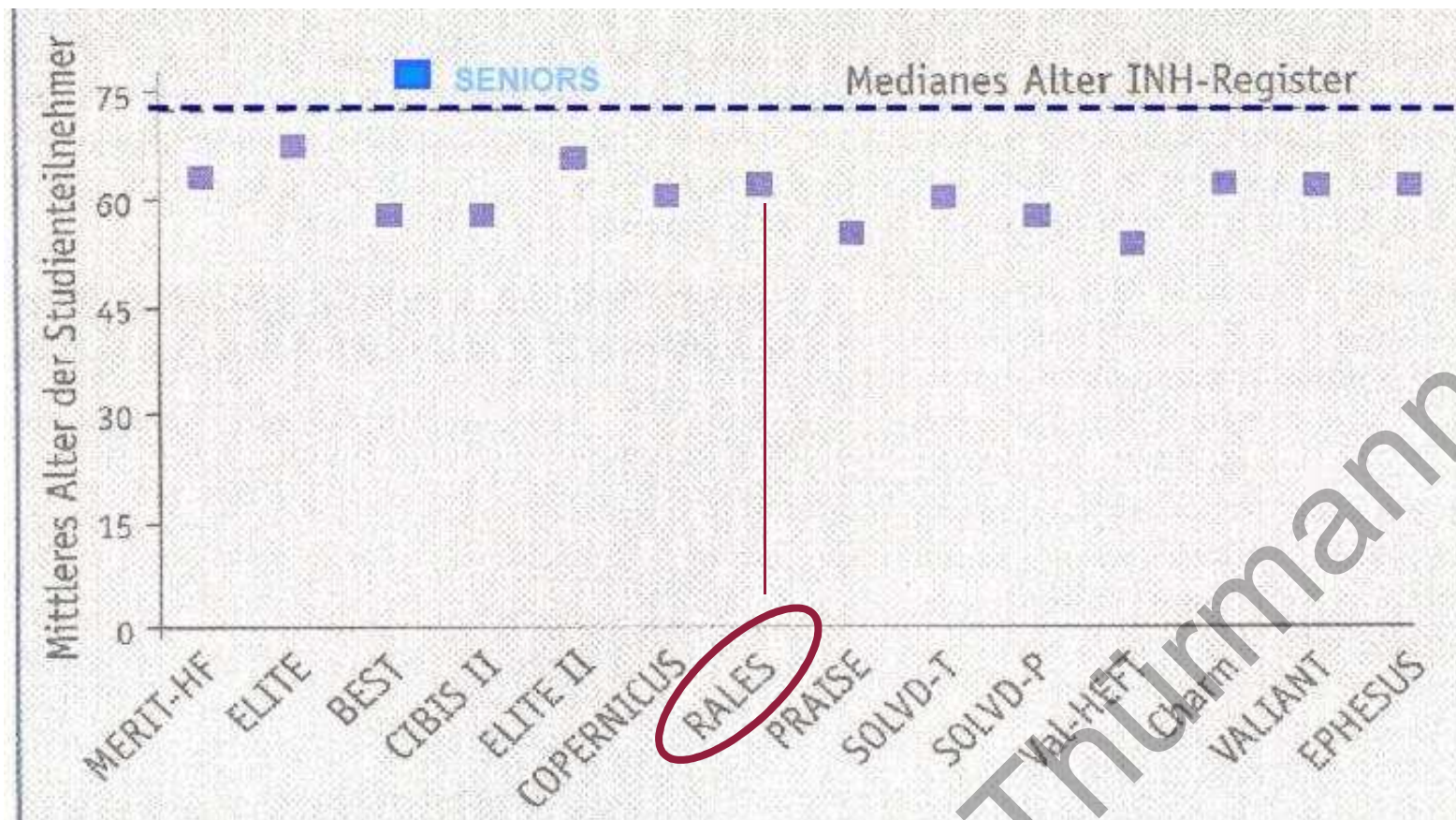
†P < .01 compared to men.

Masoudi et al, Amer Heart J 2003

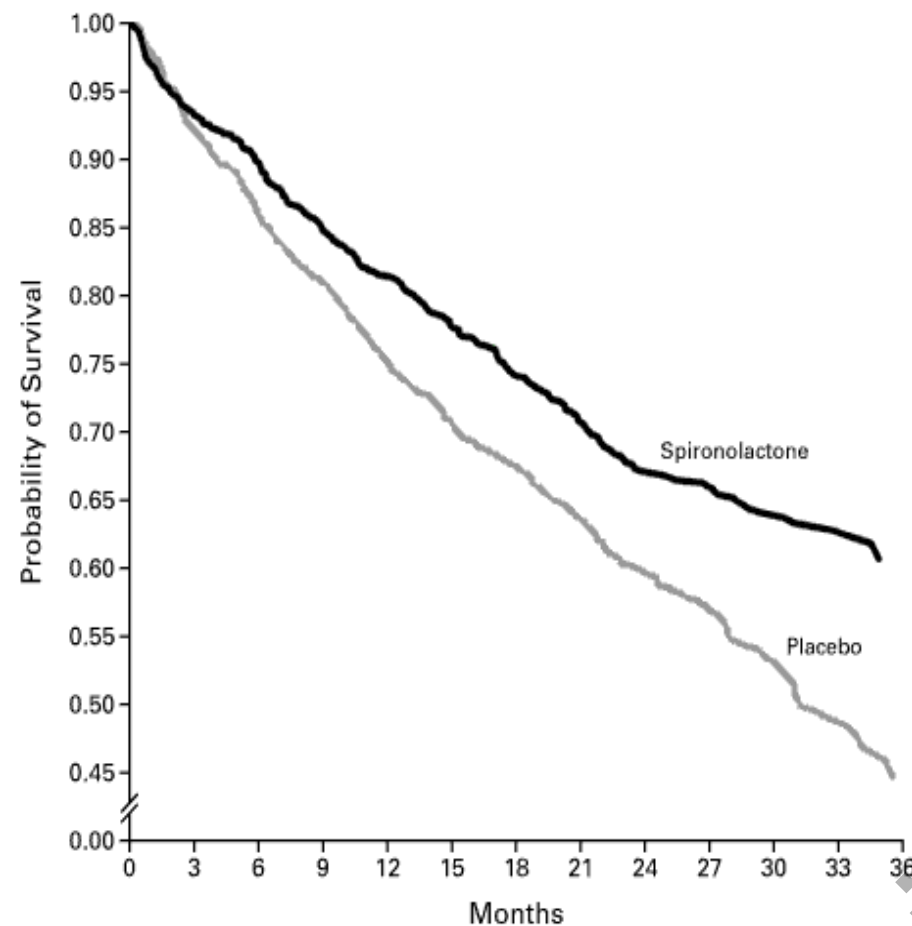
Alter der Patienten in Herzinsuffizienz-Studien



Medianes Alter der Studienpatienten versus
Würzburger Herzinsuffizienz-Register



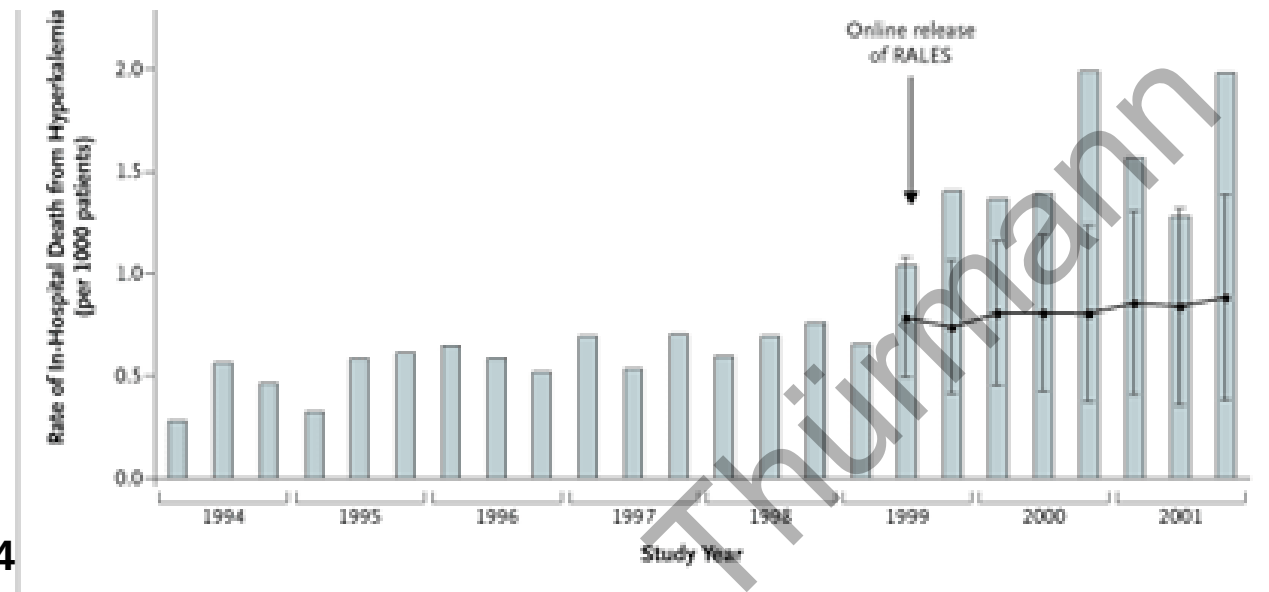
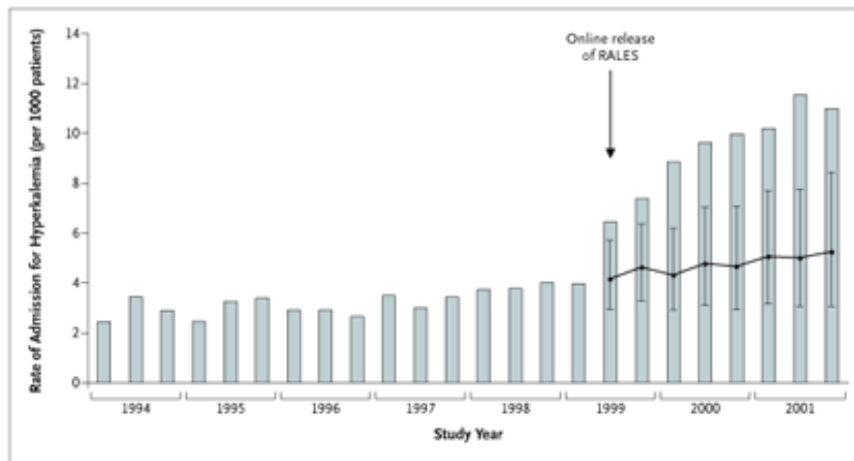
Spironolacton bei Herzinsuffizienz – RALES Studie



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

Pitt et al, NEJM 1999

Krankenhausaufnahmen und Todesfälle nach Publikation der RALES-Ergebnisse



Juurlink et al, NEJM 2004

H 11. Multimorbidität und geriatrische Aspekte

Patienten mit Herzinsuffizienz sind meist älter und weisen oft mehrere Begleiterkrankungen auf [43; 106; 147] (siehe Kapitel H1 – Abschnitt „Epidemiologie“). Im deutschen INH*-Register (N = 1 054) waren 62 % der Patienten in der Altersgruppe 66-85 Jahre und 9,4 % älter als 85 Jahre [335]. Rund 50 % der Patienten in diesem Register hatten mindestens sieben Komorbiditäten (siehe Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“).

Hintergrundinformation/Begründung zu den Empfehlungen 11-1 und 11-2

Die Empfehlungen basieren auf existierenden Leitlinien [10; 15]. Zu potentiell gefährlichen Pharmaka bei chronischer Herzinsuffizienz existieren zwei systematische Übersichtsarbeiten [39; 368]. Bei multimorbiden Herzinsuffizienzpatienten erhöht sich in der Regel die Komplexität des Medikationsregimes beträchtlich. Deshalb muss bei diesen Patienten mit häufigeren Arzneimittelinteraktionen, zusätzlichen Nebenwirkungen und einer geringeren Therapieadhärenz gerechnet werden [15]. Insbesondere Pharmaka, die sich negativ auf die Symptomatik der

Der reale etwas ältere Patient ...

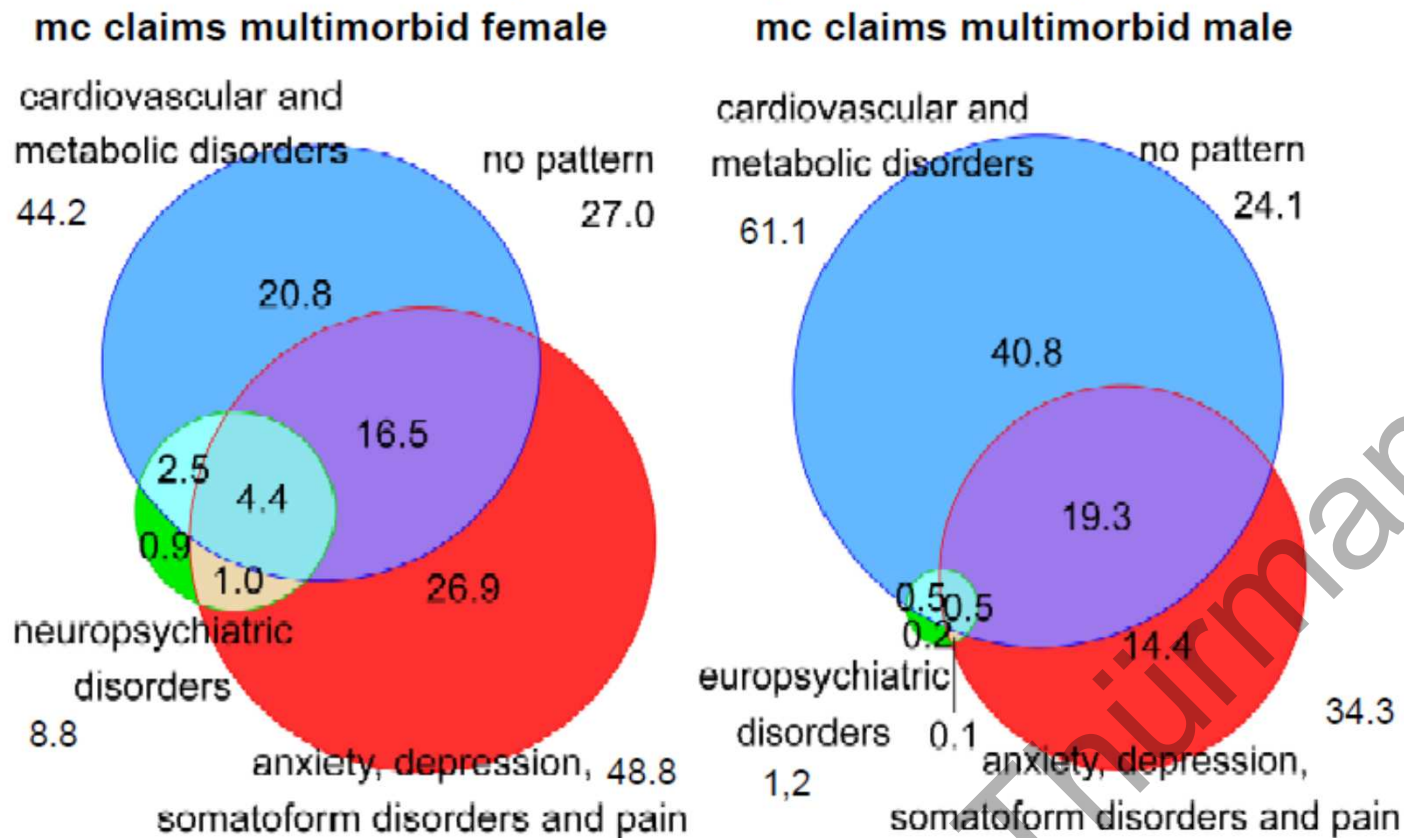


Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Institut für Allgemeinmedizin



Multimorbidity cluster by factor analysis



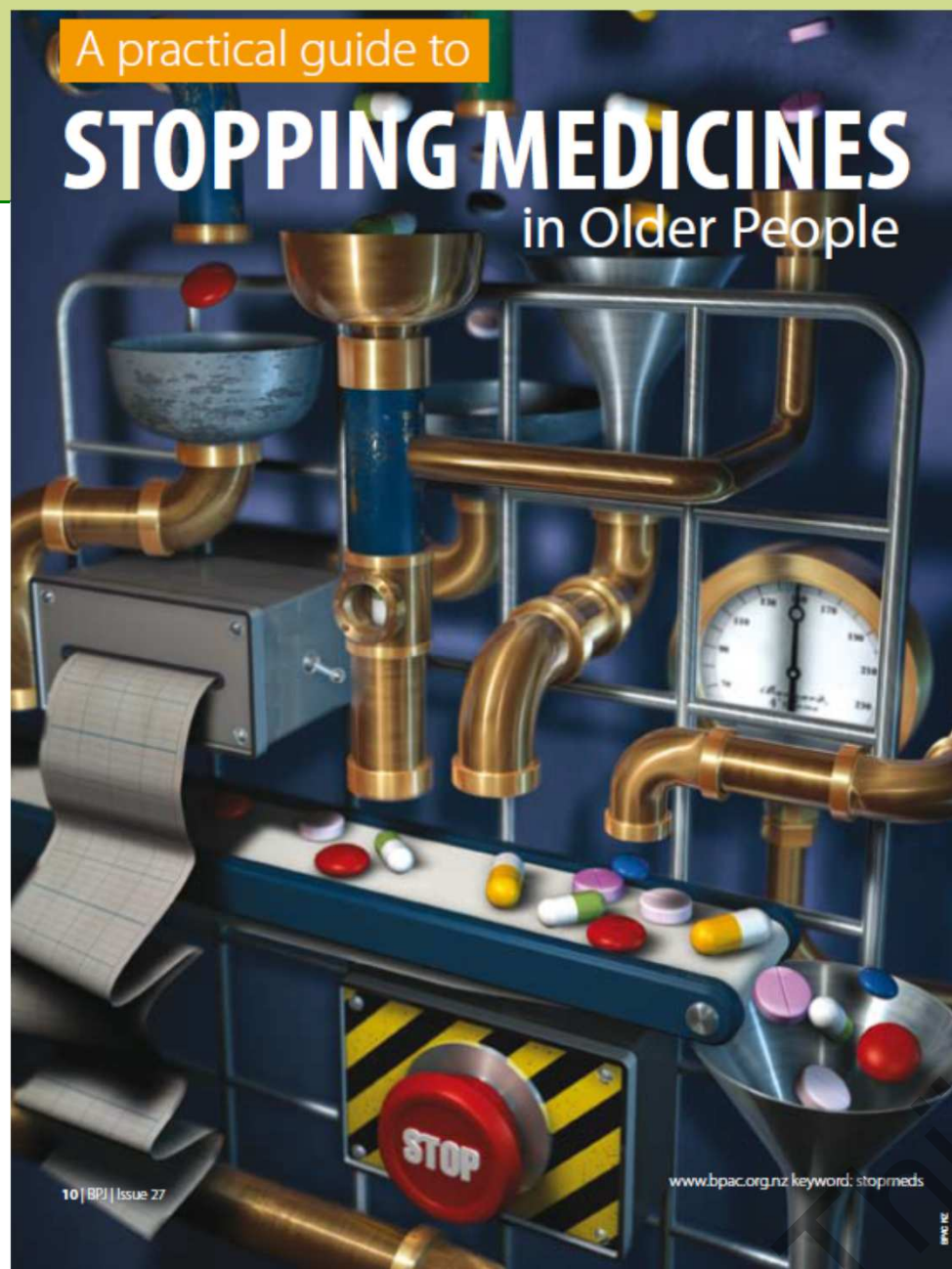
Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
11-1 Bei multimorbiden Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz sollen die folgenden Pharmaka unbedingt vermieden werden: • selektive COX-2-Hemmer; • negativ inotrope Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil) bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz; • Antiarrhythmika Klasse I und III (Ausnahme Amiodaron); • Trizyklika; • Amphetamine.	↑↑
11-4 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.	↑↑
folgender Pharmaka kritisch gestellt und die langfristige Gabe möglichst vermieden werden: • nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR); • Phosphodiesterasehemmer (z. B. Sildenafil), Cilostazol; • Carbamazepin; • Itraconazol; • Corticosteroide; • Alphablocker.	

<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>

Abbildung von Alter, Multimorbidität und Polypharmazie in fachspezifischen Leitlinien



- Alter, 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
- Reduktion der Multimedikation nach Expertenkonsens und Patientenpräferenzen?



www.bpac.org.nz

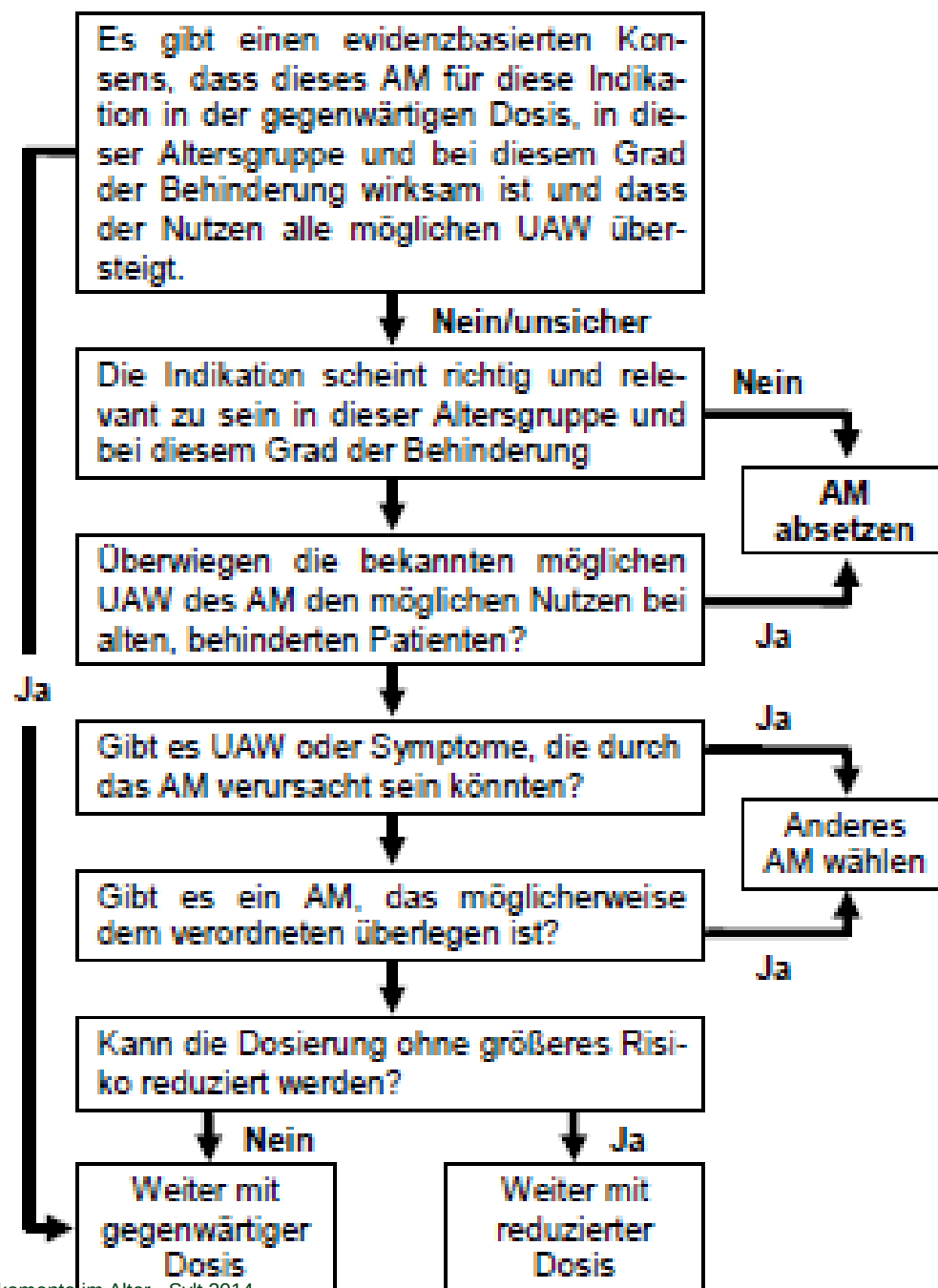
Kann man Medikamente absetzen??

Arzneistoffklasse	Ergebnis des Absetzens
Thiazide	Bei 51% - 100% der Teilnehmer konnten Diuretika über 6 - 52 Wochen abgesetzt werden. Z.T. mehr Knöchelödeme, etwas höherer Blutdruck, Harnsäure und Cholesterin↓ - Risikofaktor: Herzinsuffizienz
Antihypertensiva	20% - 85 % konnten Antihypertensivum absetzen über 40 – 260 Wochen. Langsamer BD-↑. 4 Patienten erlitten akute Ereignisse unter Absetzen. In einer anderen Studie hatte Absetz-Kohorte ↓ akute Ereignisse
Psychopharmaka	Ausschleichen (Benzo): weniger Stürze, bessere Funktionalität. ↓ Neuroleptika, SSRIs und Carbamazepin: meist Nutzen für Patienten.
Digoxin, Nitrate	Digoxin: Gelegentlich VHF. Nitrate: selten Angina pectoris

Relevante Fragen vor einer Pharmakotherapie bei alten Patienten



- Welche der Beschwerden stehen im Vordergrund – für den Patienten?
 - Ist es wirklich nötig zu behandeln?
- Was ist das Behandlungsziel – für beide?
 - Verbessern sich Lebensqualität, Selbständigkeit, Funktion?
 - Bei Primär-/Sekundärprophylaxe: sind die Ziele innerhalb der geschätzten Lebenserwartung relevant und erreichbar?
- Welches der möglichen Medikamente ist am besten geeignet?
- Welche anderen Maßnahmen wären noch sinnvoll (auch Psychotherapie wirkt im Alter)?
- Kann ich Medikamente absetzen?



„Garfinkel“-Methode: Good **palliative** **geriatric** practice Algorithmus

Garfinkel et al,
Arch Intern Med 2010

Anwendung des GP-GP Algorithmus

- N = 70 zu Hause lebende Senioren (61 % F), 83 ± 7 Jahre
 - 62 % hatten > 3 Erkrankungen, 71 % > 5 geriatrische Symptome (Demenz, Stürze, Inkontinenz etc.)
- $7,7 \pm 3,7$ AM/d – nach Algorithmus könnten bei 64 Senioren 311 AM abgesetzt werden ($4,4 \pm 2,5$ p.P.)
- davon wurden 265 AM (82 % der vorgeschlagenen) abgesetzt
 - Beobachtungsdauer 19 ± 11 Monate (4 – 45 Monate)
- 6 der 265 abgesetzten Arzneimittel wurden wg. Symptome wieder angesetzt
- ☺ Erheblicher Gewinn an QoL, ☹ eine Thrombose nach Absetzen von Warfarin

Garfinkel & Mangin, Arch Intern Med 2010

Medikamente im Alter – ist weniger mehr?



- Multimedikation ist ein Risikofaktor für unerwünschte Nebenwirkungen
- Viele pharmakotherapeutische Vorschläge einer Leitlinien-gerechten Therapie entbehren der externen Validität für alte und multimorbide Patienten
- Evidenz-basierte Medizin bedeutet auch: weglassen, wenn keine Evidenz für Nutzen vorhanden!
- Eine geriatrische Einschätzung (Alltagsaktivitäten, Funktionalität) und die Frage nach Patientenpräferenzen erleichtern ganz oft die Entscheidung
- Aber: auf manche Arzneimittel kann der Patient nicht verzichten – dann müssen die Wirkungen und Nebenwirkungen gut überwacht werden

Medikamente im Alter – ist weniger mehr?



- Multimedikation ist ein Risikofaktor für unerwünschte Nebenwirkungen
- Viele pharmakotherapeutische Vorschläge einer Leitlinien-gerechten Therapie (z.B. externe Validität für alte und multimorbide Patienten)
- Evidenz-basierte Medizin ist auch: weglassen, wenn keine Evidenz für Nutzen vorhanden!
- Eine geriatrische Einschätzung (Alltagsaktivitäten, Funktionalität) und die Frage nach Patientenpräferenzen erleichtern ganz oft die Entscheidung
- Aber: auf manche Arzneimittel kann der Patient nicht verzichten – dann müssen die Wirkungen und Nebenwirkungen gut überwacht werden



**Choosing
Wisely®**

An initiative of the ABIM Foundation

Jeder Moment ist Medizin

Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit

www.helios-kliniken.de