

Medikamente im Alter – ist weniger mehr?

Dr. Sven Schmiedl

Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie

HELIOS Klinikum Wuppertal

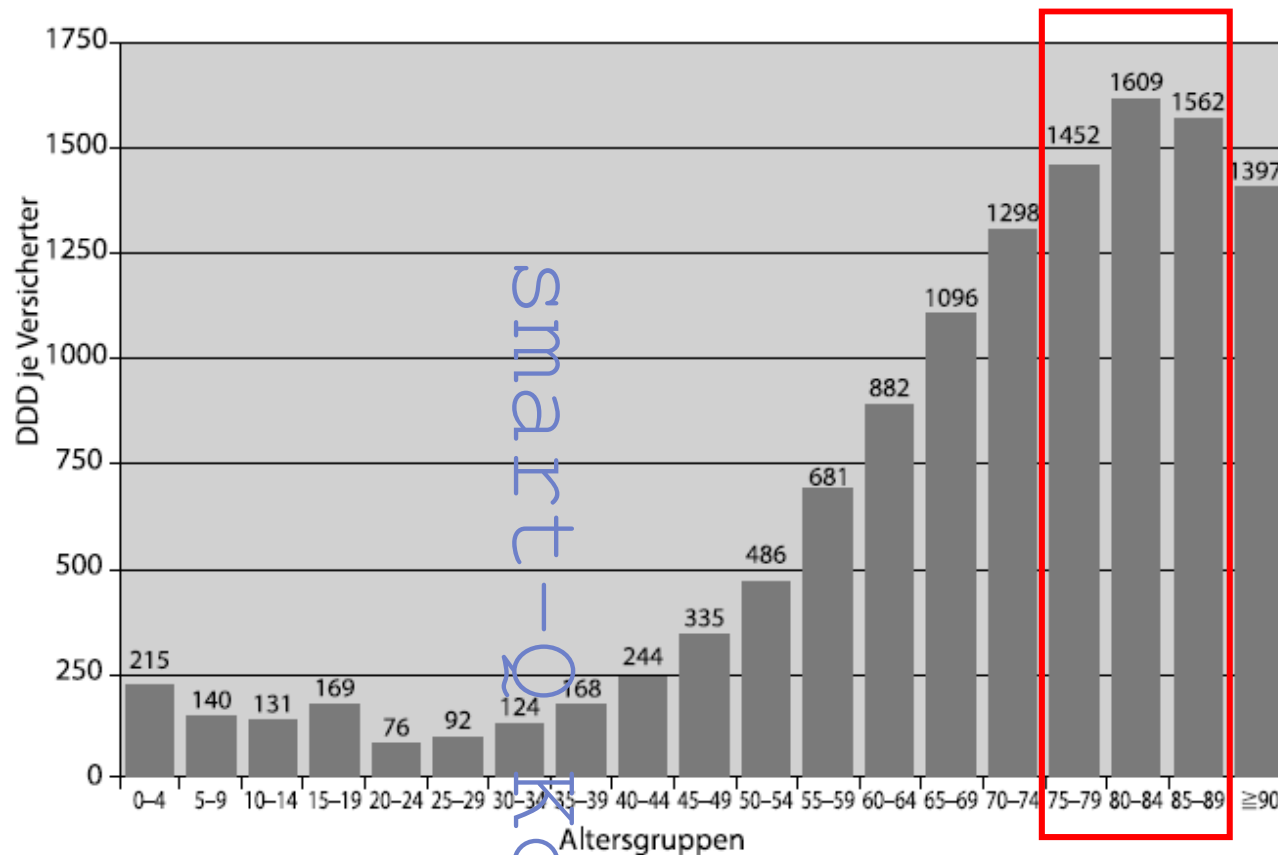
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie

Universität Witten/Herdecke

Interessenskonflikte

- **Angestellt:**
bei HELIOS; keine leistungsbezogenen Gehaltsanteile
- **Honorare:**
rothapharm Madaus
- **Erstattung von Reisekosten:**
Bayer Healthcare AG (Investigator meeting)
- **Aktienbesitz:**
keine

Arzneimittelgebrauch im Alter



DDD:
Definierte Tagesdosis

Quelle: Schaufler &
Telschow in Schwabe &
Paffrath (Hrsg.):
Arzneiverordnungs-Report
2013

- ≥ 65 Jährige: 22% der Gesamtpopulation erhielten 55% der GKV-Fertigarzneimittel
- Jeder GK-Versicherte (≥ 65 J) erhielt Ø 3,7 DDD/d als Dauertherapie

Leitliniengerechte (?) Therapie, Frau M., 81 Jahre

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose, CML



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	KHK
Simvastatin 40 mg	0-0-1	Hypercholesterinämie
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
Glivec (Imatinib) 400 mg	1-0-0	CML

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)
- 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)

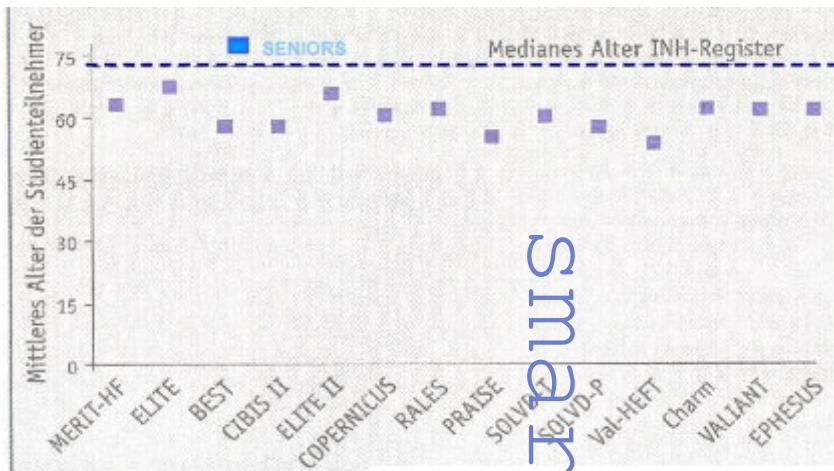
Leitliniengerechte (?) Therapie, Frau M. 81 Jahre

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose, CML



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	KHK
Simvastatin 40 mg	0-0-1	Hypercholesterinämie
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
Glivec (400 mg)	1-0-0	CML

Herzinsuffizienz-Studien – Übertragbarkeit gegeben?



Medianes Alter der Studienpatienten versus Würzburger Herzinsuffizienz-Register

NVL Chronische Herzinsuffizienz
Langfassung
März 2012, Version 1.5



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

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; • Minoxidil; • Metformin und Insulinsensitizer (Glitazone) bei NYHA III-IV; • Mutterkornalkaloide.	↑↑↑
11-2 Bei multimorbiden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten die Indikationen 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>

Unerwünschte Arzneimittel-bezogene Ereignisse (UAE): Nebenwirkungen



- Etwa 5 % aller (nicht-elektiven) Krankenhausaufnahmen beruhen auf UAE (Kongkaew et al, Pharmacotherapy 2008)
- 10 – 20 % der akuten Aufnahmen in der Geriatrie beruhen auf UAE (Manesse et al, Age Ageing 2000; Onder et al, J Am Geriatr Soc 2002)
- Häufigste „Übeltäter“: Diuretika, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, NSAID; „FRIDS“ ... und gerade bei den Betagten: Digitalis (Thürmann et al, 2007)
- 20% der UAE-bedingte Krankenhausaufnahmen sind auf Wechselwirkungen zurückzuführen (Dechanont et al, 2014)
- Bei älteren Patienten sind 50% der UAE durch Wechselwirkungen verursacht (Schmiedl et al, Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007)

Wechselwirkungen: nie unterschätzen

- Frau M:
Zunehmende
Muskelschwäche....

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Glivec verändert werden können: Imatinib erhöht die mittlere C_{max} und AUC von Simvastatin (CYP3A4-Substrat) 2- bzw. 3,5fach, ein Hinweis auf die Inhibition von CYP3A4 durch Imatinib. Die Anwendung von Glivec mit CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Pimozid, Tacrolimus, Sirolimus, Ergotamin, Diergotamin, Fentanyl, Alfentanil, Terfenadin, Bortezomib, Docetaxel und Chinidin) muss daher mit Vorsicht erfolgen. Glivec kann die Plasmakonzentration von anderen Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen (z.B. Triazol-Benzodiazepine, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie die Statine etc.).

Leitliniengerechte (?) Therapie, Frau 81 Jahre
bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Kniegelenksarthrose, CML

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	KHK
Simvastatin 40 mg	0-0-1	Hypercholesterinämie
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 (Alendronsaure/Vitamin D)	1 mal woch.	Osteoporose
Glivec (400 mg)	1-0-0	CML

	Licensed dose range (% LDL cholesterol reduction)*	Metabolism	Most important drug interactions increasing myopathy risk†
Lovastatin	20–80 mg daily (30% with 40 mg)	Mainly CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4†
Simvastatin	10–80 mg (41% with 40 mg)	Mainly CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4
Pravastatin	20–80 mg daily (34% with 40 mg)	Sulphation, biliary, and urinary excretion	
Fluvastatin	40–80 mg daily (23% with 40 mg)	CYP2C9 (some CYP2C8 and CYP3A4)	Inhibitors of CYP2C9
Atorvastatin	10–80 mg daily (38% with 10 mg)	CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4
Rosuvastatin	5–40 mg daily (45% with 10 mg)	Minimal metabolism (via CYP2CP and some CYP2C19) and biliary excretion	
Pitavastatin	2–4 mg daily (42% with 2 mg)	Minimal metabolism (via CYP2C8 and CYP2C9), lactonisation, and biliary excretion	Unclear

Armitage, Lancet (2007)



Dr. Sven Schmiedl - Medikamente im Alter - Sylt 2015

UAW-Detektion: Wer entdeckt welche Symptome???



- Trockener Mund
- Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit oder reduzierter Wachsamkeit
- Schlafstörung
- Schwäche
- Bewegungsstörungen, Tremor, Stürze
- Obstipation, Diarrhoe oder Inkontinenz, Appetitlosigkeit, Übelkeit
- Hautausschläge, Juckreiz
- Depression oder mangelndes Interesse an den üblichen Aktivitäten
- Verwirrtheit (zeitweise oder dauerhaft)
- Halluzinationen
- Angst und Aufregung
- Nachlassen des sexuellen Interesses
- Schwindel
- Ohrgeräusche

Leitliniengruppe Hessen / Deutsche
Gesellschaft für Allgemeinmedizin;
Hausärztliche Leitlinie
Multimedikation, 2013

Abbildung von Alter, Multimorbidität und Polypharmazie in fachspezifischen Leitlinien



- Alter, Multimorbidität, Polypharmazie und Wechselwirkungen sind bislang in den meisten Studien nicht adäquat berücksichtigt
- Damit ist die externe Validität für die Patientenpopulation der multimorbiden und betagten Menschen nicht gegeben
- Es wird nie Studien für alle Morbiditäts- und Medikationskombinationen geben
- Auch in Leitlinien können nur „weiche“ Empfehlungen gegeben werden, wie bei Komorbiditäten / Komedikationen verfahren werden sollte
- Reduktion der Multimedikation nach **Expertenkonsens** und / oder **Patientenpräferenzen?**

Beispiel Expertenkonsens - bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung



- Expertenkonsens durch 2 Onkologen und einen Palliativmediziner:

Medication	Considered unnecessary if	Explanation for being classified as unnecessary
Statins	Lack of any cardiovascular event in the prior 12 months	The long-term benefit of statins is not likely to be seen within 6 months of expected survival [7]
Gastric protectors (H1 Blockers, proton pump inhibitors, antacids)	Lack of any medical history of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, gastritis or known chronic use (more than 30 days) of anti-inflammatory agents (steroids and non-steroid)	Use of a gastric protector without any widely accepted indication
Anti-hypertensive agent	Patient was taking an anti-hypertensive agent and presented with arterial blood pressure <90×60 mmHg at the time of last consultation and symptoms of hypotension	Use of anti-hypertensive agents for patients with low blood pressure and related symptoms was considered dangerous
Anti-diabetic agent	Patient who was taking an anti-diabetic agent and presented with either a single measure of fast glucose <50 mg/dl within 4 weeks of consultation or reported symptoms of hypoglycemia and had a fast glucose test below lower normal limit	Use of antidiabetic agents by patients with hypoglycemia was considered dangerous
Any other medication	No clear medical indication identified	No clear medical indication identified

Fede et al., 2011

...und das Ausmaß der „nicht notwendigen“ Medikation?



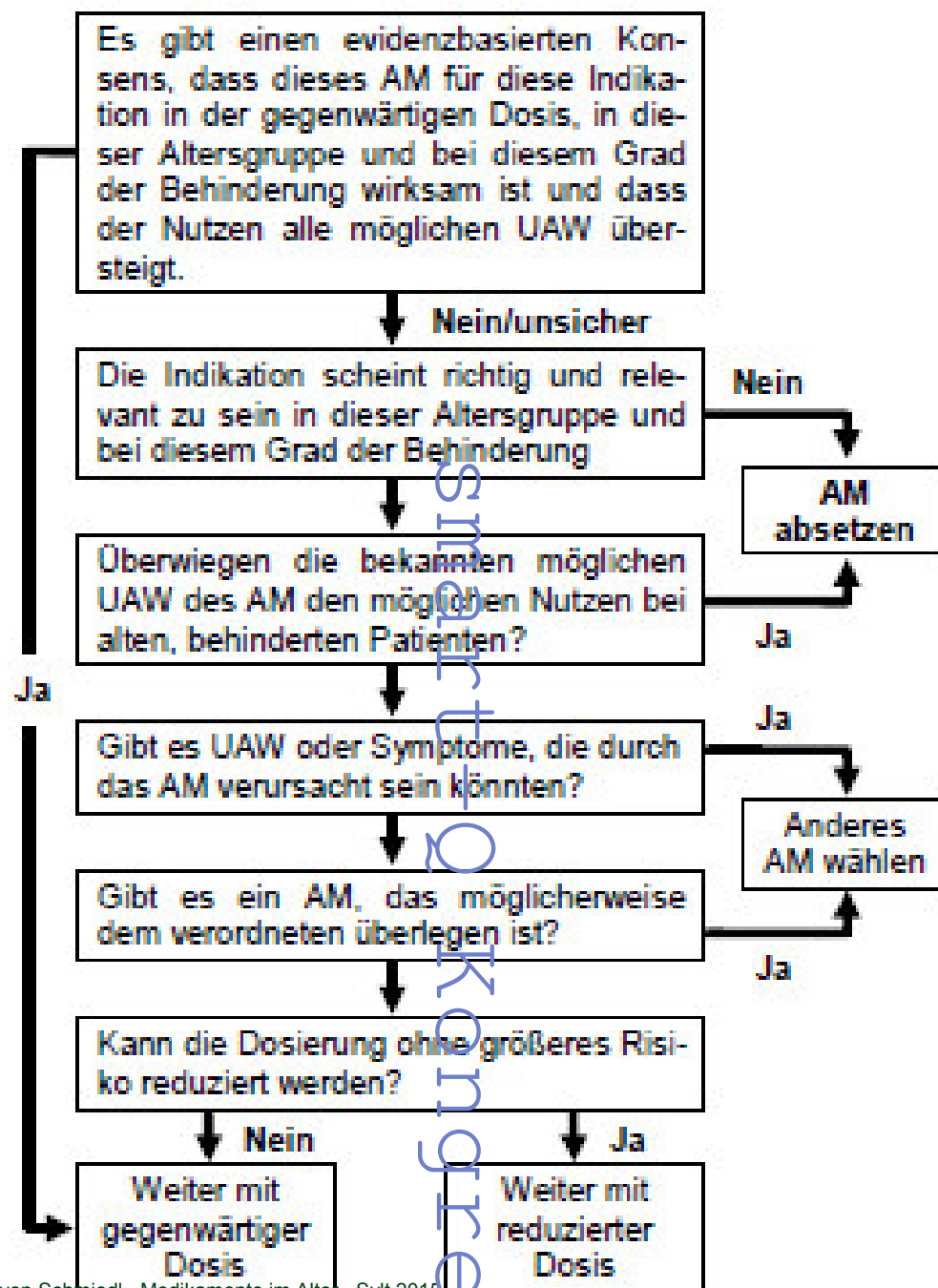
- Von 87 Patienten mit terminaler Tumorerkrankung (Lebenserwartung < 6 Monate) nahmen 21 Patienten „nicht notwendige“ Medikation ein (v.a.: Omeprazol (n=11), Ranitidin (n=3) [ohne gastrointestinale Erkrankung, NSAR- oder Gerinnungshemmer-Einnahme])

Medication	Number of cases	Time of drug use (days)	Rationale	Prescribed by Physician	Patient perception of drug-related adverse events
Statin	1	360	No cardiovascular event in the previous 12 months	Yes	No
Metformin	1	2,880	Hypoglycemia at the time of last consultation (fast blood sugar: 43 mg/dl)	Yes	Yes
Metformin	1	2,880	Hypoglycemia at the time of last consultation, reporting symptoms (fast blood sugar: 55 mg/dl)	Yes	No
Calcium D	1	90	No history of osteopenia, osteoporosis, or bone metastases	Yes	No
Calcium D	1	720	No history of osteopenia, osteoporosis, or bone metastases	Yes	No
Captopril	1	5,400	Arterial hypotension (90×60 mmHg) and clinical symptoms	Yes	Yes
Complex B	1	120	No clear indication	No	No

Fede et al., 2011

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



Eine Möglichkeit zur Strukturierung:

„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

Darf der Patient auch noch mitreden???

- 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 (Physiotherapie? Psychotherapie? etc.?!!!)?
- Kann ich Medikamente absetzen?

Vorschlag einer Strukturierung für Arzt und Patient

Hilfestellung zur individuellen Präferenzsetzung

Medikament	Indikation/ Beschwerden	Evidenz: Lebensver- längerung/ Morbidity/ Symptom- / Funktionsver- besserung	Arzt: Einschätzung der Relevanz	Patient Einschätzung der Relevanz	Kommentar/ Entscheidung
1	1	L			
	2	M			
	3	S			
2	1				

Leitfrage für Patient: Welche Beschwerde steht für Sie im Vordergrund (z. B. Luftnot, Schmerzen, Beweglichkeit)? Was soll mit der Therapie erreicht werden? Welche Nebenwirkung ist für Sie nicht tolerabel?

Leitfrage für Arzt: Welche Medikation wird als unentbehrlich angesehen?

L: Lebensverlängerung, M: Morbidity beeinflussend, S: Symptomverbesserung, F: Funktionsverbesserung

Dieser Vorschlag der Leitliniengruppe muss noch erprobt werden.

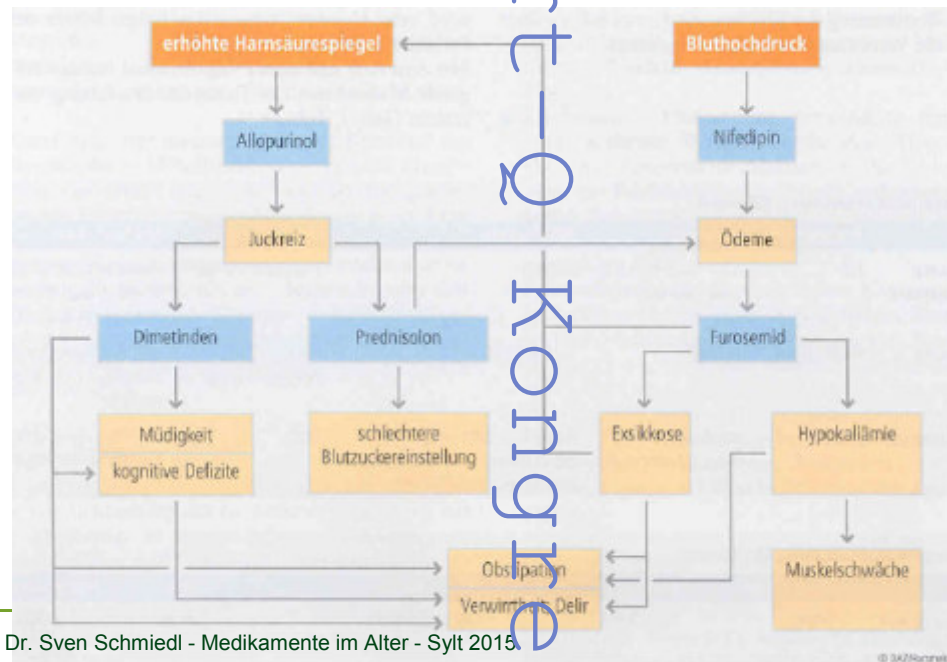
Leitliniengruppe Hessen / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin:

Hausärztliche Leitlinie Multimedikation, 2013

Behandeln wir noch Symptome oder schon Nebenwirkungen? Cave: akutes Delir



- Von den über 65-jährigen haben etwa 10% bis 20% bei Krankenhausaufnahme ein Delir (Welz-Barth, 2008)
- Bei etwa 11%-30% der deliranten Senioren, besteht ein arzneimittel-induziertes Delir. (Moore & O'Keeffe, 1999)
- Wichtige medikamentöse Auslöser: Anticholinerg wirkende Arzneimittel, Opiode, Herzglykoside etc. (Iglseider et al., 2010)



Cave:

- Verordnungs-kaskaden!
- Anticholinerge Gesamtlast!

Aber was erwartet denn eigentlich der Patient?

- Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
- Umfrage bei 1.000 Patienten > 65 Jahre

„Wenn ich einen Arzt aufsuche, erwarte ich, dass er mir ein Medikament verschreibt.“

	insgesamt	Schulbildung		
		niedrig	mittel	hoch
	1.000	438	264	257
trifft zu	19,1	24,2	16,5	12,8
teils, teils	15,7	18,3	18,7	8,9
trifft nicht zu	59,0	50,2	60,6	74,3
weiß nicht/keine Angabe	6,2	7,3	4,2	3,9

Zok, WIdO-Monitor 1/2012

Absetzen von Medikamenten: schwierige Kommunikation



Patients' perceptions	Clinicians' potential response
Inconsistent advice leading to difficulties with trust	
"But my other doctor told me I should never stop this drug. Are you saying (s)he was wrong? Do you know what you're doing?"	"I am carefully monitoring the changes that are occurring in your body as a result of your life limiting illness. All drugs (even those for life) need to be reviewed regularly"
Further confrontation with mortality	
"I was told to take this until I die. Are you saying I'm about to die?"	"I am not making these changes because you are suddenly dying right now. However, there are lots of changes taking place in your body and your body is not going to tolerate this drug without more side effects"
Feelings of abandonment by the medical world	
"So it's not worthwhile treating me anymore."	"I am not going to abandon you. I will continue to treat you, focusing on maximising your comfort and independence, and minimising side effects from the drugs you are on"
Exposure to the complications of the medical condition	
"But won't I get sick without the tablet?"	"The likelihood is that the tablet will now start to cause you more problems than it has in the past. Reducing the dose will keep pace with the changes you have noticed in your body"
A sense of futility of previous efforts with compliance	
"So why did I bother with jabbing my finger and eating rabbit food for the last twenty years?"	"The care and energy that you have put into managing your condition is an important reason for it not causing you more problems in the past. We are now focusing on a situation where there are changes in your body and the goals of managing your (comorbidity) need to change with that"

Stevenson et al., 2004

Medikamente im Alter – ist weniger mehr?



- Multimedikation ist ein Risikofaktor für Nebenwirkungen
- Für alte und multimorbide Patienten fehlt häufig die externe Validität für eine Leitlinien-gerechte Therapie
- Evidenz-basierte Medizin bedeutet auch: weglassen, wenn keine Evidenz für Nutzen vorhanden! Studien?!!!
- Die vorhandene Funktionalität (Alltagsaktivitäten) und Patientenpräferenzen können die Entscheidung erleichtern
- Absetzen:
 - Cave: kann ein schwieriges Kommunikationsfeld sein
 - Mögliche Verschlechterung der Grunderkrankung monitorieren (und über mögliche Symptome aufklären)
- Auf manche Arzneimittel kann der Patient nicht verzichten
 - Wirkungen und Nebenwirkungen überwachen

Medikamente im Alter – ist weniger mehr?



- Multimedikation ist ein Risikofaktor für Nebenwirkungen
- Für alte und multimorbide Patienten fehlt häufig die externe Validität für eine Leitlinien-gerechte Therapie
- Evidenz-basierte Medizin ist auch: weglassen, wenn keine Evidenz für Nutzen! Studien?!!!
- Die vorhandene Funktion (tagsaktivitäten) und Patientenpräferenzen Entscheidung erleichtern
- Absetzen:
 - Cave: kann ein schwieriges Kommunikationsfeld sein
 - Mögliche Verschlechterung der Grunderkrankung monitorieren (und über mögliche Symptome aufklären)
- Auf manche Arzneimittel kann der Patient nicht verzichten
 - Wirkungen und Nebenwirkungen überwachen

JA



Jeder Moment ist Medizin

Vielen Dank!

HELIOS Klinikum Wuppertal

www.helios-kliniken.de