



Weniger wäre tatsächlich mehr – die Arzneimittelversorgung alter Menschen

Petra A. Thürmann

Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
HELIOS Klinikum Wuppertal

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke

Potentielle Interessenskonflikte

- **Angestellt:** HELIOS Klinikum Wuppertal, Festgehalt ohne Boni
- **Beraterverträge der letzten 3 Jahre für:**
Biotest Pharma AG (Pharmakokinetik), MYR (Data Safety Monitoring Board)
- **Referentenhonorare der letzten 3 Jahre:**
rottapharm Maddaus
- **Prüferhonorare für Klinische Studien:**
Biotest Pharma AG (Phase I Studie); Bayer Healthcare AG (Phase I Studie)
- **Öffentliche Fördergelder:** BMBF, BMG
- **Aktien/Wertpapiere:** keine



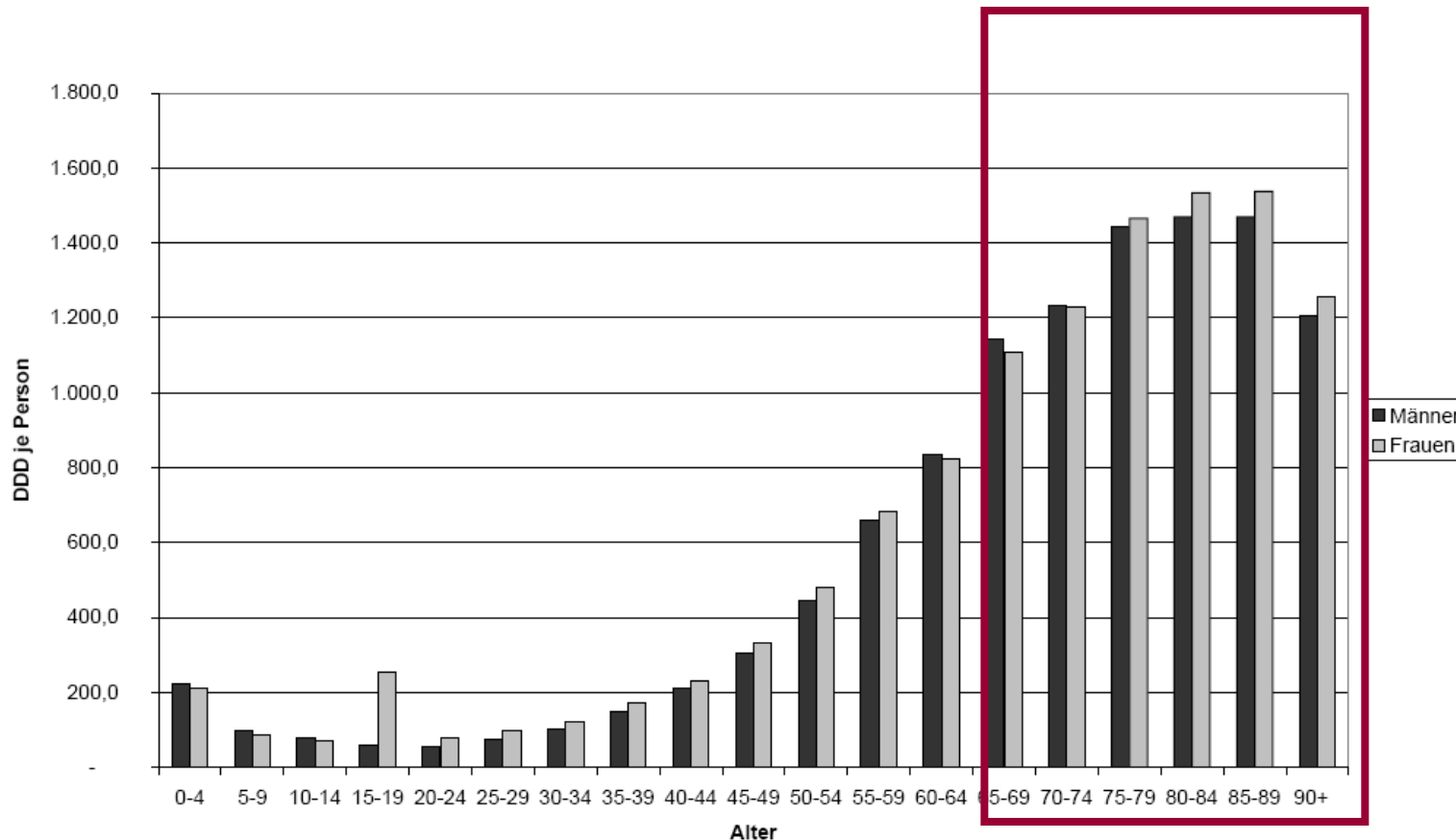
Weniger wäre tatsächlich mehr – die Arzneimittelversorgung alter Menschen

Petra A. Thürmann

Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
HELIOS Klinikum Wuppertal

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke

Arzneimittelgebrauch im Alter

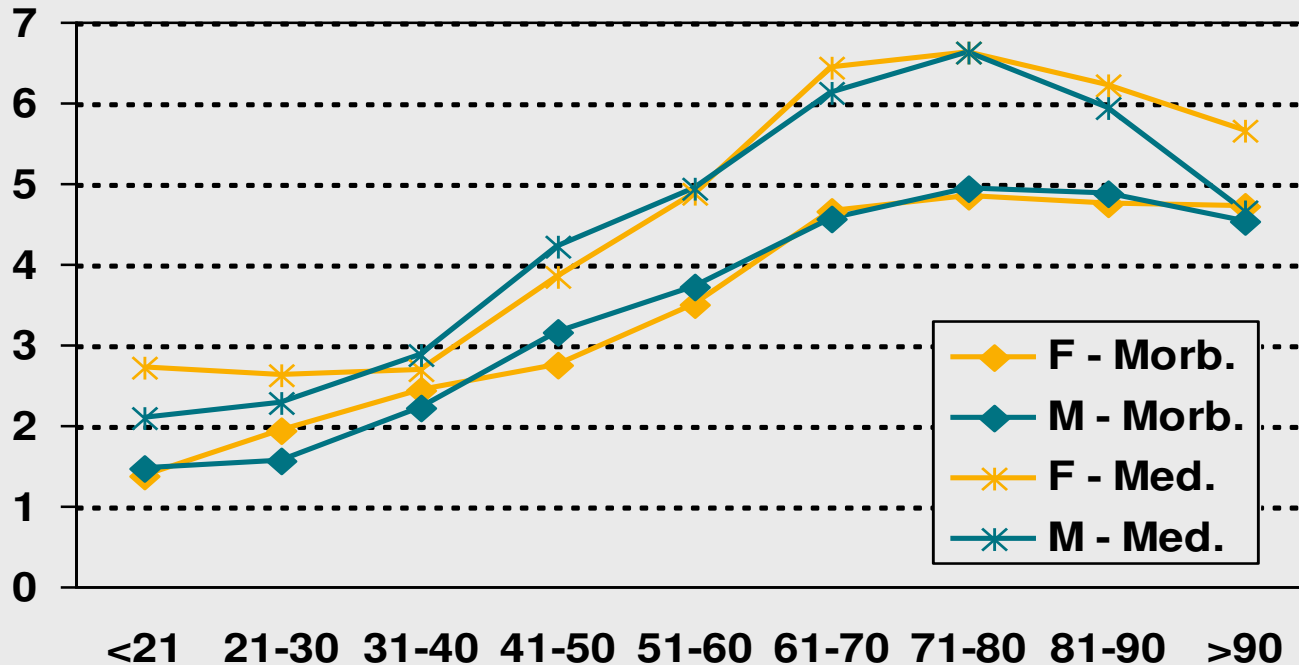


- > 65-Jährige nehmen 4-5 verschiedene Arzneimittel/d ein
- Mehr als die Hälfte der Hochbetagten (> 80 J) nimmt mindestens 5 verschiedene Arzneimittel/d ein

Polypharmazie im Alter – Chancen und Risiken

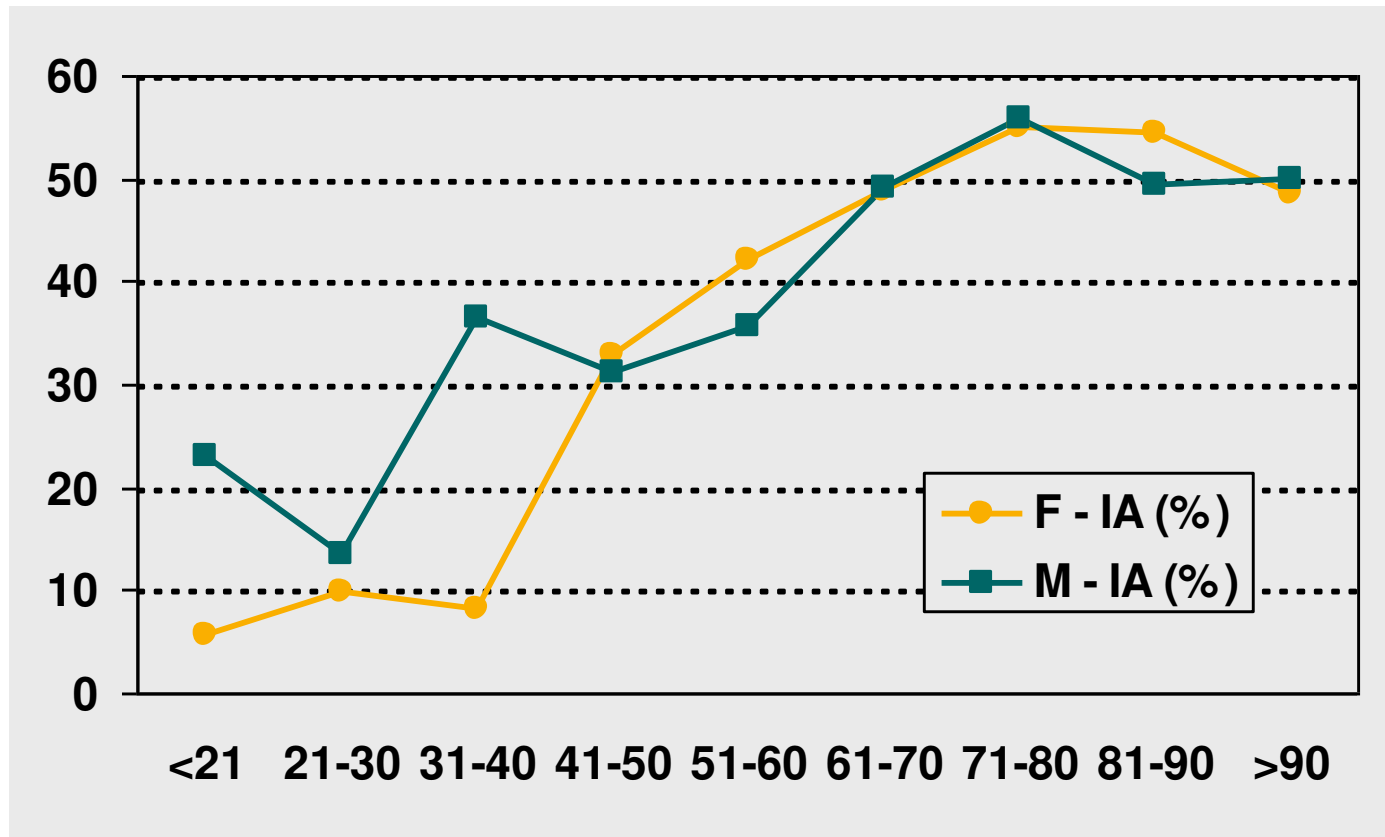
- Zahlreiche Symptome/Leiden, die durch Arzneimittel gelindert werden können (z.B. Schmerzen)
- Voraussetzung:
 - Arzneimittelsicherheit / Anwendungssicherheit
 - Wirksamkeit / Nutzen
- Multimedikation:
 - Risiko für unerwünschte Wirkungen steigt
 - Risiko für Wechselwirkungen steigt
 - Wahrscheinlichkeit für Non-Adhärenz steigt

Patienten, die aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung in die Klinik kommen



	Pat. ≤ 70 J (MW ± SD)	Pat. > 70 J (MW ± SD)	p-Wert
Anzahl Erkrankungen	3,8 ± 2,0	4,8 ± 2,0	< 0,001
Anzahl Arzneimittel	5,1 ± 3,2	6,4 ± 2,8	< 0,001

Wechselwirkungen, die zur Krankenhausaufnahme führen



	Pat. ≤ 70 J (MW ± SD)	Pat. > 70 J (MW ± SD)	p-Wert
AM-Interaktionen	39,8%	54,1%	< 0,001

Einige pharmakologische Aspekte der Arzneimitteltherapie im Alter



- Nierenfunktion ↓
- Körperzusammensetzung/
Verteilung
- Resorption ↓

- Rezeptordichte teilweise ↓
- Sympathikustonus ↑
- Empfindlichkeit auf
anticholinerge Effekte ↑
- Knochendichte ↓
- Stellreflexe ↓
- Immunsystem ↓
- ...

Pharmakokinetik

Pharmakodynamik

Wirksamkeit &
Verträglichkeit

Aktuelle Empfehlungen/Vorgaben für Studien bezügl. geriatrischer Patienten



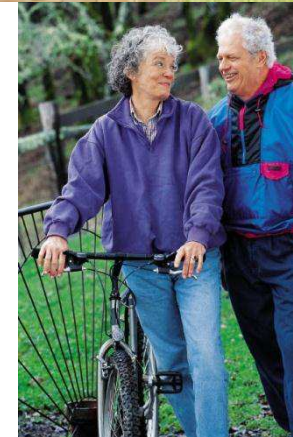
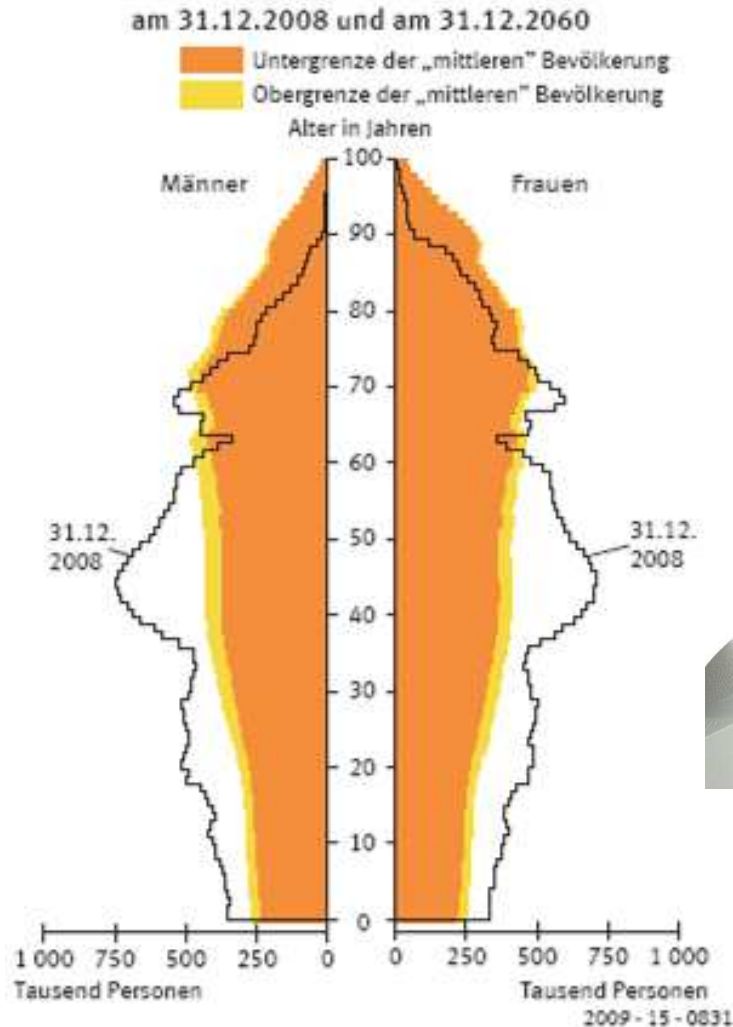
ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

STUDIES IN SUPPORT OF
SPECIAL POPULATIONS:
GERIATRICS
E7

Current *Step 4* version
dated 24 June 1993

- Patienten in klinischen Studien sollten **angemessen repräsentativ** sein
- Geriatrisch: 65 Jahre und älter
- 75 J. und älter wenn möglich
- **in Phase 2/3 ca. 100 geriat. Patienten**
- PK und Nierenfunktion?
- **formale PK-Studie in Älteren nicht verpflichtend, aber Blutproben in Phase 2/3 sammeln**
- **PD: fokussieren auf ZNS-UAW**

Demographische Entwicklung – Variabilität im Alter

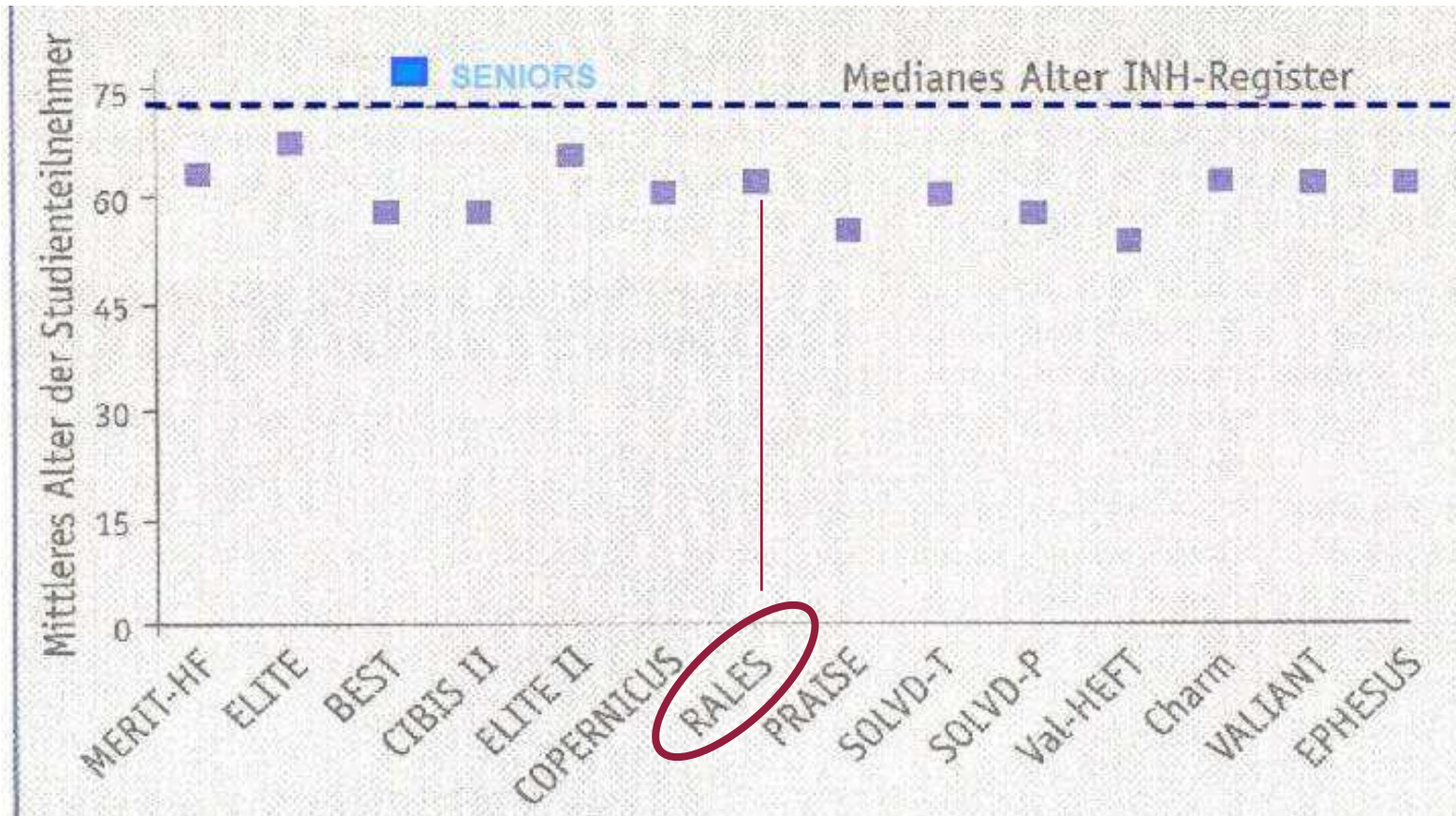


Statistisches Bundesamt

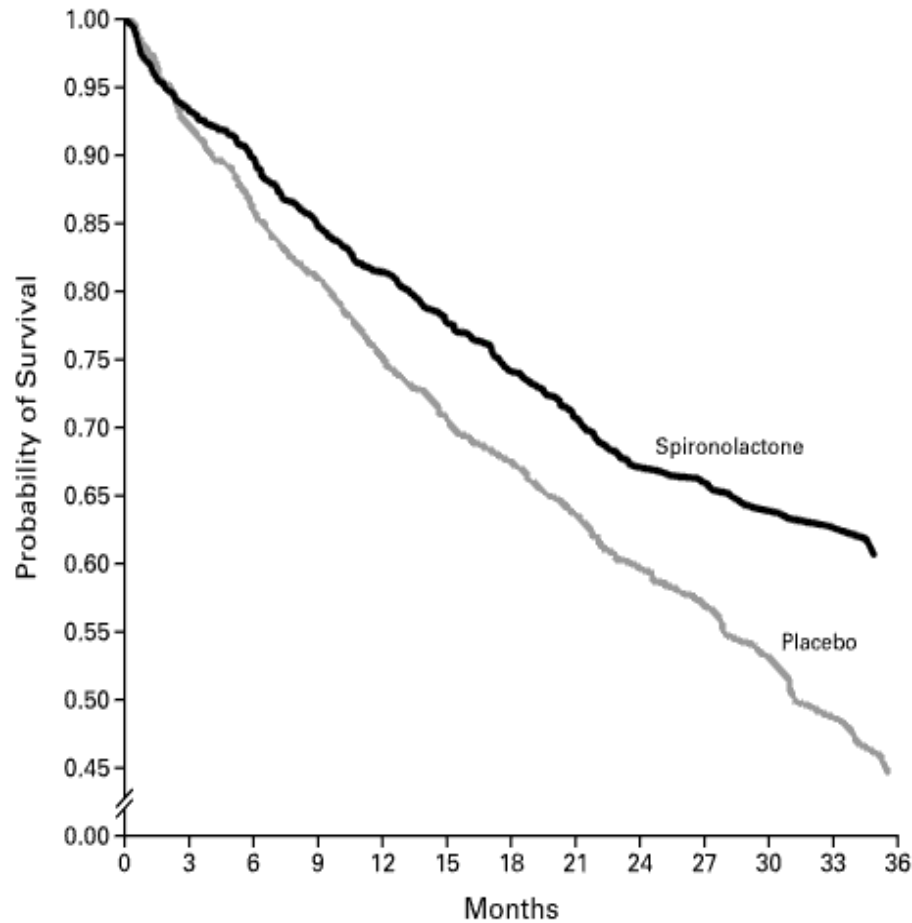
Alter der Patienten in Herzinsuffizienz-Studien



Medianes Alter der Studienpatienten versus Würzburger Herzinsuffizienz-Register



Spironolacton bei Herzinsuffizienz – RALES Studie

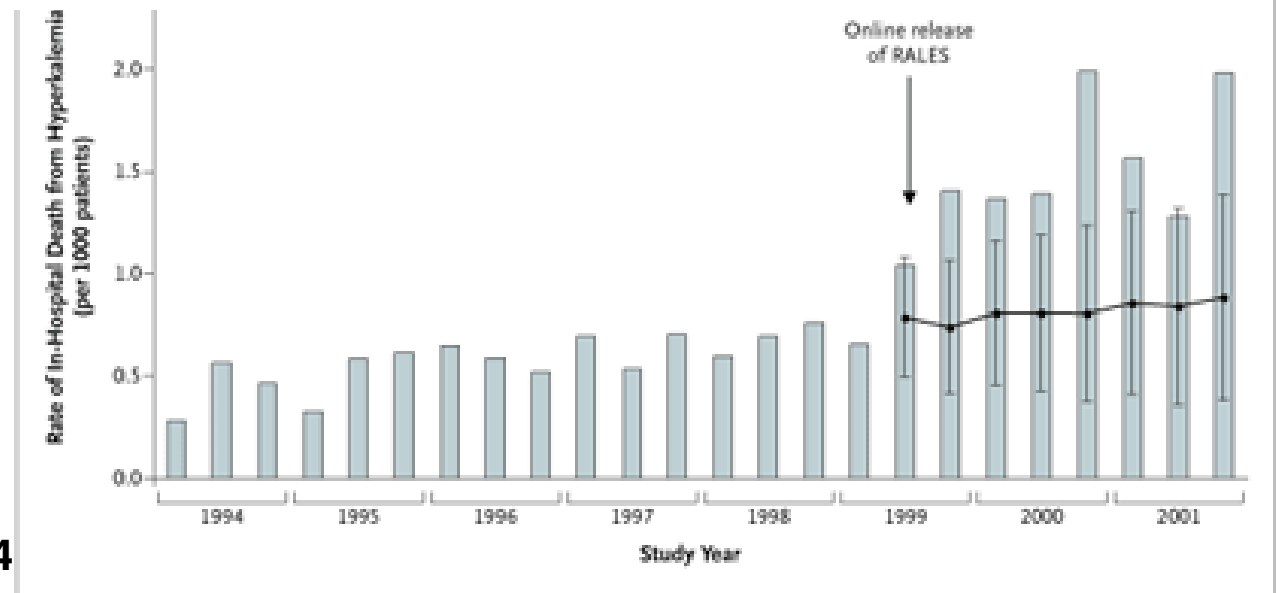
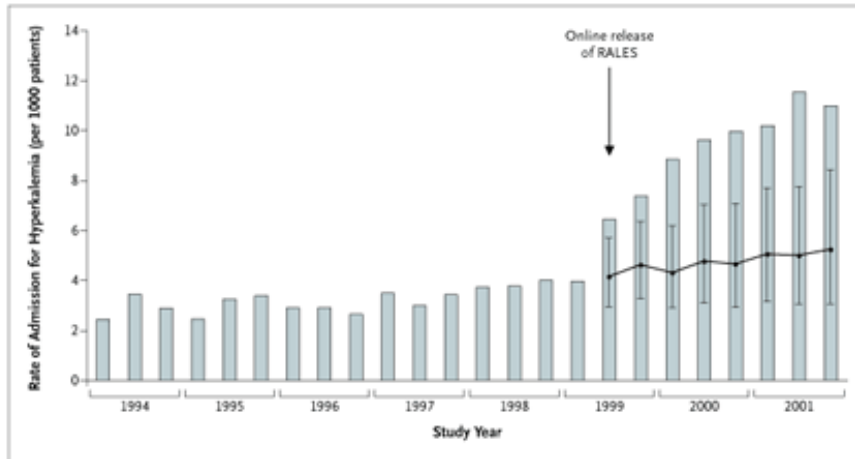


No. AT Risk

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

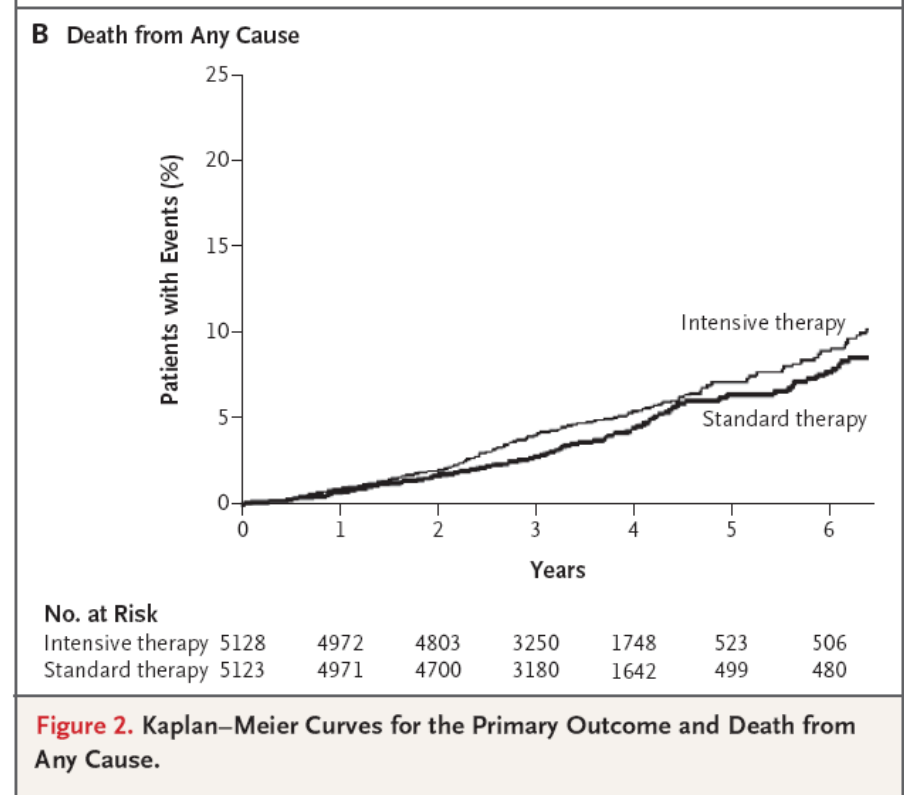
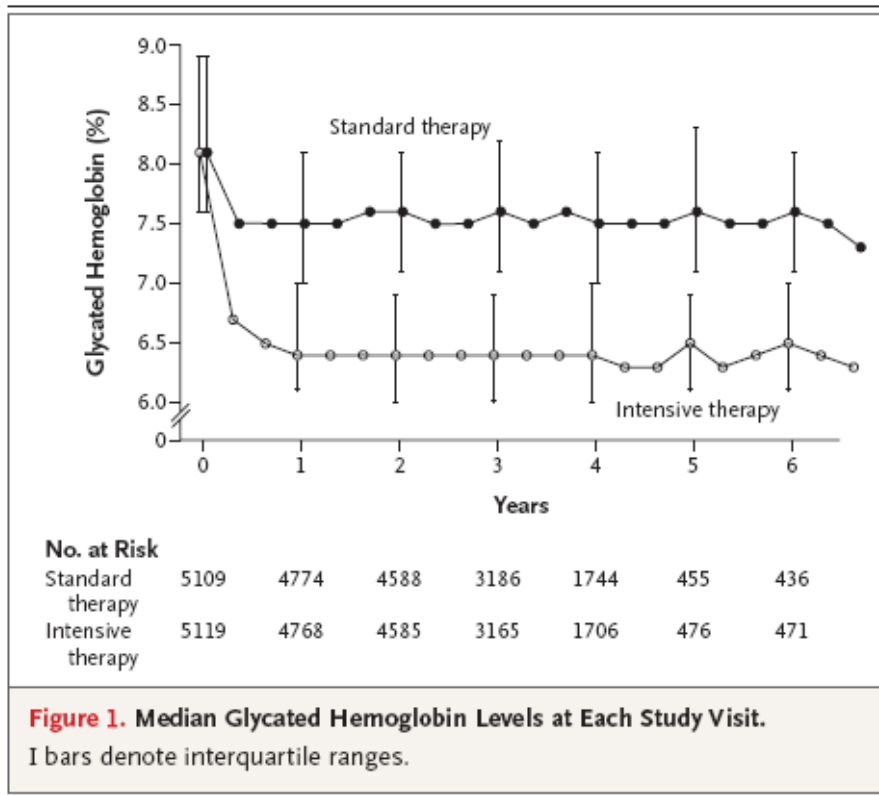


Juurlink et al, NEJM 2004

IQWiG Symposium 20

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*



ACCORD, New Engl J Med 2008

Anzahl der Antidiabetika unter Standard und intensivierter Therapie



AM-Klassen ohne Insulin	Anzahl Patienten intensivierte Therapie	Anzahl Patienten Standard
1-2	2.798 (54,6 %)	3.224 (62,9 %)
3	3.030 (59,1 %)	1.681 (32,8 %)
4-5	539 (10,5 %)	109 (2,1 %)
mit Insulin		
0	916 (17,9 %)	892 (17,4 %)
1-2	3.311 (64,6 %)	2.375 (46,4 %)
3	2.668 (52,0 %)	834 (16,3 %)
4-5	526 (10,3 %)	64 (1,2 %)

Leitliniengerechte Therapie

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Asthma, Gonarthrose, Osteoporose



Zeit	Medikation	Lebensstil
7.00	Ipratropium, Alendronat	Füße checken, aufrecht sitzen, Blutzuckerkontrolle (BZ)
8.00	Ca+Vit.D, Ramipril, HCTZ, Metformin, Glibenclamid, ASS, Naproxen, Pantoprazol	Frühstück: beachte Diabetes, Salzgehalt
12.00		Mittagessen: Diät s.o.
13.00	Ipratropium	Nachmittags Gymnastik
17.00	Ipratropium, Metformin, Simvastatin, Naproxen	Abendessen: Diät s.o.
23.00	Ipratropium	
	Albuterol bei Bedarf	

Berücksichtigung der Komorbidität?

bei Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Asthma, Gonarthrose, Osteoporose



Leitlinie	Multi-morbidität	Spezifische Komorbidität	Zeit bis Nutzen eintritt
Diabetes	Ja	Ja, zahlreiche	Ja
Hypertonie	Ja	Ja, einige	nein
Osteoarthritis	Ja	Ja, wenige	nein
Osteoporose	nein	nein	nein
COPD	nein	nein	nein

Nach Boyd C et al, JAMA 2005

How applicable are clinical practice guidelines to elderly patients with comorbidities?

Donatus R. Mutasingwa MD MPhil PhD CCFP Hong Ge MD MHSc CCFP Ross E.G. Upshur MD MSc CCFP FRCPC

Abstract

Objective To examine the applicability of 10 common clinical practice guidelines (CPGs) to elderly patients with multiple comorbidities.

Design Content analysis of published Canadian CPGs for the following chronic diseases: diabetes, dyslipidemia, dementia, congestive heart failure, depression, osteoporosis, hypertension, gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, and osteoarthritis.

Main outcome measures Presence or absence of 4 key indicators of applicability of CPGs to elderly patients with multiple comorbidities. These indicators include any mention of older adults or people with comorbidities, time needed to treat to benefit in the context of life expectancy, and barriers to implementation of the CPG.

Results Out of the 10 CPGs reviewed, 7 mentioned treatment of the elderly, 8 mentioned people with comorbidities, 4 indicated the time needed to treat to benefit in the context of life expectancy, 5 discussed barriers to implementation, and 7 discussed the quality of evidence.

Conclusion This study shows that although most CPGs discuss the elderly population, only a handful of them adequately address issues related to elderly patients with comorbidities. In order to make CPGs more patient centred rather than disease driven, guideline developers should include information on elderly patients with comorbidities.

How applicable are clinical practice guidelines to elderly patients with comorbidities?

Donatus R. Mutasingwa MD MPhil PhD CCFP Hong Ge MD MHSc CCFP Ross E.G. Upshur MD MSc CCFP FRCPC

Abstract

Objective To examine the applicability of 10 common clinical practice guidelines (CPGs) to elderly patients with multiple comorbidities.

Design Content analysis of published Canadian CPGs for the following chronic diseases: diabetes, dyslipidemia, dementia, congestive heart failure, depression, osteoporosis, hypertension, gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, and osteoarthritis.

Main outcome measures Presence or absence of 4 key indicators of applicability of CPGs to elderly patients with multiple comorbidities. These indicators include any mention of older adults or people with comorbidities, time needed to treat to benefit in the context of life expectancy, and barriers to implementation of the CPG.

Results Out of the 10 CPGs reviewed, 7 mentioned treatment of the elderly, 8 mentioned people with comorbidities, 4 indicated the time needed to treat to benefit in the context of life expectancy, 5 discussed barriers to implementation, and 7 discussed the quality of evidence.

Conclusion This study shows that although most CPGs discuss the elderly population, only a handful of them adequately address issues related to elderly patients with comorbidities. In order to make CPGs more patient centred rather than disease driven, guideline developers should include information on elderly patients with comorbidities.



Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines

Lizabeth Cox Marita Kloseck PhD Richard Crilly MD FRCPC Carol McWilliam PhD Laura Diachun MD FRCPC

Table 1. Composite mean age distribution in the research studies used as evidence for recommendations in the clinical practice guidelines

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES	TOTAL NO. OF STUDIES REVIEWED	NO. OF STUDIES PROVIDING MEAN AGE*	COMPOSITE MEAN AGE, Y	NO. OF STUDIES PROVIDING SD FOR MEAN AGE	NO. OF STUDIES WITH MEAN AGE PLUS 1 SD OF ≥ 80 Y (%)	NO. OF STUDIES WITH MEAN AGE ≥ 80 Y (%)	NO. OF STUDIES PROVIDING AGE RANGE	NO. OF STUDIES WITH AGE RANGE CROSSING 80 Y (%)
Diabetes ¹	1363	1206	52.0	917	22 (2.4)	4 (0.3)	582	116 (19.9)
Heart failure ²⁻⁵	500	458	68.1	356	96 (27.0)	10 (2.2)	213	116 (54.5)
Hypertension ⁶⁻¹³	168	136	58.3	106	5 (4.7)	3 (2.2)	96	43 (44.7)
Osteoporosis ¹⁴⁻¹⁶	473	425	64.5	354	47 (13.3)	14 (3.3)	230	118 (51.3)
Stroke ^{17,18}	55	47	61.6	28	7 (25.0)	0 (0.0)	21	18 (85.7)

*This represents the number of studies that were included in the calculation of the composite mean age.



Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines

Lizebeth Cox Marita Kloseck PhD Richard Crilly MD FRCPC Carol McWilliam PhD Laura Diachun MD FRCPC

Table 1. Composite mean age distribution in the research studies used as evidence for recommendations in the

Results Although 12 of 14 guidelines provided specific recommendations for individuals 65 years of age and older, only 5 provided recommendations for frail older individuals (≥ 80 years). A total of 2559 studies were used as evidence to support the recommendations in the 14 CPGs; 2272 studies provided the mean age of participants, of which only 31 (1.4%) reported a mean age of 80 years of age and older.

*This represents the number of studies that were included in the calculation of the composite mean age.

Zwischenfazit: die Arzneimittelversorgung alter Menschen

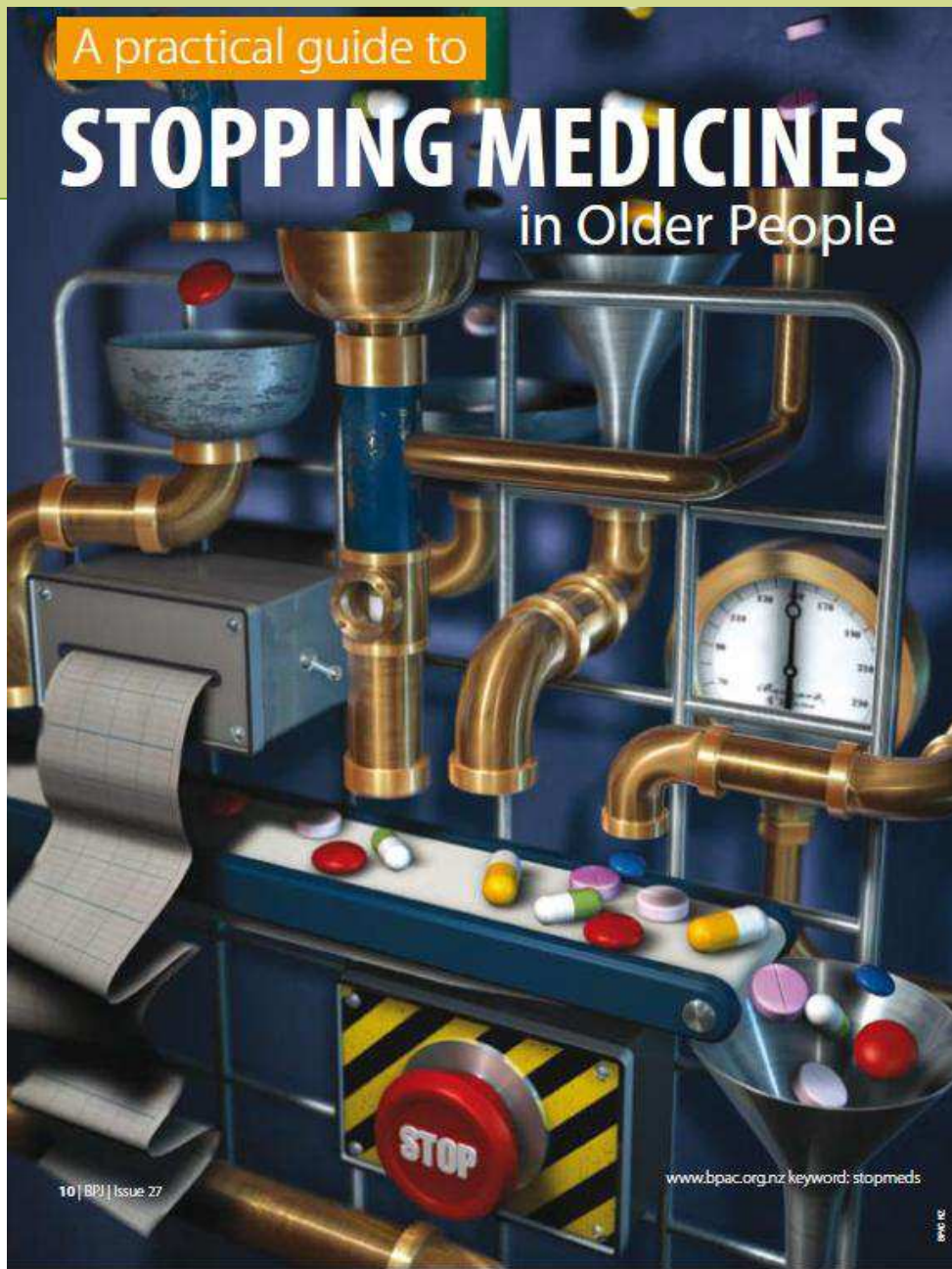


- Die Evidenzlage zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Nutzen von Arzneimitteln sollte für die Gruppe der alten und multimorbiden Menschen separat geprüft werden
- In Zulassungsstudien ist diese Population oftmals nicht adäquat repräsentiert
- Abbildung von Alter und Multimorbidität in Leitlinien?
- Ambitionierte Therapieziele?
- Also doch: individuelle Alters- und Morbiditätsbezogene Abwägung der Therapie – und absetzen?

A practical guide to

STOPPING MEDICINES

in Older People



10 | BPJ | Issue 27

www.bpac.org.nz keyword: stopmeds

BPAC NZ

www.bpac.org.nz

Individualised assessment that includes a review of the need for each drug can simplify treatment regimens and reduce the potential for harm. Medicine withdrawal may be the best clinical decision and result in significant clinical benefits including a reduction in falls. The key reasons for stopping medicines in older people include a decreased risk of adverse effects, a reduction in the potential for medicine interactions and to simplify a prescription regimen.

A practical guide to stopping medicines in older people. BPJ 27, 2010

Kann man Medikamente absetzen?

- Systematischer Review; Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older
 - PubMed Suchstrategie mit terms z.B. „medication withdrawal“ ergab zu viele Treffer
- Fokussierung auf „withdrawal/cessation/stop/discontinuation“ AND „drug class“ (antihypertensives, digoxin, statins ...)
- > 4.500 Artikel – Abstract Review
 - Identifikation weiterer Arbeiten in den Literaturangaben
- RCT mit Absetzen oder zumindest prospektive Kohorte
 - Studienpopulation > 65 Jahre
 - Generelle Reduktion der mittleren Medikamentenzahl nicht eingeschlossen

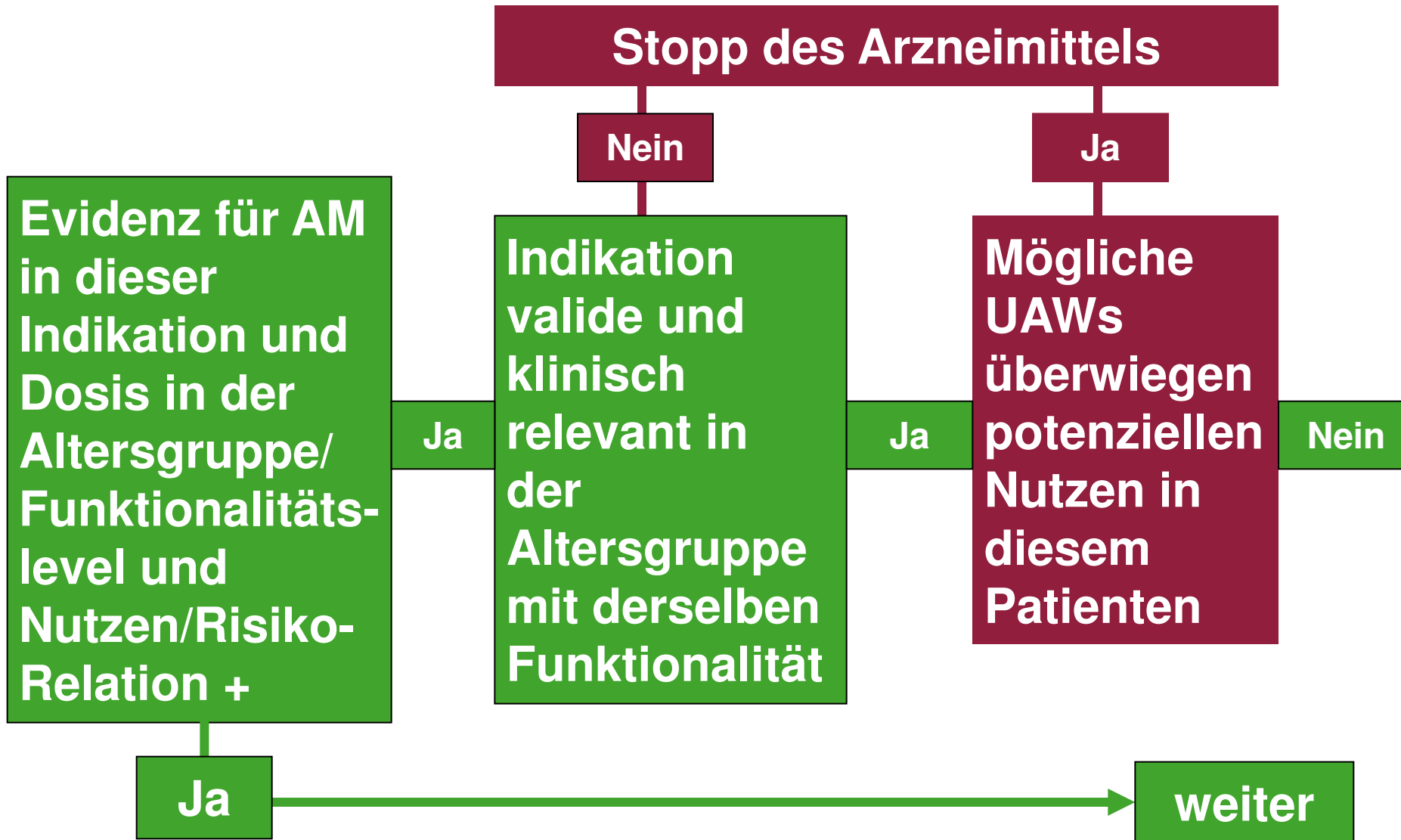
Kann man Medikamente absetzen?

Studiendesign	Anzahl Studien / Patienten	Arzneimittelklass
RCT, Placebo	4 Studien / 448	Diuretika
	9 Studien / 512	Psychopharmaka
RCT, doppelblind	2 Studien / 185	Psychopharmaka
Offen, prospektiv	9 Studien / 7188	Antihypertensiva
Offene Beob- achtungsstudien	7 Studien / 639	Psychopharmaka, Digoxin, Nitrate

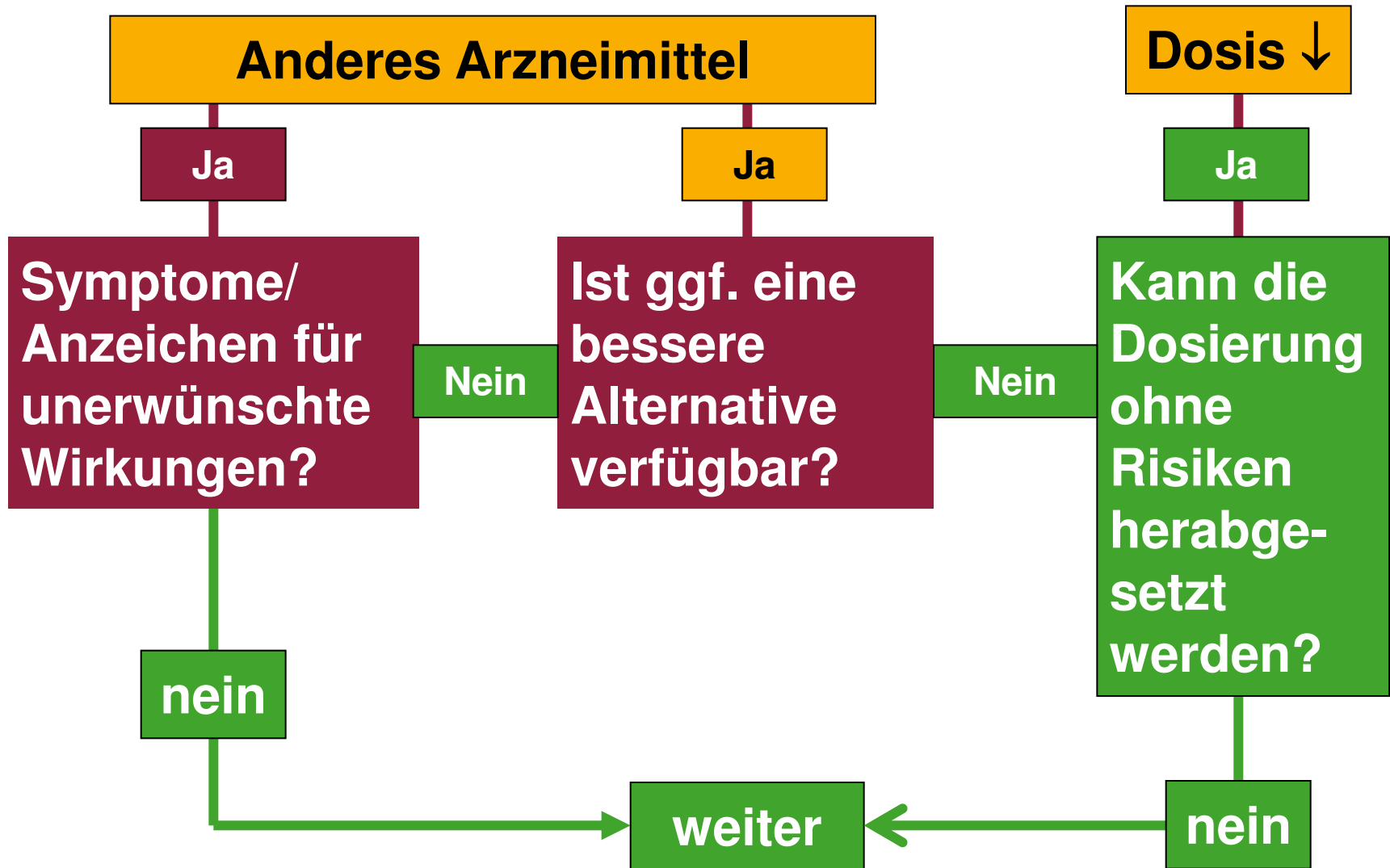
Kann man Medikamente absetzen??

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

Good Palliative – Geriatric Practice algorithm



Good Palliative – Geriatric Practice algorithm



- 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

Fit fOR The Aged (FORTA)

A	B	C	D
<p>Nutzen belegt, vorzugsweise RCT</p>	<p>erhöhte Risiken im Alter</p>	<p>Ungünstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis; bei Multimedikation am ehesten verzichtbar</p>	<p>Arzneistoffe, die man fast immer vermeiden sollte, da Kategorie C + geeignete Alternativen vorhanden</p>
<p>ACE-Hemmer + langwirkende Kalziumantagonisten bei Hypertonie; Statine</p>	<p>Diuretika oder Betablocker bei Hypertonie</p>	<p>Digoxin und Spironolacton bei Herzinsuffizienz; Amiodaron bei VHF</p>	<p>Langwirkende Benzodiazepine; viele Arzneistoffe der PRISCUS-Liste</p>

Mangelnde Evidenz bis auf wenige Gebiete

Fit fOR The Aged (FORTA)








A	B	C	D
<p>Nutzen belegt, vorzugsweise RCT</p>	<p>Mangelnde Evidenz bis auf wenige Gebiete</p> <p>erhöhte Risiken im Alter</p>	<p>Ungünstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis; bei Multimedikation am ehesten verzichtbar</p>	<p>Arzneistoffe, die man fast immer vermeiden sollte, da Kategorie C + geeignete Alternativen vorhanden</p>
<p>ACE-Hemmer, langwirksame Kalziumantagonisten bei Hypertonie; Statine</p>	<p>Was würde da ein Leitlinien-treuer Kardiologe sagen?</p> <p>Hypertonie</p>	<p>Digoxin und Spironolacton bei Herzinsuffizienz; Amiodaron bei VHF</p>	<p>Langwirkende Benzodiazepine; viele Arzneistoffe der PRISCUS-Liste</p>

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 (Geriatrie, 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

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

Ist Absetzen eine a) einfache und b) gute Lösung?



Pro

- Bereinigung vorheriger „Medikationsprobleme“
 - nicht (mehr) vorhandene Indikation, UAWs bemerkt, Verordnungskaskaden

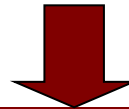
Hm ... bis Contra

- Verstößt z.T. gegen Leitlinien
- Muss diskutiert werden (mit Patient, Angehörigen, Facharzt)
- Bedarf der Überwachung
- Evidenz für Kriterien und den Nutzen des Absetzens ?

Weniger wäre tatsächlich mehr – die Arzneimittelversorgung alter Menschen



- Für zahlreiche Arzneimittel ist der Nutzen im Alter/bei Multimorbidität nicht belegt
- und auch das Risikoprofil im Alter/bei Multimorbidität nicht bekannt bzw. ungünstig
- Polypharmazie erhöht das Risiko für UAE
- Puristischer Ansatz: was im Alter und bei Komorbidität nicht belegt ist und nicht unmittelbar zur QoL beiträgt, wird nicht empfohlen bzw. verordnet



Forschungsbedarf

Weniger wäre tatsächlich mehr – die Arzneimittelversorgung alter Menschen



- Veranlassung bzw. Beendigung einer Therapie unter Berücksichtigung
 - der Lebenserwartung
 - Alters-bezogener Präferenzen
- Wenige qualitativ hochwertige Studien
 - zum Absetzen einzelner Arzneimittel/klassen
 - zur generellen Reduktion der Medikamentenlast als komplexer Intervention

Forschungsbedarf

Leitlinien



Forschungsbedarf



Ja, kann
man denn
davon satt
werden?

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

