Polypharmazie

Stephan Krähenbühl
Clinical Pharmacology & Toxicology
University Hospital Basel
Stephan.kraehenbuehl@usb.ch

Universitätsspital Basel

1

Typischer internistischer Patient mit Kardiopathie

85-jähriger Mann hospitalisiert wegen Dyspnöe bei Linksherzinsuffizienz

Kardiovaskuläre Diagnosen
- Koronare Herzkrankheit mit St. n. Myokardinfarkt; LVEF 30%, 3 Hospitalisationen letztes Jahr
- Persistierendes Vorhofflimmern
- St. n. TIA
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit, St. n. femoro-poplitealem Bypass
- Arterielle Hypertonie

Zusätzliche Diagnosen
- Type 2 Diabetes, HbA1c 10%
- Chronische Niereninsuffizienz, eGFR 35 mL/min, Serumkalium 4.8 mmol/L
- Dyslipidämie
- Insomnie

Insgesamt 9 internistische Diagnosen …

2

Internistischer Patient mit Kardiopathie - Medikamente

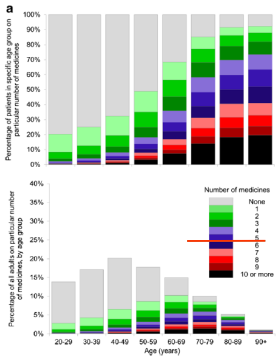
- Aspirin (100 mg q24h) – seit TIA
- Atorvastatin (-/-/40 mg) – LDL-C 1.6 mM
- Carvedilol (6.25 mg q12h)
- Torasemid (10/10/- mg)
- Lisinopril (20 mg q24h)
- Insulin glargine (20 U/Tag) und Lispro (vor den Mahlzeiten je nach Blutzucker) – HbA1c 10%
- Omeprazol (40 mg q24h) – Patient kann nicht sagen, wann mit Therapie begonnen wurde
- Phenprocoumon (je nach INR)
- Trazodon (50 mg vor dem Schlafen)
- Ginkgo biloba Extrakt (240 mg täglich morgens) – OTC gegen Vergesslichkeit

Diese 9 Diagnosen führen zu 11 verschiedenen Medikamenten …

3

Polypharmazie – Definition und Prävalenz

- Studie bei 180'815 ambulanten Patienten in Schottland
- Diagnosen und Arzneistoffe im vorangegangenen Jahr registriert
- Anzahl der Arzneistoffe abhängig vom Alter der Patienten
  - a: jede Dekade auf 100%
  - b: Dekaden relativ zur Gesamtpopulation
- **Polypharmazie ist nicht klar definiert: in der Regel >5 Arzneistoffe**



Eur J Clin Pharmacol 2014;70:575-581

4

Anzahl Diagnosen und Anzahl Arzneistoffe

- Studie in Schottland mit 180'815 Patienten
- Diagnosen und Anzahl Arzneistoffe im vorangegangenen Jahr

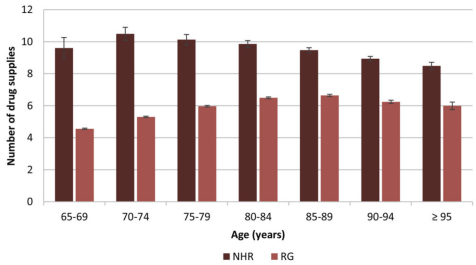
Clinical condition	Prevalence	Mean drugs[a]	Median (IQR) drugs[a]	Hypertension	Pain	Depression	Rheumatological condition	COPD	Ischaemic heart disease	Asthma	Diabetes	Cancer	Stroke	Dementia	Epilepsy
		Average increase in medications associated with a specific clinical condition[b]													
Unadjusted for potential confounders															
Hypertension	20.4%	5.4	5 (2 - 8)		3.1	2.0	2.0	2.4	4.1	2.9	3.8	1.0	2.7	1.8	3.3
Pain	14.6%	5.2	4 (1 - 8)	4.0		1.0	1.9	2.8	5.8	2.7	5.4	1.4	4.5	3.4	3.1
Depression	11.8%	3.4	2 (0 - 5)	4.8	3.6		3.3	3.4	7.0	2.8	6.1	2.2	5.8	4.2	3.8
Rheumatological condition	8.9%	4.9	4 (1 - 8)	3.7	2.8	1.7		2.8	5.4	2.9	4.8	1.6	4.0	2.6	3.4
COPD	7.6%	4.9	4 (1 - 8)	4.1	3.7	1.8	2.9		5.9	2.3	5.1	1.8	4.4	2.4	2.8
Ischaemic heart disease	6.8%	8.0	7 (5 - 10)	1.5	3.1	2.1	1.8	2.1		3.0	3.1	0.7	1.6	0.3	3.4
Asthma	6.7%	4.6	3 (2 - 7)	4.5	3.9	1.6	3.4	2.8	6.8		5.8	2.2	5.2	3.7	2.5
Diabetes	6.1%	7.4	7 (4 - 10)	2.8	3.5	1.8	2.0	2.3	4.0	2.8		1.0	2.8	1.5	3.8
Cancer	4.8%	4.0	3 (0 – 6)	3.7	3.3	1.7	2.8	3.0	5.5	3.0	4.9		4.0	2.9	3.2
Stroke	3.2%	7.2	7 (4 - 10)	1.8	3.1	2.1	1.8	2.1	3.2	2.7	3.5	0.6		0.6	2.0
Dementia	0.9%	6.2	6 (3 – 9)	1.7	2.9	1.8	1.5	1.2	2.7	2.2	3.1	0.6	2.0		2.6
Epilepsy	0.9%	5.3	4 (2 – 8)	4.2	3.7	2.2	3.2	2.6	6.6	2.0	6.3	2.0	4.4	3.6	

Eur J Clin Pharmacol 2014;70:575-581

5

Prävalenz Polypharmazie in der Schweiz

- Von Helsana Versicherte mit mindestens 1 Bezug von Medikamenten
- NHR: nursing home residents, RG: Referenzgruppe (zu Hause Lebende)



Swiss Med Wkly 2019;149:w20126

6

Häufig verschriebene Medikamente in der Schweiz

- Von Helsana Versicherte mit mindestens 1 Bezug von Medikamenten

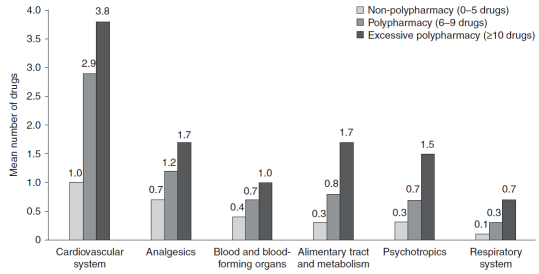
Active agent	ATC code	Number of drug claims in NHR	Rank	Number of drug claims in RG	Rank	Prevalence of use in NHR (%)	Prevalence of use in the RG (%)
Paracetamol	N02BE01	260,211	1	1,202,864	2	54.4	34.6
Metamizole	N02BB02	161,887	2	506,310	13	32.0	14.0
Torasemide	C03CA04	143,192	3	511,161	12	38.3	11.7
Quetiapine	N05AH04	136,026	4	106,810	85	22.4	1.7
Pantoprazole	A02BC02	130,073	5	963,136	4	35.6	26.3
Macrogol	A06AD65	129,455	6	318,776	22	32.2	12.6
Cholecalciferol	A11CC05	128,905	7	640,780	7	32.0	17.8
Fentanyl	N02AB03	110,441	8	105,330	88	11.2	1.1
Artificial tear fluid	S01XA20	106,754	9	932,207	5	22.7	22.1
Diclofenac (topical)	M02AA15	94,657	10	552,445	10	30.0	16.7
Acetylsalicylic acid	B01AC06	93,777	11	1,220,562	1	32.1	29.4
Calcium + vitamin D	A12AX	84,489	12	614,066	8	25.7	17.6
Urea	D02AE01	74,255	13	232,686	34	25.3	7.5
Lorazepam	N05BA06	72,715	14	427,467	15	19.9	7.9
Zolpidem	N05CF02	72,538	15	588,007	9	13.0	8.4

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification system; NHR = nursing home residents; RG = reference group

Swiss Med Wkly 2019;149:w20126

7

Polypharmazie – therapeutische Klassen

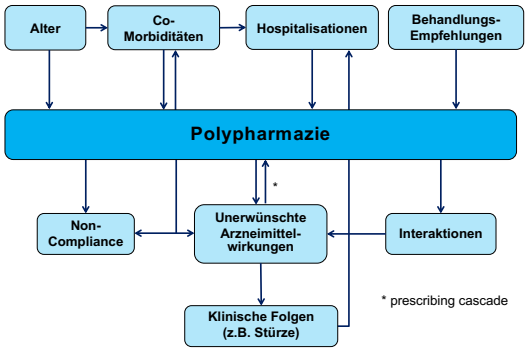


Zu Hause lebende Personen ≥75 jährig in Finnland

Drugs Aging 2009; 26:493-503

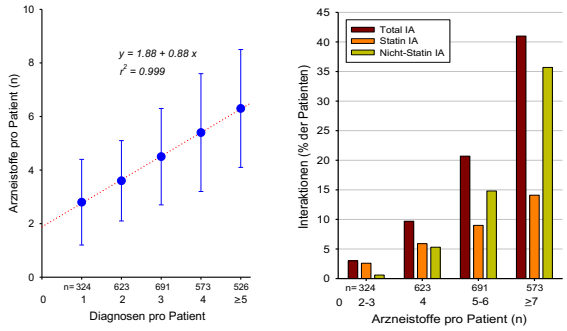
8

Polypharmazie – Risikofaktoren / Konsequenzen



9

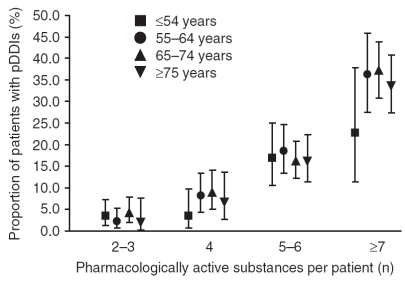
Polymorbidität und Polypharmazie



Drug Safety 2005;28:263-75

10

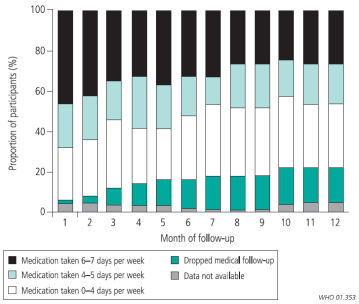
Polypharmazie und potentielle Arzneistoffinteraktionen



Drugs & Aging 2007;24:429-40

11

Adherence mit antihypertensiver Therapie



Bulletin of the World Health Organization 2002;80:33-39

University Hospital Basel

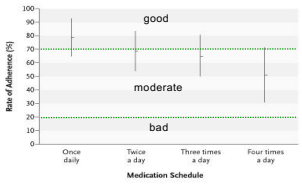
12

Risikofaktoren für Non-Adherence

Krankheit
- Chronisch
- Oligo- oder asymptomatisch

Beziehung Arzt - Patient
- Information über Krankheit und Therapie

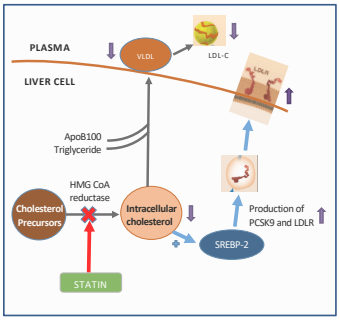
Therapie
- Komplizierte Schemata → Polypharmazie
- Änderung der Lebensgewohnheiten
- Unerwünschte Wirkungen



N Engl J Med 2005;355:487-97

13

Wirkmechanismus der Statine



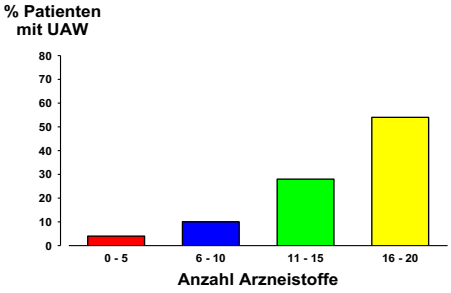
Statin	HWZ (h)
Atovastatin	15
Cerivastatin	19
Pravastatin	2
Simvastatin	3

- SREBP-2: sterol regulatory binding protein 2
- LDLR: LDL receptor

Drugs 2016;76:1175-1190

14

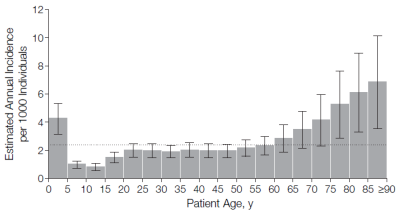
Polypharmazie – erhöhtes Risiko für UAW



Clin Pharmacol Ther 1977;22:322-8

15

Altersabhängigkeit von zur Hospitalisation führenden unerwünschten Wirkungen

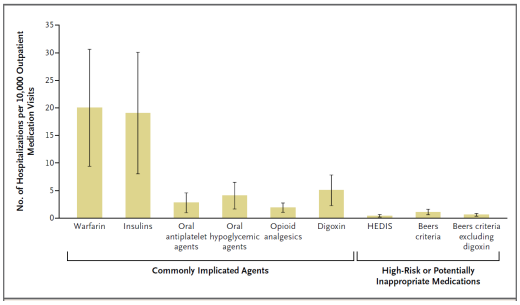


The estimated annual population rate of adverse drug events (dotted line) is 2.4 per 1000 (95% confidence interval, 1.7-3.0). Error bars represent 95% confidence intervals. Data are from the 2004-2005 National Electronic Injury Surveillance System–Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project.

JAMA 2006;296:1858-1866

16

Arzneistoffe welche zu unerwünschten Wirkungen mit Hospitalisation führten



N Engl J Med 2011;365:2002-12

17

Verschiedene Aspekte der Polypharmazie

«Technische» Sicherheit → muss bei der Verschreibung gecheckt werden
- Arzneistoffinteraktionen → Warnhinweise durch Programm im Hintergrund
- Dosisadaptation an Nieren- und Leberfunktion → Nierenfunktion liegt vor, Warnhinweise aber nicht umgesetzt
- Nichtbeachten von absoluten und relativen Kontraindikationen → bis jetzt keine Warnhinweise
- Verschreiben von kritischen Medikamenten bei geriatrischen Patienten

Medizinisches Management des Patienten → mit Patienten diskutieren
- Ziel: optimale Therapie für diesen Patienten → «personalized medicine»
- Wünsche des Patienten aufnehmen und Ziele der Therapie festlegen
- Optimale Therapie auswählen und umsetzen
- Je nach Patient und Zielen ist Polypharmazie nicht zu vermeiden; «underprescription» kann auch problematisch sein

18

Internistischer Patient mit Kardiopathie - Medikamente

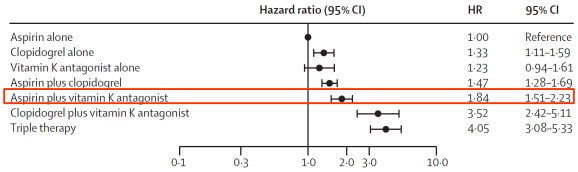
- Aspirin (100 mg q24h) – seit CVI
- Atorvastatin (40 mg q24h) – LDL-C 1.6 mM
- Carvedilol (6.25 mg q12h)
- Furosemid (40 mg q12h)
- Lisinopril (20 mg q24h)
- Insulin glargine (20 U/Tag) und Lispro (vor den Mahlzeiten je nach Blutzucker) – HbA1c 10%
- Omeprazol (20 mg q24h) – Patient kann nicht sagen, wann mit Therapie begonnen wurde
- Phenprocoumon (je nach INR)
- Trazodon (50 mg vor dem Schlafen)
- Ginkgo biloba Extrakt (240 mg täglich morgens) – OTC gegen Vergesslichkeit

University Hospital Basel

19

Orale Antikoagulantien & Aggregationshemmer

- Retrospektive Studie fussend auf landesweitem Register in Dänemark
- 40812 Patienten mit AMI zwischen 2000 und 2005
- Erfassung des Risikos für Hospitalisation wegen Blutung in Bezug auf antiaggregatorische Therapie
- Medianer follow-up 476 Tage
- Blutungsrisiko für Aspirin 2.6%, Clopidogrel 4.3%, Coumarine 3.7%



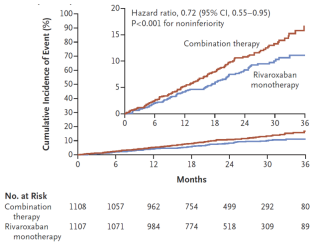
Lancet 2009;374:1967-74

University Hospital Basel

20

Aspirin und OAK bei Patienten mit KHK und VHFli

- 2236 japanische Patienten mit stabiler KHK (nicht interventionsbedürftig nach Koronarographie oder >1 Jahr nach ACB oder Dilatation/Stent) und permanentem Vorhofflimmern
- 1:1 randomisiert und offen therapiert mit Rivaroxaban 15 mg/d plus ASS oder ADP- Rezeptorblocker vs. Rivaroxaban allein
- Primärer Endpunkt Effekt: Kombination von Stroke, systemischen Embolien, Myokardinfarkt, instabile AP, Tod
- Primärer Endpunkt Sicherheit: «major bleeding»



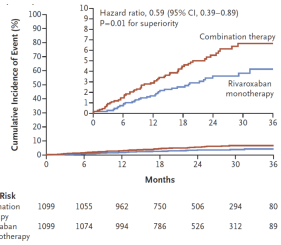
N Engl J Med 2019;381:1103-13

University Hospital Basel

21

Aspirin und OAK bei Patienten mit KHK und VHFli

- 2236 japanische Patienten mit stabiler KHK (nicht interventionsbedürftig nach Koronarographie oder >1 Jahr nach ACB oder Dilatation/Stent) und permanentem Vorhofflimmern
- 1:1 randomisiert und offen therapiert mit Rivaroxaban 15 mg/d plus ASS oder ADP- Rezeptorblocker vs. Rivaroxaban allein
- Primärer Endpunkt Effekt: Kombination von Stroke, systemischen Embolien, Myokardinfarkt, instabile AP, Tod
- Primärer Endpunkt Sicherheit: «major bleeding»



N Engl J Med 2019;381:1103-13

University Hospital Basel

22

Beers Kriterien, Beers Liste

- Regelmässig aufdatierte Liste von Arzneistoffen, welche bei geriatrischen Patienten Probleme machen können (inappropriate drugs)
- Erste Ausgabe 1991
- Neuste Ausgabe 2015
  - Konsensus-Panel von USA Geriatern
  - Arzneistoffe nicht kontraindiziert
  - Generell kritische Arzneistoffe und kritische Arzneistoffe je nach Indikation
  - Kritische Arzneistoffkombinationen

Arch Intern Med 1991;151:1825-32

J Am Geriatr Soc 2015;63:2227-2246

23

Generell kritische Arzneistoffe

- Indomethacin
- Spasmolytika
- Amitriptylin
- Doxepin
- Kurzwirksame Benzodiazepine (HWZ <6h) hochdosiert
- Langwirksame Benzodiazepine (HWZ >12h)
- Chlorpropamid
- Antihistaminika 1. Generation
- Ergotaminderivate
- Barbiturate
- Amphetamin und Derivate
- Langzeitgebrauch von NSAIDs mit langer HWZ (Naproxen, Piroxicam u.a.)
- Fluoxetin
- Langzeitgebrauch stimulierender Laxantien
- Amiodaron
- Methyltestosteron
- Nicht retardiertes Nifedipin
- Clonidin
- Östrogene

Arch Intern Med 2003;163:2716-24

24

Bedingt kritische Arzneistoffe

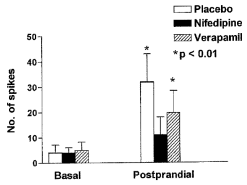
• Herzinsuffizienz	Disopyramid
• Hypertonie	Amphetamine
• Ulcusanamnese	NSAIDs
• Epilepsie	Typische Neuroleptika, zyklische Antidepressiva
• Orale Antikoagulation	Aspirin, Clopidogrel, NSAIDs, Heparin
• Kognitive Störungen	Anticholinergika, Amphetamine
• Obstruktion Urethra	Anticholinergika
• Stress Inkontinenz	α-Blocker, Benzodiazepine HWZ >12h
• Parkinson	Metoclopramid, typische Neuroleptika
• Anorexie	Amphetamine, SSRI
• Depression	Benzodiazepine, Sympatholytika
• Synkope, Stürze	Benzodiazepine, typische Neuroleptika, zyklische AD
• SIADH	SSRI, Carbamzepin, Oxcarbazin
• Obstipation	Calciumantagonisten, Anticholinergika

Arch Intern Med 2003;163:2716-24

25

Effekt von Calciumantagonisten auf prandiale Colonstimulation

- Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie in 9 Probanden
- Mittels intraluminaler Elektroden im Sigma elektrische Aktivität des Colons in Ruhe und nach standardisierter Mahlzeit registriert
- 2 h vorher Placebo, 20 mg Nifedipin oder 120 mg Verapamil eingenommen



Dis Colon Rectum 1998;41:377-380

26

Risikofaktoren für "inappropriate medication use"

Table 5. Multivariate Analysis of Variables Independently Associated With Inappropriate Medication Use*

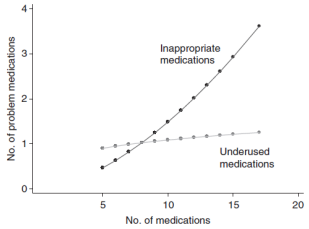
Factor Associated With Inappropriate Medication Use	OR (95% CI)	*P* Value	RR (95% CI)
Poor economic situation†	2.48 (1.82-3.39)	<.001	1.96 (1.58-2.36)
Polypharmacy (≥6 drugs)‡	2.19 (1.78-2.70)	<.001	1.91 (1.62-2.22)
Anxiolytic drug use§	2.19 (1.70-2.82)	<.001	1.82 (1.51-2.15)
Depression (DRS score ≥3)§	1.37 (1.07-1.75)	.01	1.29 (1.06-1.55)
Age (≥85 y)	0.73 (0.59-0.90)	.004	0.78 (0.65-0.92)
Live alone‖	0.71 (0.58-0.86)	<.001	0.76 (0.64-0.89)

JAMA 2005;293:1348-58

27

Polypharmazie und Verschreibung von Medikamenten

- Evaluation von 169 geriatrischen Patienten in den USA
- „Inappropriate drugs" gemäss den Beers Criteria
- „Underuse": bestimmt durch „Assessment of Underutilization of Medications Instrument"



J Am Ger Soc 2006;54:1516-1523

28

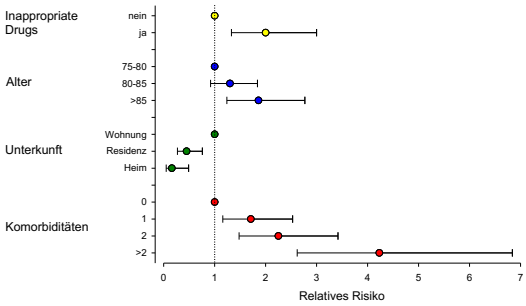
Kritische Arzneistoffe als Risikofaktor für Hospitalisation

- 785 Personen mit Alter >75 Jahre
- Alle eingenommenen Arzneistoffe, Morbidität und Mortalität registriert
- Beobachtung zwischen 1995 und 1998
- IDU (inappropriate drug use) definiert als 1 oder mehrere ID bei Baseline
- Analysen der Daten mit logistischer Regression

Drugs Aging 2005;22:69-82

29

Risikofaktoren für Hospitalisation



Drugs Aging 2005;22:69-82

30

Underuse von Medikamenten

- Kohorte von 9942 Patienten mit Herzinsuffizienz in Kanada
- Davon 1418 Patienten mit LEF <40%
- Diese Patienten eingeteilt in tiefes, mittleres und hohes Mortalitätsrisiko
- Evaluation der Therapie nach Risiko

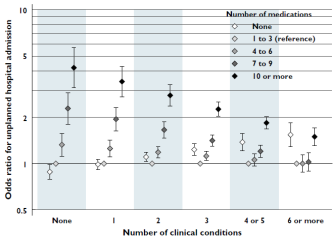
	No. (%) of Patients					
	At Hospital Discharge (Patients of All Ages)			90 Days Postdischarge (Patients Aged ≥65 y)		
	Low Risk	Average Risk	High Risk	Low Risk	Average Risk	High Risk
Drug prescription						
No. of patients	850	778	326	503	746	331
ACE inhibitor	686 (81)	571 (73)	208 (64)	418 (83)	566 (76)	210 (63)
ACE inhibitor or ARB	733 (86)	620 (80)	225 (69)	452 (90)	611 (82)	226 (68)
β-Blocker	338 (40)	250 (32)	75 (23)	212 (42)	273 (37)	91 (27)
No ACE inhibitor, ARB, or β-blocker	81 (10)	116 (15)	81 (25)	35 (7)	101 (14)	87 (26)
Observed 1-y mortality rate, %	14.1	28.1	49.1	14.1	28.3	51.4

J AMA 2005;294:1240-1247

31

Risiko für notfallmässige Hospitalisation

- Studie bei 180'815 Patienten in Schottland
- Risiko für notfallmässige Hospitalisation in Bezug auf Anzahl Medikamente und Anzahl Diagnosen
- Risiko nimmt generell zu mit Anzahl Medikamenten, aber ab, wenn die Medikamente für eine bestimmte Indikation gebraucht werden

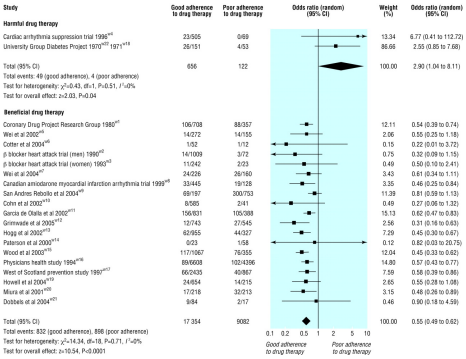


Br J Clin Pharmacol 2014:77:1073-1082

32

Adherence und Herzinsuffizienz

- Metaanalyse von 21 Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- Gute Adherence ist mit tiefer Mortalität assoziiert
- Gute Adherence zu schädlichen Therapien erhöht Mortalität



BMJ 2006;333:15-20

33

Aktuelle Situation

- Der Patient berichtet über zunehmende Müdigkeit während der letzten 14 Tage
- Er bewegt sich frei ohne Hilfe und ist bis jetzt nie gestürzt
- Er lebt zu Hause und kümmert sich um seine Frau, welche multiple gesundheitliche Probleme hat
- Er kann für sich selbst sorgen, braucht aber Hilfe im Haushalt und beim Einkaufen
- Probleme mit den Medikamenten löst er selbst

34

Was will der Patient

- Möglichst lange zu Hause leben ohne den Kindern zur Last zu fallen → Lebensqualität ist wichtiger als möglichst langes Leben
- Würde auch fremde Hilfe in Anspruch nehmen
- In der Nacht nicht mehr aufstehen müssen wegen Harndrangs
- Weniger Tabletten schlucken
- Keine Blutzuckermessungen mehr

35

Prognose bezüglich Mortalität und Abhängigkeit

1 **Very fit** - robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age

2 **Well** - without active disease, but less fit than people in category 1

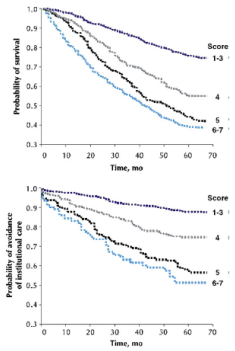
3 **Well, with treated comorbid disease** - disease symptoms are well controlled compared with those in category 4

4 **Apparently vulnerable** - although not frankly dependent, these people commonly complain of being "slowed up" or have disease symptoms

5 **Mildly frail** - with limited dependence on others for instrumental activities of daily living

6 **Moderately frail** - help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living

7 **Severely frail** - completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill

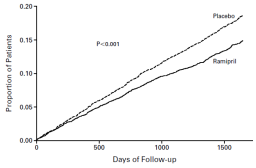


Can J Cardiol 2016;32:1097-1107

36

Lisinopril (ACE-Hemmer)

- Beim Patienten gebraucht zur Therapie der arteriellen Hypertonie und post-Myokardinfarkt
- Keine guten Daten für Lisinopril in dieser Situation → ACE-Hemmer bei diesen Indikationen als gleichwertig angeschaut
- Für Ramipril war die absolute Risikoreduktion für MACE in einer ähnlichen Population ca. 4% in 4 Jahren (N Engl J Med 2000;342:145-153)

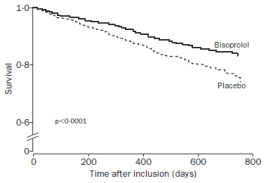


37

Betablocker

Betablocker

- 2 Indikationen: Herzinsuffizienz und Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern
- Absolute Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz ca. 4% pro Jahr (Lancet 1999;53:9-13))
- Frequenzkontrolle bezüglich Mortalität der Rhythmuskontrolle gleichwertig (N Engl J Med 2008;358:2667-2677)



Antikoagulation

- CHA_2DS_2-VASc Score 8 (11% Jahresrisiko für Stroke)
- HAS-BLED 3 (4% Jahresrisiko für major bleeding)

38

Antikoagulation

- CHA_2DS_2-VASc Score 8 (11% Jahresrisiko für Stroke)
- HAS-BLED 3 (4% Jahresrisiko für major bleeding)
- Indikation gegeben
- Möglichkeiten:
  - Phenprocoumon: auch möglichbei schwerer Niereninsuffizienz, Patient wird überwacht
  - Edoxaban 30 mg/die: weniger Interaktionen, aber kritisch schlechterer Nierenfunktion

39

Patient mit Herzinsuffizienz – neue Medikation

- Aspirin (100 mg/Tag) → **stopp**
- Atorvastatin (40 mg/Tag) → allenfalls Reduktion oder stopp bei Myopathie, LDL-C Ziel <1.8 mM, am Morgen einnehmen
- Carvedilol (6.25 mg q12h) → ersetzen durch Bisoprolol 2.5 mg q24h für Frequenzkontrolle
- Torasemid (10/10/- mg) → auf 20 mg 1/-/- wechseln, Kontrolle Körpergewicht
- Lisinopril (20 mg/Tag) → fortführen, Nierenfunktion und Kalium kontrollieren, kein Spironolacton
- Insulin Glargin (20 U/Tag) und Lispro (3-mal/Tag zu den Mahlzeiten nach BZ) → Versuch mit Glargin und DPP4-Inhibitor, Ziel HbA1c 8-9%
- Omeprazol (20 mg/Tag) → keine Indikation, also stoppen
- Phenprocoumon (gemäss INR) → fortfahren oder auf Edoxaban 30 mg/Tag wechseln
- Trazodone (50 mg abends) → fortfahren auf Wunsch des Patienten
- Ginkgo biloba Extrakt (240 mg morgens) → stoppen; keine gute Evidenz für Effekt, Blutungsgefahr

40

Polypharmazie – immer schlecht?

- Unreflektierte Polypharmazie ist problematisch → mehr unerwünschte Wirkungen, mehr Besuche auf dem Notfall
- Polypharmazie kann aber auch nützlich sein, wenn auf die Wünsche des Patienten eingegangen wird und unerwünschte Wirkungen möglichst vermieden werden (Interaktionen, Kontraindikationen, Dosisangleichung)
- Nur gut dokumentierte Therapien auswählen und Adherence-gerecht verschreiben

41