



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Polypharmazie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Polypharmazie

- Unterschiedliche Definitionen
 - 5 oder mehr Arzneimittel
 - 10 oder mehr (verschreibungspflichtige) Arzneimittel
- „Polypharmazie“ ist nicht gleich „Übermedikation“
 - Unnötig → Übermedikation
 - Inadäquat → Übermedikation
- Polypharmazie ist nicht immer negativ!
- Polypharmazie ist komplex, da Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall abhängig von
 - Erkrankungen bzw. deren Risiken
 - Spezifischer Arzneimittelkombination

Polypharmazie

- Gründe
 - Multimorbidität
 - Mehrere behandelnde Ärzte
 - Selbstmedikation
 - Verschreibungskaskaden
- Probleme
 - Nebenwirkungen mehrerer Arzneimittel
 - Wechselwirkungen → verstärkte Nebenwirkungen
 - Adhärenz↓ → fehlender Nutzen
- Auswirkungen?
 - Viele Studien in Älteren, meist retrospektiv
 - Stürze
 - Hospitalisierung
 - Mortalität

Dialysepatient, 55 Jahre

Arzneimittel	Dosis	Schema
Acetylsalicylsäure	100 mg	1-0-0-0
Simvastatin	40 mg	0-0-1-0
Ramipril	5 mg	1-0-1-0
Bisoprolol hemifumarat	5 mg	1-0-0-0
Doxazosin mesilat	9,7 mg	0-0-1-0
Clonidin hydrochlorid	0,25 mg	0-0-0-1
Lercanidipin hydrochlorid	10 mg	0-0-1-0
Spironolacton	25 mg	Pause
Torasemid	200 mg	0.5-0.5-0-0
Febuxostat	80 mg	1-0-0-0
Valproat natrium	500 mg	2-0-2-0
Valproat natrium	300 mg	1-0-1-0
Levothyroxin natrium	0,175 mg	1-0-0-0
Calcitriol	0,5 µg	0-0-1-0
Sevelamer carbonat	800 mg	1-1-1-0
Calcium-Brause	2945,15 mg	1-1-1-0
300 E. Insulin aspart	300 E.	nach Plan
CPS-Pulver	14,9 g	bei Bedarf

Polypharmazie in der Nephrologie

- Kein neues Problem

Polypharmacy in the dialysis center

R.J. Anderson

Division of Renal Diseases
Department of Medicine
University of Colorado Health Sciences Center
Denver, Colorado 80262, U.S.A.

The past decade has witnessed an ever increasing number of patients maintained by long-term dialysis.

Mittlere Anzahl 7,7 (5,3 – 11,6)

scribed per patient of individual centers ranged from 5.3 to 11.6. Approximately one fourth of all patients were receiving more than ten drugs. Factors associated significantly with an increased number of medications were advancing age, increasing duration of dialysis, incenter site of dialysis and the presence of underlying hypertensive and diabetic nephropathy. Patient sex, previous transplantation, center size, center profit motive and center affiliation with a training program were not associated with the number of medications prescribed.

As might be anticipated, several potential problems were noted. Some 15 percent of patients were on a regimen containing one or more potentially important drug interactions. In 21 percent either a drug duplication or a

- Anzahl Arzneimittel

- CKD 8 ± 4
- Dialysepatient 12

Was nun? Bzw. was tun?

- Nicht mehr als 5 Arzneimittel verordnen
- Potentiell inadäquate Arzneimittel (in Älteren) möglichst nicht verwenden
 - Beers-Liste
 - PRISCUS-Liste
 - FORTA-Liste
 - START/STOPP-Kriterien
- Mögliche Wechselwirkungen berücksichtigen
- Bewusstes Verordnen
- Bewusstes Absetzen

„Deprescribing“

- Prozess des Absetzens oder der Reduktion einer inadäquaten Medikation.
 - Absetzen
 - Dosis-Reduktion
 - Wechsel zu einer sichereren Medikation (unter Erhaltung der Wirkung)
- Inadäquate Medikation
 - Potentielle Risiken überwiegen den potentiellen Nutzen (im Einzelfall)
 - Besonders hohes Risiko
 - Ineffektiv
 - Keine Indikation (mehr)

Barrieren für „Deprescribing“ (Arzt und Patient)

- Angemessenheit
 - Glauben an Nutzen
 - Hoffnung auf Nutzen
 - Psychologischer Nutzen („Gefühl etwas zu tun“)
- Angst
 - Unsicherheit über Risiken (Verschlechterung / Entzugerscheinungen)
- Prozess
 - Fehlende Zeit
 - Zu wenig Informationen
- Einflussfaktoren
 - Schlechte Erfahrung bei früheren Absetzversuchen
 - Einfluss von Hausarzt, Familie, Freunden des Patienten
- Andere
 - Beschäftigung mit dem Thema erforderlich (Abwehr, Zeitaufwand)
 - Verordnung durch anderen Arzt (Zuständigkeit, fehlende Informationen)

Allgemeines Vorgehen

- Komplette Arzneimittelliste erheben
- Analyse
- Bewusstsein schaffen, dass Änderungen möglich sind
- Besprechung der Möglichkeiten mit Nutzen und Risiken
- Präferenz des Patienten bei verschiedenen Möglichkeiten herausfinden
- Entscheidung

„Deprescribing“-Prozess

- Gemeinsame Entscheidung (Arzt / Patient)
- Mehr als 1 Arzneimittel?
 - Priorisieren (potentielles Risiko, Präferenz des Patienten)
- Plan erstellen
 - Ausschleichen oder Absetzen?
 - Aktuelle Dosierung
 - Rebound zu erwarten?
 - Verfügbarkeit von Dosisstärken
 - Unsicherheit über Wirksamkeit / Sicherheit
 - Zeitplan
 - Überwachungs-Parameter
 - Information des Patienten
 - ggf. Warnsymptome
 - ggf. Vorgehen bei Symptomen
 - ggf. nicht pharmakologische Maßnahmen
 - Information aller Beteiligten
- Durchführung
- Dokumentation (inkl. Gründe wenn nicht erfolgreich)

McIntyre-Studie 2017

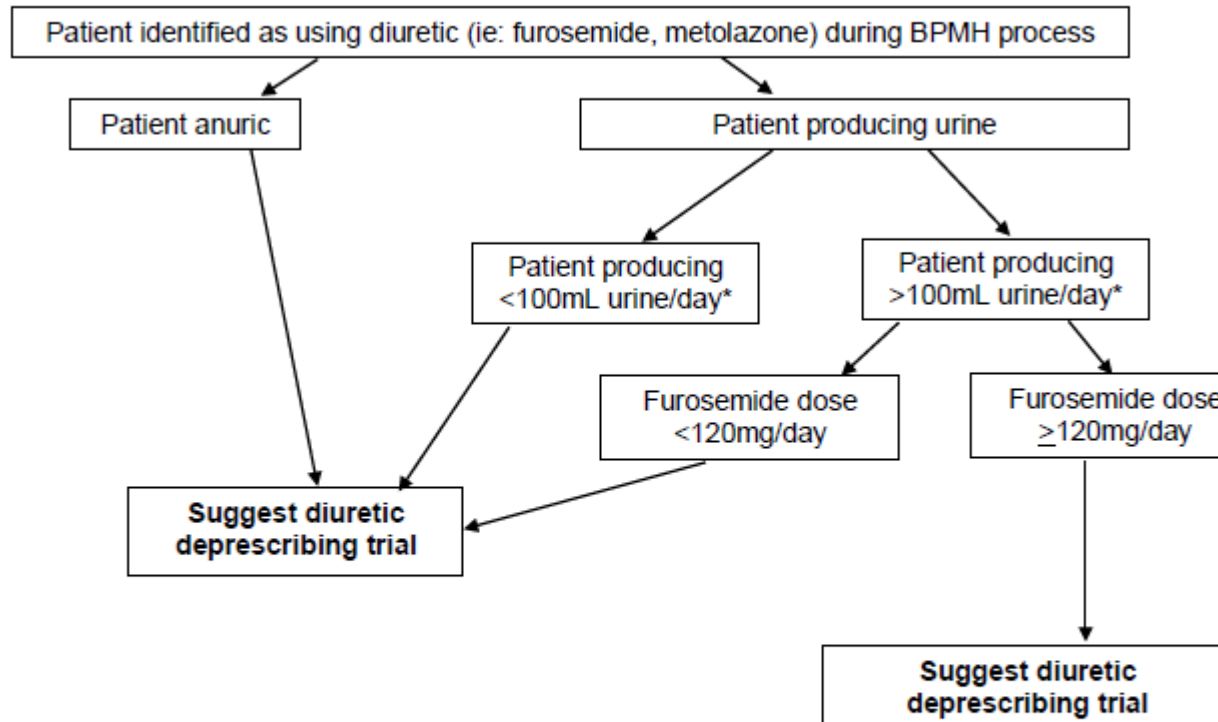
- Setting: Dialysepatienten
- Interdisziplinäre Gruppe
 - 12 Nephrologen
 - 2 klinische Pharmazeuten
 - 1 Krankenschwester
- Mehrstufiges Vorgehen
 - Konsensus über Faktoren, Grenzen, Vorgehen
 - Auswahl der Arzneimittel
 - Entwicklung von Algorithmen
 - Durchführung

McIntyre-Studie 2017

- Ausgewählte Arzneimittel
 - Chinin Risiken
 - Diuretika Fehlende Wirkung
 - Alpha-1 Blocker Risiken
 - Statine Fehlende Wirkung
 - Protonen-Pumpen-Blocker (PPI) Risiken
- Nicht berücksichtigt (unklare Datenlage)
 - Vitamin K-Antagonisten
 - Aspirin zur Primärprävention
 - Digoxin

McIntyre-Studie 2017

Deprescribing Algorithm for Diuretic Use in Hemodialysis Patients



*When asking patient, ask if their urine production is best described as a "drip" (defined as < 100mLs) or a "flow" (defined as > 100mLs) for the purposes of this algorithm

Diuretic deprescribing trial:

1. Record the inter-dialytic weight gain over 2 weeks after identification during BPMH process.
2. Record last K⁺ level and any additional K⁺ levels obtained during 2 weeks after

Chinin (Limptar[®] N)

- Hintergrund
 - Nutzen Vorbeugung und Behandlung von Wadenkrämpfen
 - Risiken Herzrhythmusstörungen (QTc-Verlängerung, Torsade de pointes), Übelkeit, Tinnitus, Hörstörung, Sehstörung, Thrombozytopenie, ...
- Fall identifizieren
 - Alle
- Ablauf
 - Besprechung mit Patient
 - Beobachtungsphase: 2 Wochen
 - Maximierung nicht pharmakologischer Maßnahmen
 - Monitoring + Dokumentation: Anzahl der Krämpfe
 - Reduzieren oder Absetzen: individuelle Entscheidung
 - Monitoring + Dokumentation: Anzahl der Krämpfe (2 Wochen)
 - Vergleich, Entscheidung
 - Ergebnis dokumentieren

Diuretika

- Hintergrund
 - Nutzen Gewichtszunahme zwischen den Dialysen↓, Kalium ↓, Blutdruck↓
 - *Kein* Nutzen Längerer Erhalt der Restdiurese
 - Risiken Hörstörungen, ...
- Fall identifizieren
 - Restausscheidung < 100 ml/d, Furosemid-Dosis < 120 mg/d
 - Alle
- Ablauf
 - Besprechung mit Patient
 - Beobachtungsphase: 2 Wochen
 - Monitoring + Dokumentation: Gewichtszunahme zwischen den Dialysen, Kalium
 - Absetzen
 - Monitoring + Dokumentation
 - Wirksamkeit: Gewichtszunahme zwischen den Dialysen (2 Wochen)
 - Sicherheit: Kalium (2 Wochen), Blutdruck (4 Wochen)
 - Vergleich, Entscheidung
 - Ergebnis dokumentieren

Wie messen?

Blutdruckmessung bei Dialysepatienten

- Vor Dialyse 165 / 90 mmHg
- 0,5 h 140 / 85 mmHg
- 1,0 h 110 / 65 mmHg
- 1,5 h 110 / 70 mmHg
- 2,0 h 105 / 65 mmHg
- 2,5 h 110 / 70 mmHg
- 3,0 h 80 / 55 mmHg
- 3,5 h 95 / 65 mmHg
- Nach Dialyse 105 / 60 mmHg

140 / 85
110 / 70
110 / 70
110 / 65
105 / 65
95 / 65
80 / 55

- Korrelation zwischen „medianem *intradialytischem* Blutdruck“ und *interdialytischen* Werten

Alpha-1 Blocker (z.B. Doxazosin)

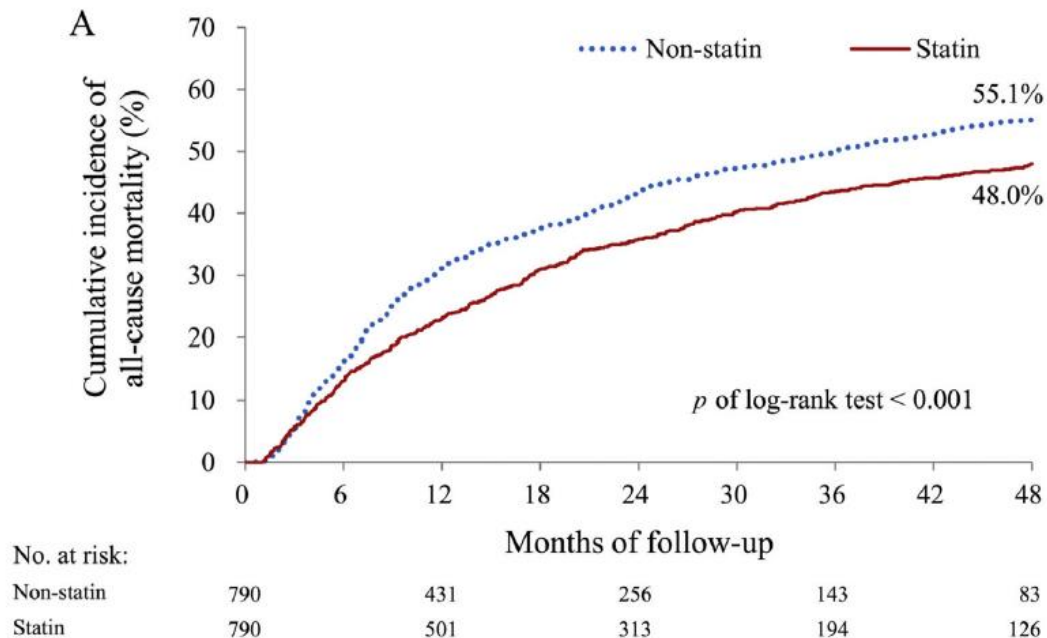
- Hintergrund
 - Nutzen Symptomatik↓ bei benigner Prostata-Hyperplasie (BPH), Hypertonie
 - *Kein* Nutzen Progression einer BPH
 - Risiken Cardiovask. Risiko↑ (ALLHAT-Studie), orthostatische Dysregulation
- Fall identifizieren
 - BPH bekannt + Anurie
 - BPH nicht bekannt
- Ablauf
 - Besprechung mit Patient
 - Beobachtungsphase: **4 Wochen**
 - Monitoring + Dokumentation: Blutdruck
 - **Zielblutdruck erreicht** → Alpha-1 Blocker über 1-2 Wochen ausschleichen
 - **Zielblutdruck nicht erreicht** → Optimierung anderer Antihypertensiva, Adhärenz, Trockengewicht
 - Monitoring + Dokumentation: Blutdruck (4 Wochen)
 - Vergleich, Entscheidung
 - Ergebnis dokumentieren

Statine

- Hintergrund
 - Nutzen unklar (bei Dialysepatienten)
 - *Kein* Nutzen ... bei Neubeginn mit einem Statin (4D-Studie, Aurora-Studie)
 - Risiken Myopathie
- Fall identifizieren
 - Primär-Prävention und > 80 Jahre
- Ablauf
 - Erwägen weiterer Faktoren
 - Anzahl Arzneimittel / verbesserte Adhärenz zu erwarten?
 - Individuelle Therapieziele
 - Spezifische Risiken
 - Besprechung mit Patient
 - Entscheidung
 - Dokumentieren

Statine bei Dialysepatienten

- Primärprävention: kein Nutzen
- Sekundärprävention: unklar
- Retrospektive Studie in Dialysepatienten nach Herzinfarkt (Krankenkassendaten; Taiwan)



Protonenpumpen Blocker (PPI)

- Hintergrund
 - Nutzen Behandlung Reflux, GI-Ulcera, Prävention von Reflux-Symptomen
 - *Kein* Nutzen Völlegefühl, Übelkeit
 - Risiken Allgemein: Pneumonie, *C. difficile*, Frakturen, Absorptionsstörung (VitB12, Mg)
 CKD: Gefäßverkalkung, Wechselwirkung mit Calcium Carbonat
- Fall identifizieren
 - PPI > 8 Wochen + Reflux, Dyspepsie oder unklare Indikation
 - NICHT
 - Barrett-Ösophagus
 - Erosive Ösophagitis
 - Peptische Strikturen
 - Idiopathische Ulzera
 - Komplizierte Ulzera (nicht *h.pylori* assoziiert)
 - Zollinger-Ellison-Syndrom
 - MALT-Lymphom
 - Magenschutz (NSAID, Glucocorticoid)-> Indikation NSAID, GC hinterfragen

Protonenpumpen Blocker (PPI)

- Ablauf
 - Besprechung mit Patient
 - Beobachtungsphase: 2 Wochen
 - Maximierung nicht pharmakologischer Maßnahmen
 - Monitoring + Dokumentation: Symptome
 - Reduzieren oder Absetzen
 - Auf Standarddosis (1 Woche)
 - Auf ½ Standarddosis (2 Wochen)
 - Außerdem: Beratung zu Antazida
 - Beobachtungsphase
 - Monitoring + Dokumentation: Symptome (2 Wochen)
 - Vergleich, Entscheidung
 - Reduzieren / Absetzen
 - Wiederansetzen / ggf. H₂-Blocker erwägen (z.B. Ranitidin)
 - Ergebnis dokumentieren

McIntyre-Studie 2017: Ergebnisse

Table 3. Number of Patients Taking a Target Medication Throughout the Deprescribing Study

Target Medication	Total in Unit, Prior to Study (n = 171)	Flagged by Algorithm (n = 71)	Enrolled in the Study (n = 35)	Successfully Deprescribed (n = 27)	Successfully Deprescribed 6 mo After Study (n = 19)
Quinine	5	5	2	2	0
Diuretics	31	31	10	9	8
α_1 -Blockers	14	3	3	3	3
Statins	95	1	1	1	1
PPI	86	40	24	16	12
Total	231	80	40	31	24

Note: Patients may be taking more than one target medication (eg, diuretic with a PPI). One patient who had discontinued 2 medications (quinine and PPI) died 5 months after the study and could not be included in the 6-month follow-up.

Abbreviation: PPI, proton pump inhibitor.

- Begrenzter Effekt, aber erfolgreiches „Desprescribing“ in einigen Fällen
- Keine Risiken / unerwarteten Ereignisse während der Studie

Zusammenfassung

- Polypharmazie
 - ist häufig
 - ist mit Risiken assoziiert
 - ist nicht gleich „Übermedikation“
- Erfolgreiches Absetzen („Deprescribing“) erfordert
 - Genaue Kenntnis von Nutzen und Risiken
 - Identifikation einer inadäquaten Medikation
 - Planung in Absprache mit dem Patienten
- Es macht Aufwand!
- Wenn Sie es nicht tun, tut es niemand!
- Algorithmen von McIntyre zeigen ein praktikables Vorgehen auf
- Absetzen war ohne relevante Risiken möglich
- Weitere Studien sind notwendig