

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der
Bundesärztekammer



AkdÄ-Fortbildungstag 2024 in Berlin

„Rationale Pharmakotherapie –
Unabhängige Arzneimittelinformationen“

Wenn weniger mehr ist:

„Deprescribing“

oder

die Kunst abzusetzen

Bernd Mühlbauer

Institut für Pharmakologie
www.pharmakologie-bremen.de

GESUNDHEIT NORD
KLINIKVERBUND BREMEN



Bernd Mühlbauer- Interessenkonflikte

Unterstützung von Projekten zur Steigerung der Versorgungsqualität (Institut)

- **Kassenärztliche Vereinigung Bremen**
- **Kassenärztliche Vereinigung / AOK / ikk Sachsen-Anhalt**

Forschungsfinanzierung klinischer Studien (Institut)

- **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)**
- **Europäische Union (Programm Horizon 2020)**

Tätigkeit in wissenschaftlichen Beiräten (Reisekostenerstattung)

- **Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (ZI)**
- **B. Braun Stiftung**
- **Bundesministerium für Arbeit und Soziales**

Herausgeberschaft: Arzneiverordnungsreport (Springer-Nature, jährlich)

Mitgliedschaften: AkdÄ, Fachgesellschaften DGPT, ASN, GTFCh

Evidenzbasierte Medizin – was ist das?



D. Sackett, 1935-2015

Treffen diagnostischer und therapeutischer ärztlicher Entscheidungen auf Basis

Bestmöglicher / bestverfügbarer Information aus der systematischen Forschung (externe Evidenz)

plus

Individueller Patientensituation und persönlicher klinischer Erfahrung (interne Evidenz)

..... auf keinen Fall aber Kochbuchmedizin !

Evidence-based medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients, not "cook-book" medicine (D. Sackett, 1996)

Was ist und wie kommt es zu Multimedikation?

KEIN allgemeiner Standard vorhanden zur Quantifizierung von Multimedikation

**von mehr als 1 regelmäßig eingenommenen Medikament
bis bestimmte Anzahl gleichzeitig verordneter Arzneimittel (typisch ≥ 5)**

In der Regel Resultat von Multimorbidität und konsequenter Befolgung von Leitlinien

Wie häufig ist Multimedikation?

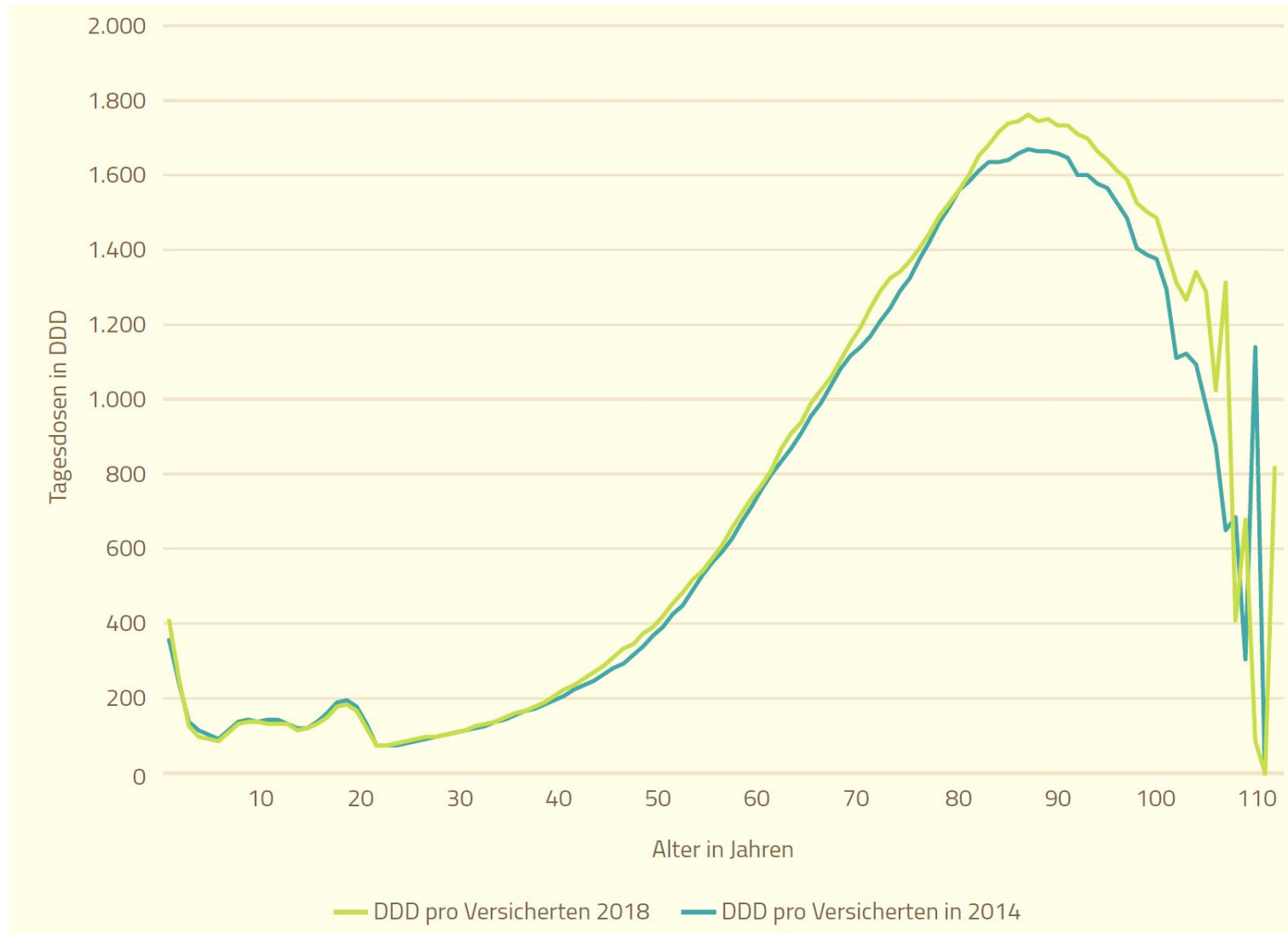
Typisch für höheres Alter, zunehmend jedoch auch bei Jüngeren zu beobachten

Jeder gesetzlich Versicherte > 65 Jahre (ca. 27 % der Bevölkerung) im Mittel 3,6 DDD in Dauerverschreibung, diese Gruppe erhielt zwei Drittel aller AM (2010)

58% der über 75 jährigen internistischen Aufnahmepatienten hatten ≥ 6 AM-Verordnungen

Hochaltrige Patienten erhalten mehr Arzneimittel....

Anzahl DDD p.a. nach Lebensalter für BARMER-Versicherte (ALLE!) in 2018 und 2014



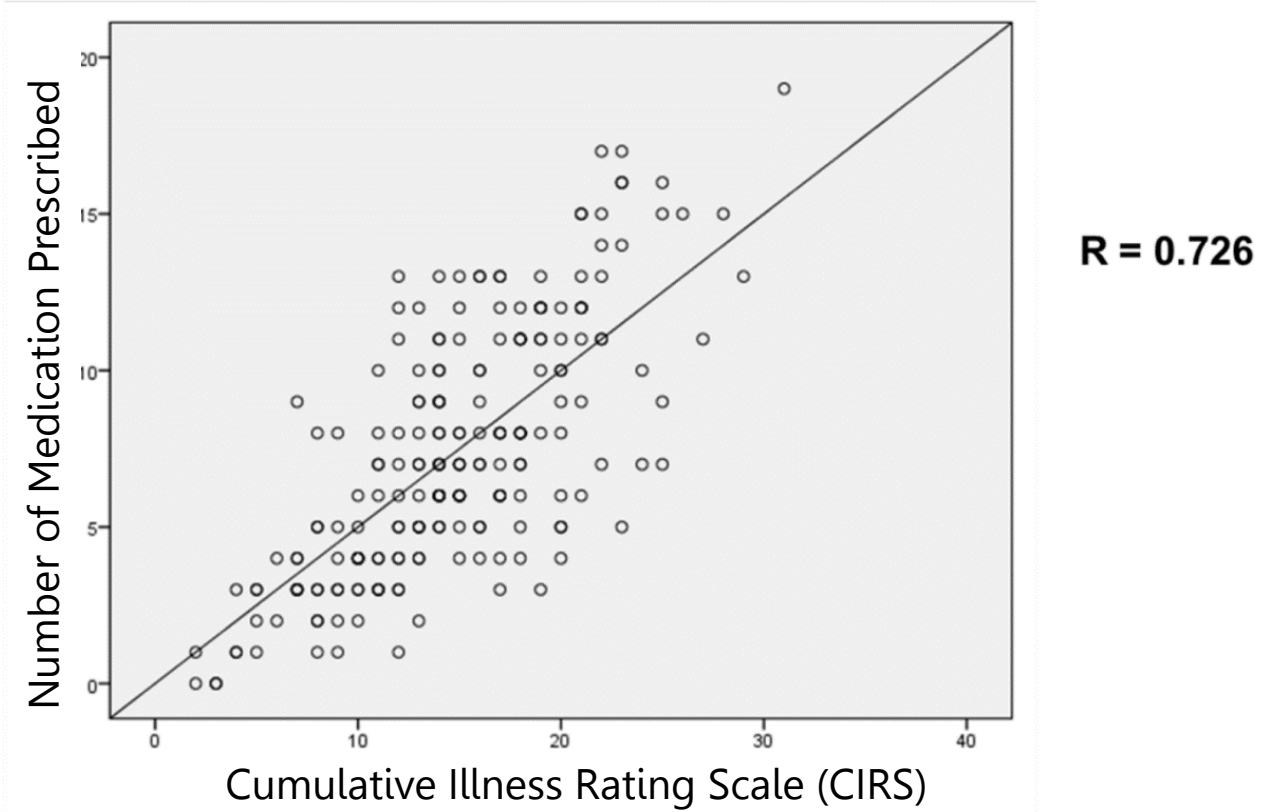
5 - 8 Arzneimittel

3 - 4 Arzneimittel

1 - 2 Arzneimittel

Multimedikation muss im Kontext der Erkrankungen bewertet werden

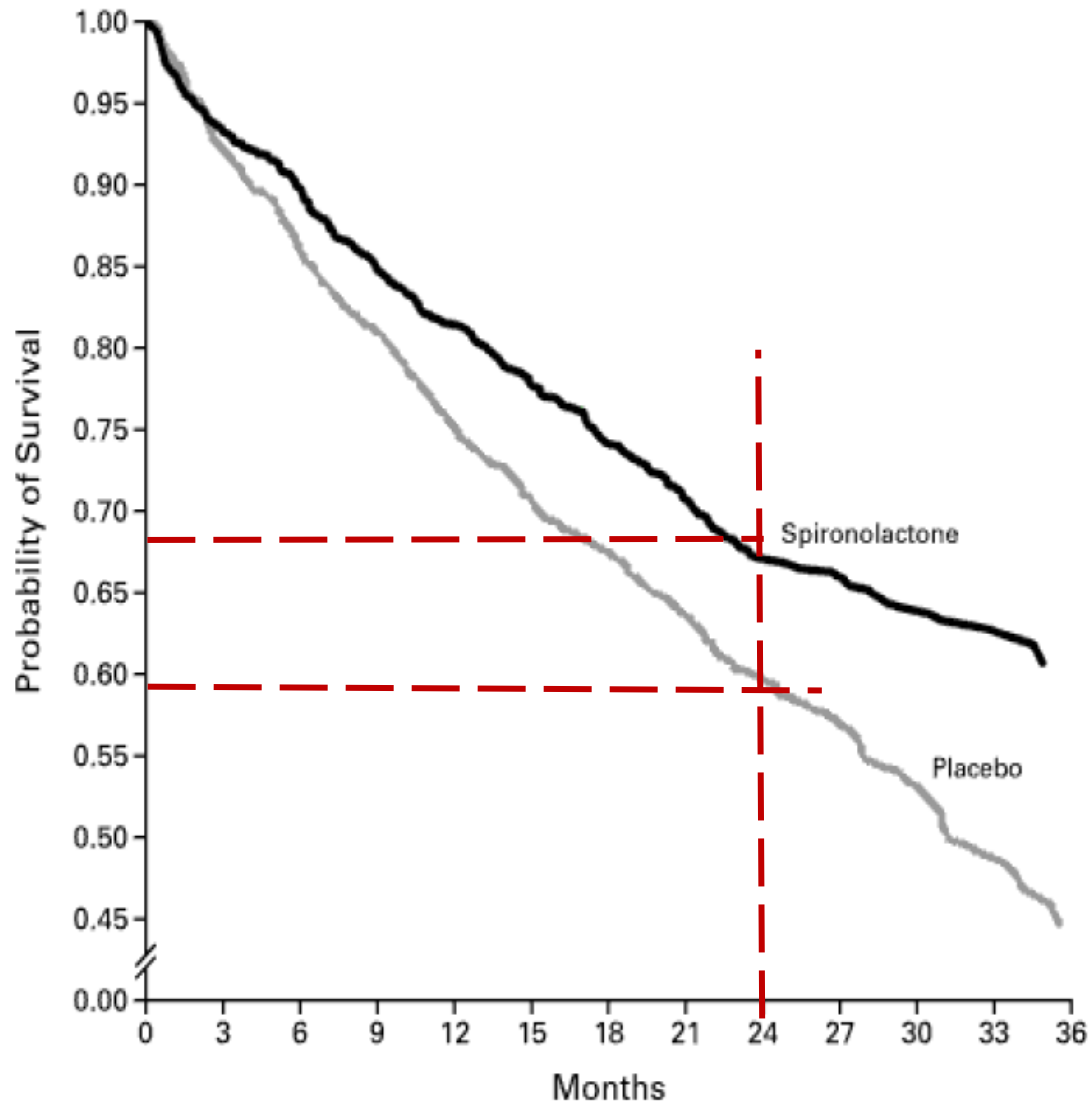
Multimorbidity and Polypharmacy are *not* independent variables



Gilmartin & O'Mahony, 2012

Relativierung von externer Evidenz,

bzw. Abgleich mit interner Evidenz ..



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



DGK.

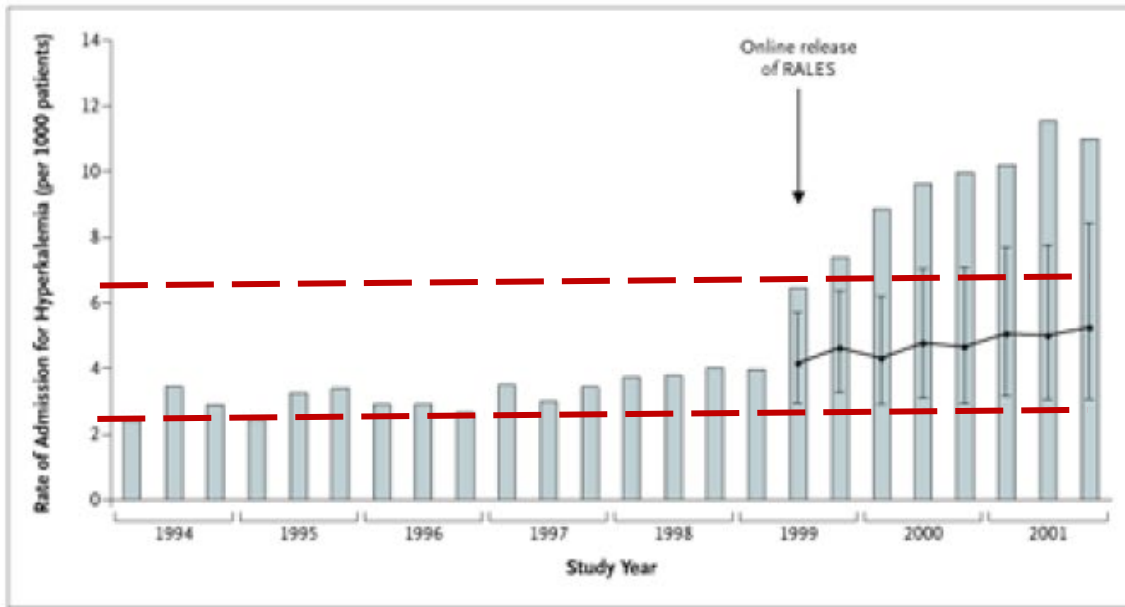
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

ESC Pocket Guidelines

European Society of Cardiology (ESC)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

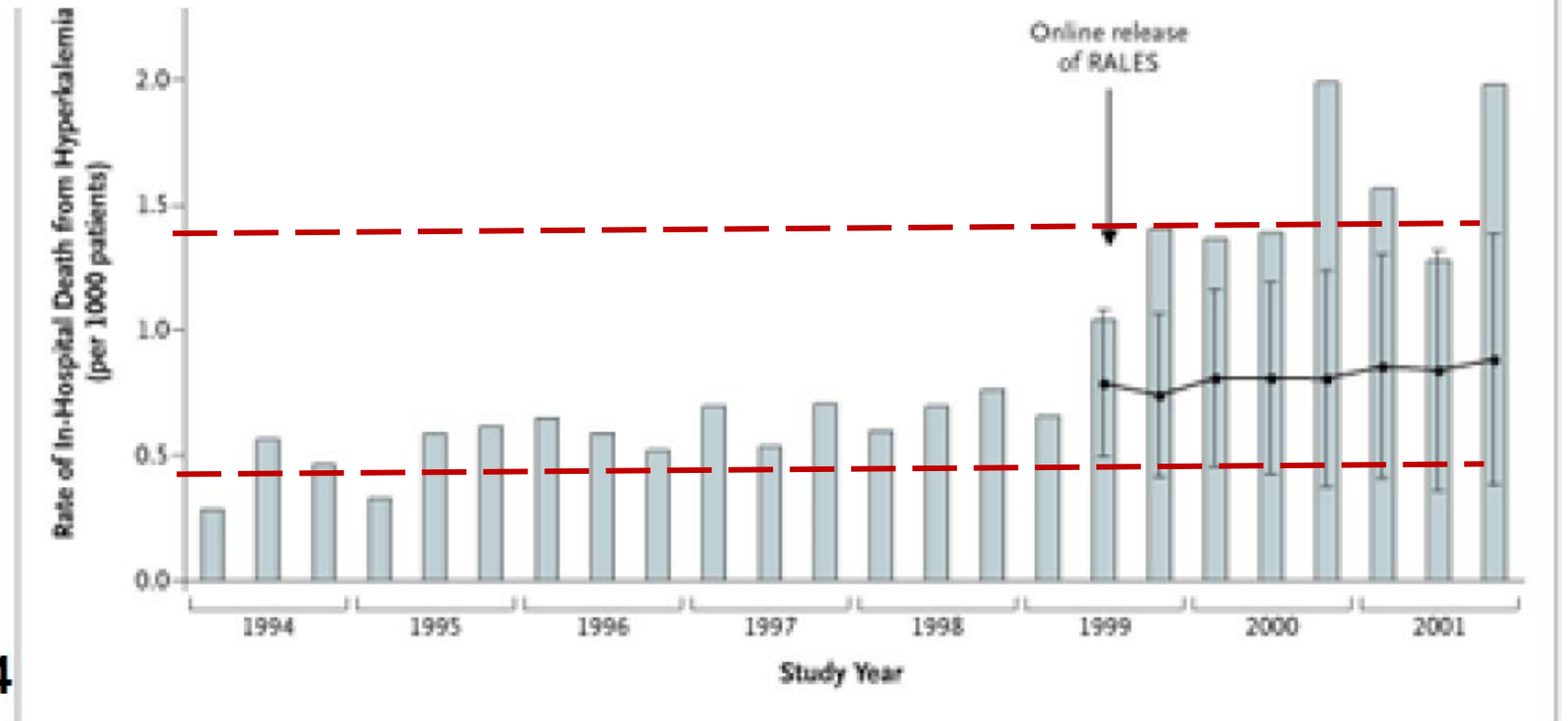
Bei persistierender Symptomatik der manifesten Herzinsuffizienz ist ein Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (Spironolacton, Eplerenon?) indiziert

Pitt et al, NEJM 1999

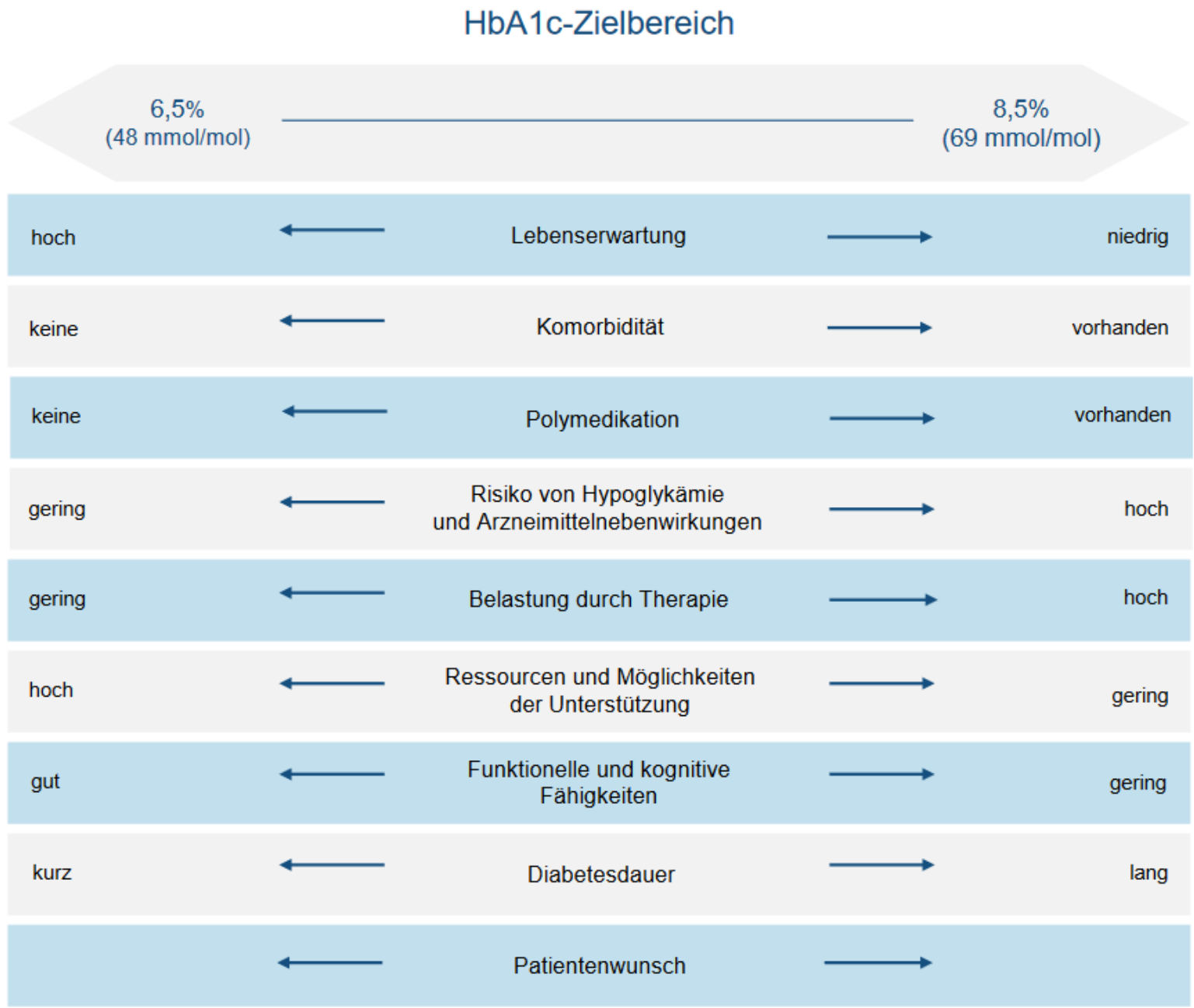


Einweisungen wegen
Hyperkaliämie

Todesfälle wegen
Hyperkaliämie



HbA1c-Zielwerte



NVL 2023

Bei Menschen mit DM-Typ-2 sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c vereinbart werden.

Dabei sollen die Aspekte gemäß Abbildung 9 berücksichtigt werden.

Zu Limitationen der Aussagekraft des HbA1c-Wertes siehe auch Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien.

ALLHAT-LLT

**Lipid Lowering Substudy Trial of the
Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to
Prevent Heart Attack Trial**

JAMA 2002;288:2998-3007

ORIGINAL CONTRIBUTION

JAMA-EXPRESS

Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

The ALLHAT Officers and
Coordinators for the ALLHAT
Collaborative Research Group

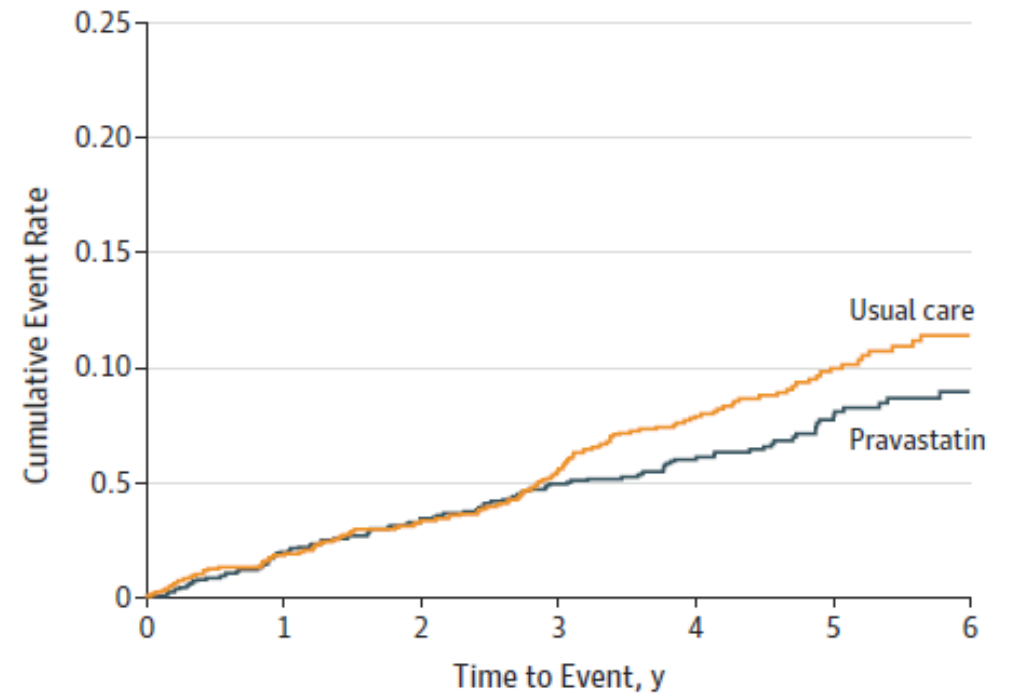
TREATMENT AND COMPLICATIONS among the 50 to 60 mil-

Context Antihypertensive therapy is well established to reduce hypertension-related morbidity and mortality, but the optimal first-step therapy is unknown.

Objective To determine whether treatment with a calcium channel blocker or an angiotensin-converting enzyme inhibitor lowers the incidence of coronary heart disease (CHD) or other cardiovascular disease (CVD) events vs treatment with a diuretic.

Figure 2. All-Cause Mortality and Coronary Heart Disease (CHD) Deaths Plus Nonfatal Myocardial Infarction by Treatment Group (Pravastatin vs Usual Care) and Age

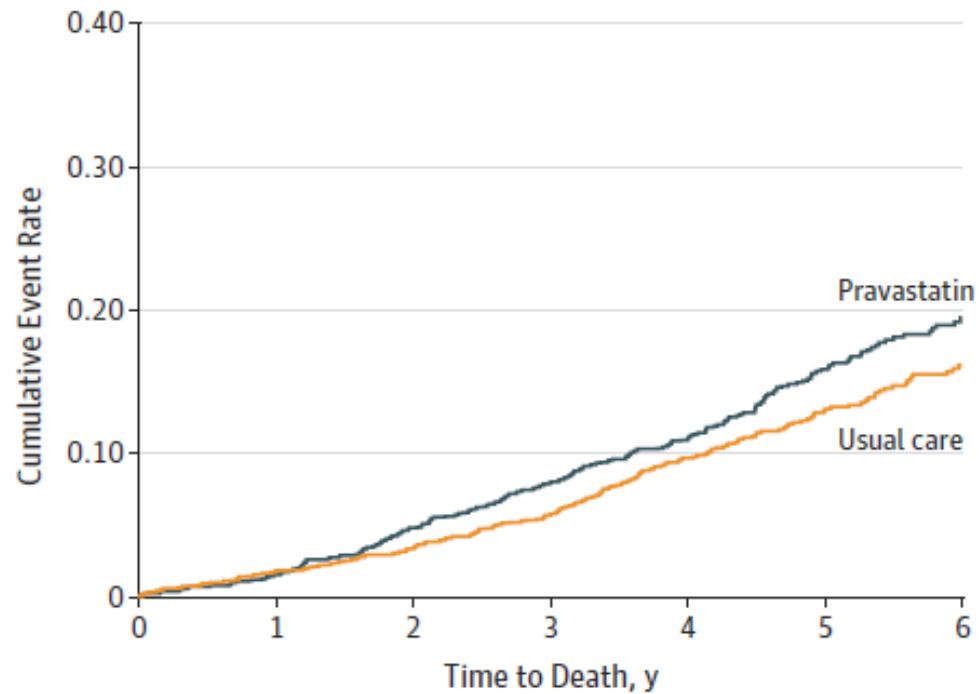
B CHD rate by treatment group



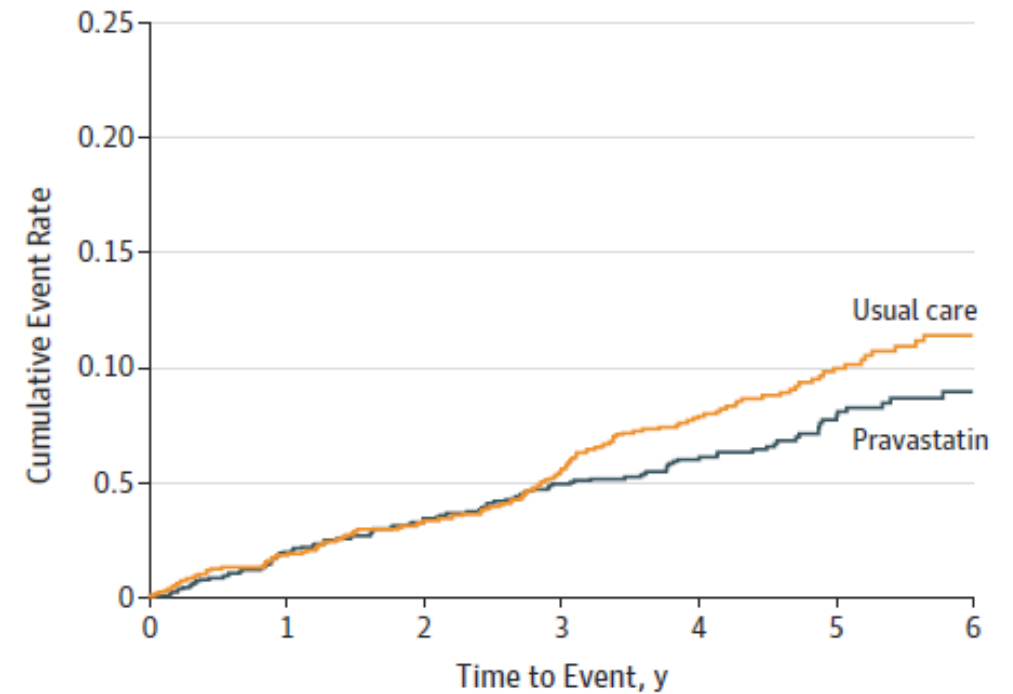
No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1543	1379	1316	1254	986	556	283
Usual care	1387	1329	1281	1214	930	547	303

Figure 2. All-Cause Mortality and Coronary Heart Disease (CHD) Deaths Plus Nonfatal Myocardial Infarction by Treatment Group (Pravastatin vs Usual Care) and Age

A All-cause mortality by treatment group

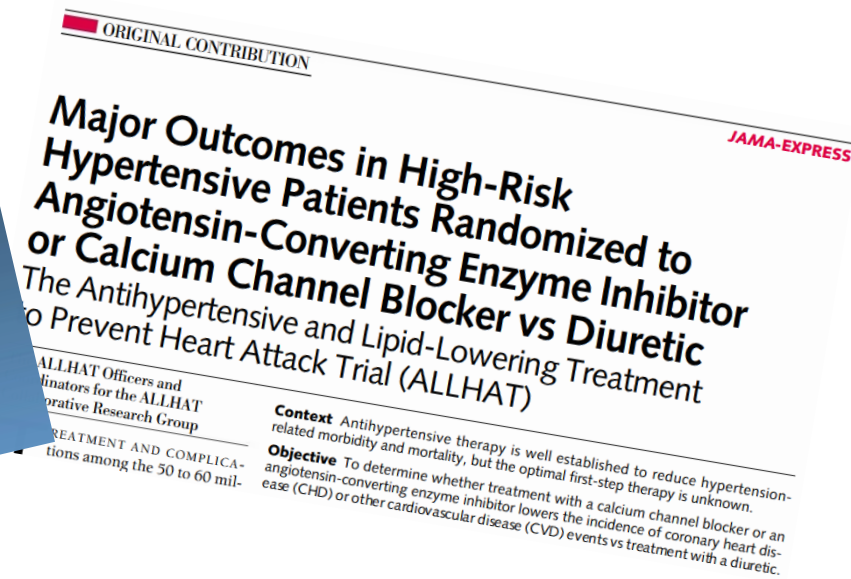
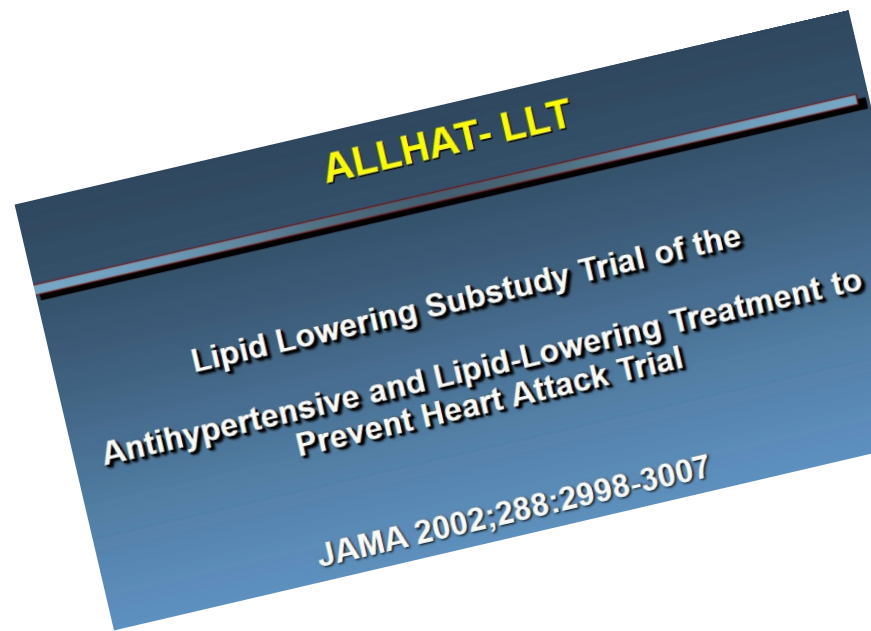


B CHD rate by treatment group



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1466	1445	1395	1343	1066	614	326
Usual care	1400	1377	1351	1313	1026	622	357

No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1543	1379	1316	1254	986	556	283
Usual care	1387	1329	1281	1214	930	547	303



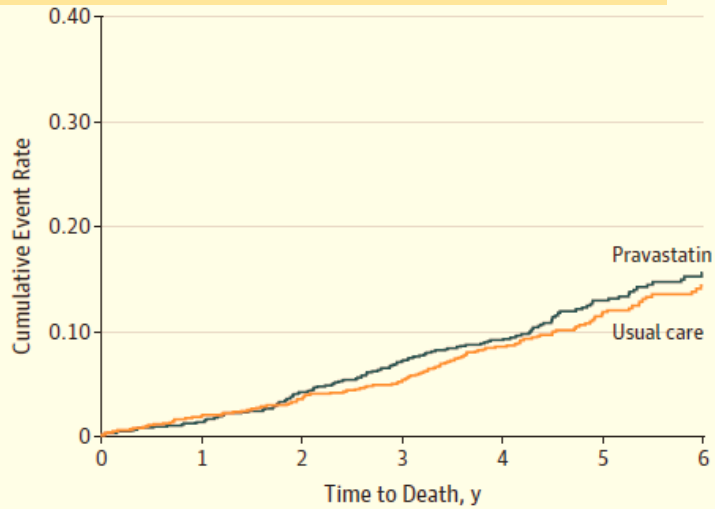
JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial

Benjamin H. Han, MD, MPH; David Sutin, MD; Jeff D. Williamson, MD; Barry R. Davis, MD, PhD; Linda B. Piller, MD, MPH; Hannah Pervin, PhD; Sara L. Pressel, MS; Caroline S. Blaum, MD; for the ALLHAT Collaborative Research Group

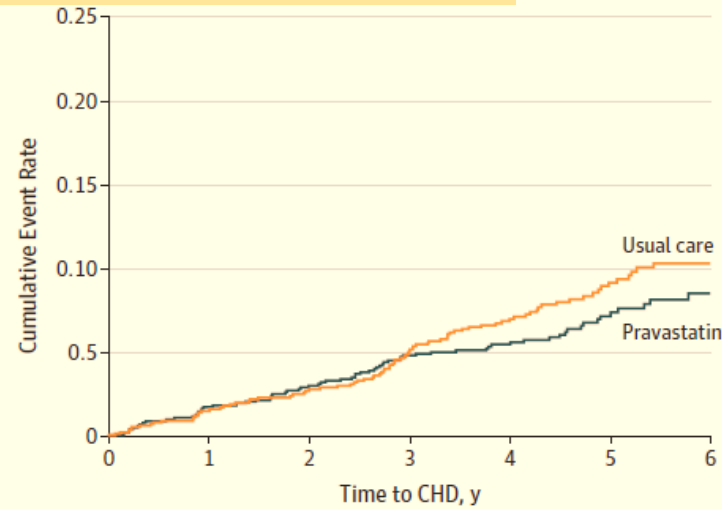
JAMA Intern Med. doi:[10.1001/jamainternmed.2017.1442](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1442)

All cause mortality by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1091	1077	1044	1007	810	478	263	
Usual care	1049	1031	1012	991	787	493	295	

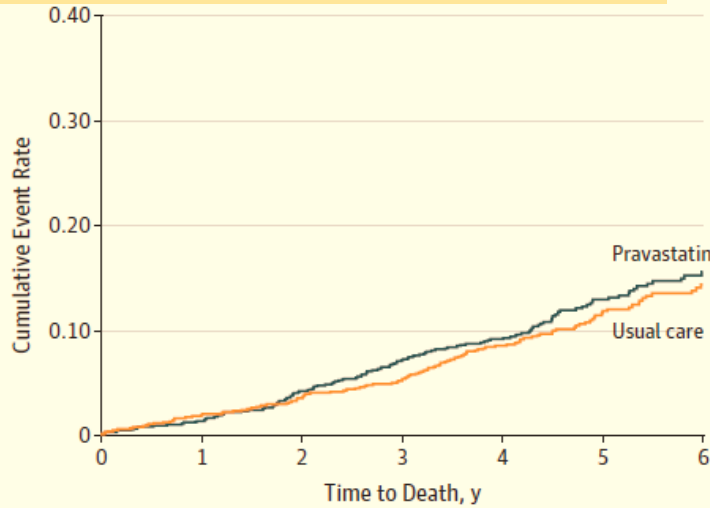
CHD rate by age group 65-74 y



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6
Pravastatin	1081	1029	988	943	750	432	226	
Usual care	1042	1004	972	926	728	442	258	

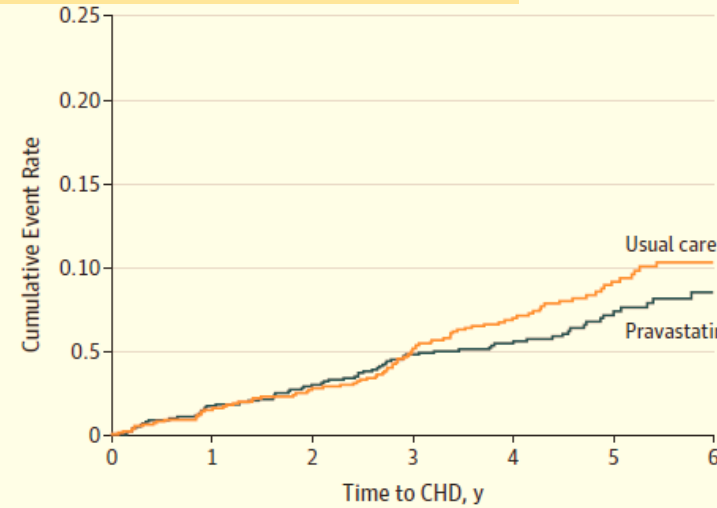
Usual Care
Pravastatin

All cause mortality by age group 65-74 y



No. at risk							
Pravastatin	1091	1077	1044	1007	810	478	263
Usual care	1049	1031	1012	991	787	493	295

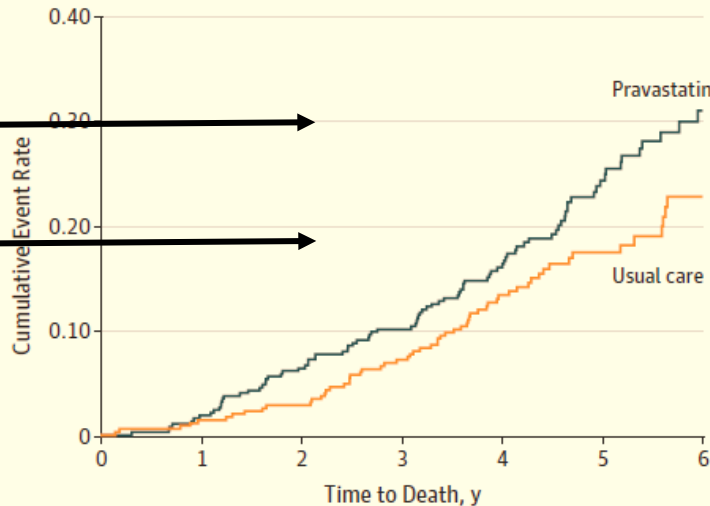
CHD rate by age group 65-74 y



No. at risk							
Pravastatin	1081	1029	988	943	750	432	226
Usual care	1042	1004	972	926	728	442	258

Usual Care
Pravastatin

All cause mortality by age group ≥ 75 y

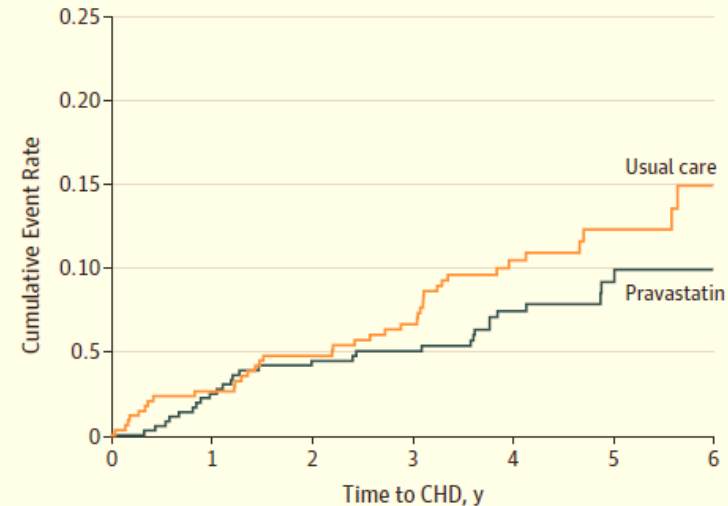


No. at risk							
Pravastatin	375	368	351	336	256	136	63
Usual care	351	346	339	322	239	129	62

Pravastatin

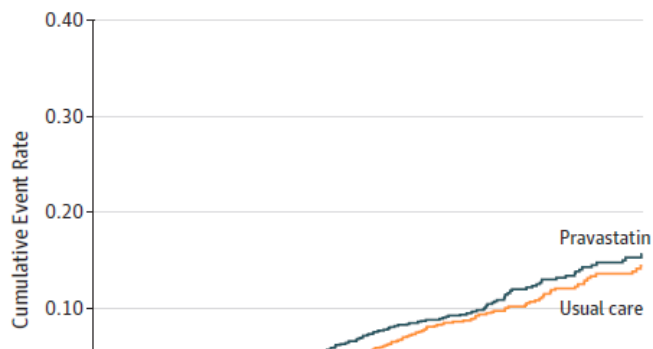
Usual Care

CHD rate by age group ≤ 75 y

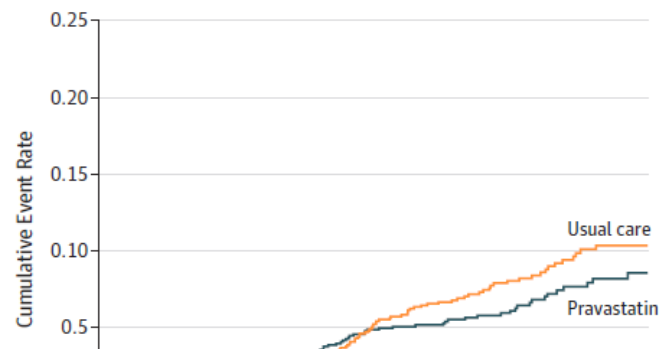


No. at risk							
Pravastatin	372	350	328	311	236	124	57
Usual care	345	325	309	288	202	105	45

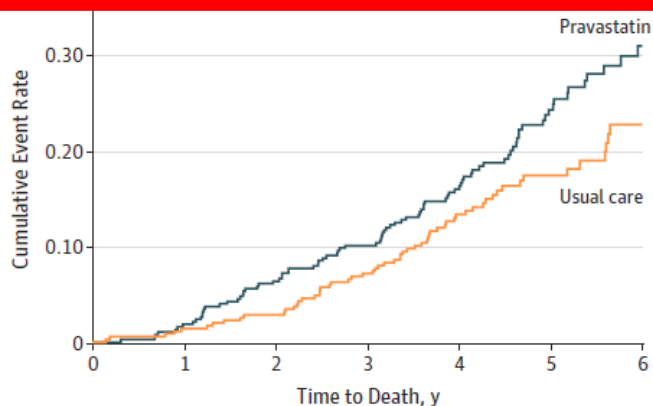
C All-cause mortality by age group 65-74 y



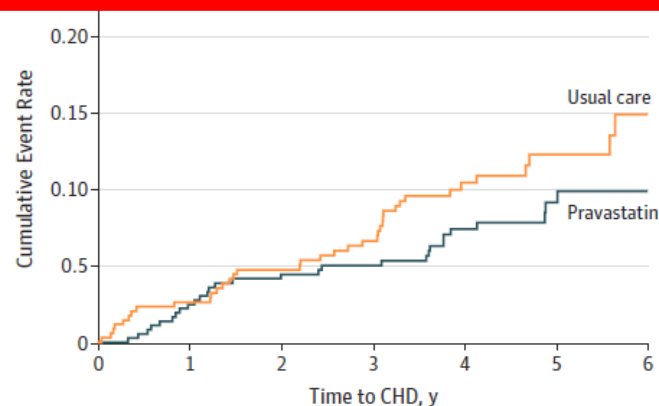
D CHD rate by age group 65-74 y



CONCLUSIONS AND RELEVANCE No benefit was found when pravastatin was given for primary prevention to older adults with moderate hyperlipidemia and hypertension, and a nonsignificant direction toward increased all-cause mortality with pravastatin was observed among adults 75 years and older.



No. at risk							
Pravastatin	375	368	351	336	256	136	63
Usual care	351	346	339	322	239	129	62

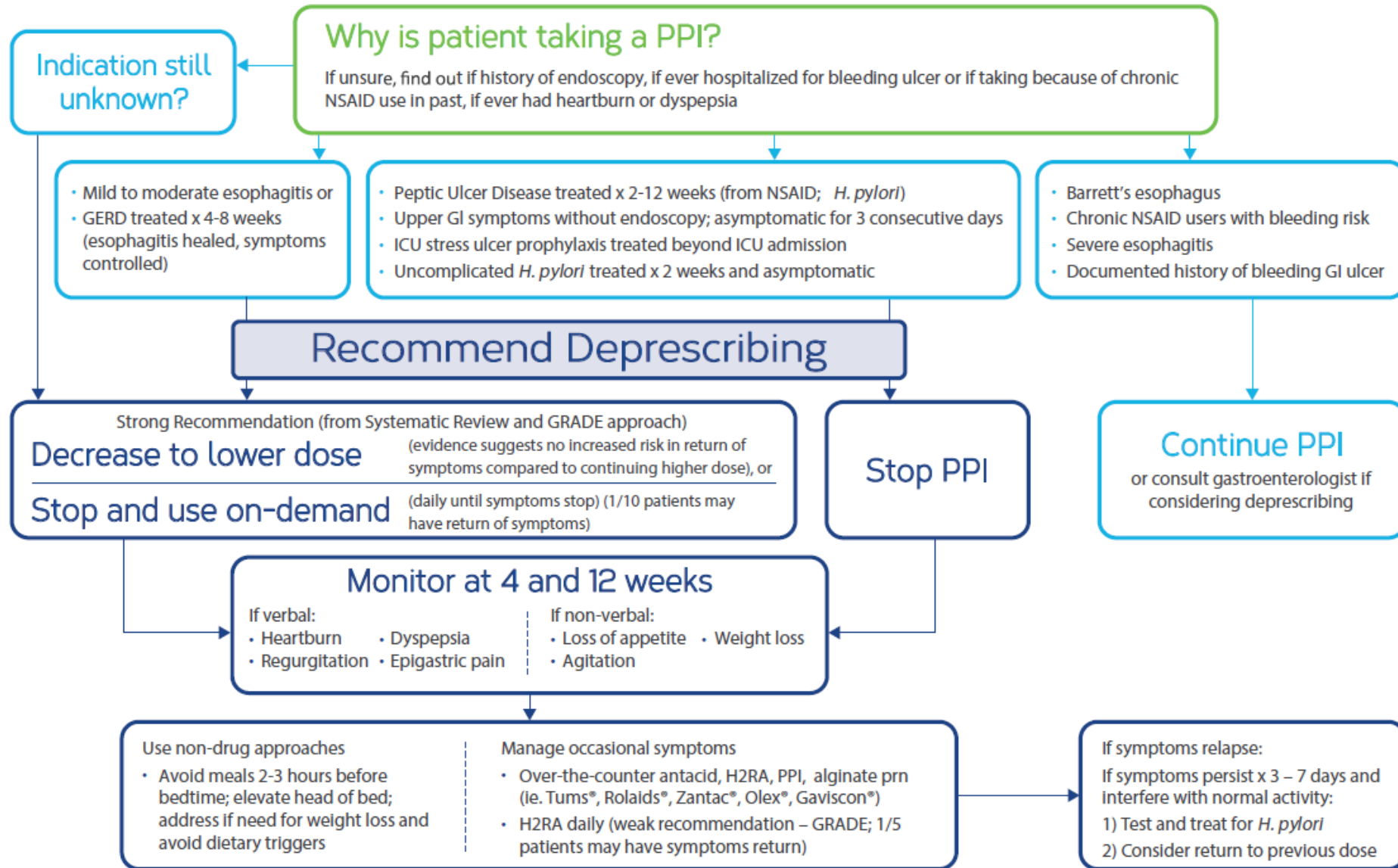


No. at risk							
Pravastatin	372	350	328	311	236	124	57
Usual care	345	325	309	288	202	105	45

Message Nr. 1

- **nicht jedes durch externe Evidenz gesicherte Arzneimittel bringt Benefit für jeden individuellen Patienten**
- **Keine LL - Empfehlung ist ohne Individual-Betrachtung zu befolgen**
- **besonders zu hinterfragen sind präventive Indikationen im Alter ...**

Absetz-Algorithmen gibt es viele, Beispiele....



.... mit zusätzlicher Information für Patienten!

Stopping a Proton Pump Inhibitor is not for everyone

Some people need PPI for a long time. However, others only need this medication for a short period of time. When the ongoing reason for using PPI is unclear, the risk of side effects may outweigh the chance of benefit.

People who should continue on a PPI include those with any of the following:

- Barrett's esophagus
- Long-term use of NSAID
- Severe inflammation of the esophagus
- Documented history of bleeding stomach ulcer

How to safely reduce a Proton Pump Inhibitor

People over 18 who have been taking a PPI for more than 4 to 8 weeks should talk to a doctor about whether stopping a PPI is the right choice for them

Doctors can help to decide on the best approach to using less of a PPI. They can advise to reduce the dose, to stop it altogether, or how to make lifestyle changes that can prevent heartburn symptoms from returning

Reducing the dose might involve taking the PPI once daily instead of twice daily, lowering the number of mg (e.g. from 40mg to 20mg), or taking the PPI every second day for some time before stopping.

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen. PRISCUS 2.0

Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste

Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0—first update of the PRISCUS list

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3-10; DOI: 10.3238/arzteblm2022.0377
Mann, Nina-Kristin; Mathes, Tim; Sönnichsen, Andreas; Pieper, Dawid; Klager, Elisabeth; Moussa, Mahmoud; Thürmann, Petra A.

PRISCUS

und

FORTA

in Deutschland

F O R T A – Anwendungshinweise^{1,2,5,7}

1. Die FORTA Klassifizierung von Arzneimitteln ist evidenzbasiert und „real-life“-orientiert (Compliancefragen, altersabhängige Verträglichkeit, Häufigkeit relativer Kontraindikationen werden berücksichtigt).
2. Klassifikationen sind indikationsabhängig: ein Arzneimittel kann indikationsabhängig verschiedene FORTA-Bewertungen bekommen.
3. Kontraindikationen stehen immer über der Klassifikation (z.B. dürfen auch A-Arzneimittel bei Allergien nicht gegeben werden).
4. FORTA ist als schnelle Orientierungshilfe zum Gedankenstoß gedacht. Das System ersetzt individuelle Therapieentscheidungen nicht und lässt - wie jede Vereinfachung - Ausnahmen zu.

F O R T A – Klassifikationssystem A-D^{1,2,3,4,7}

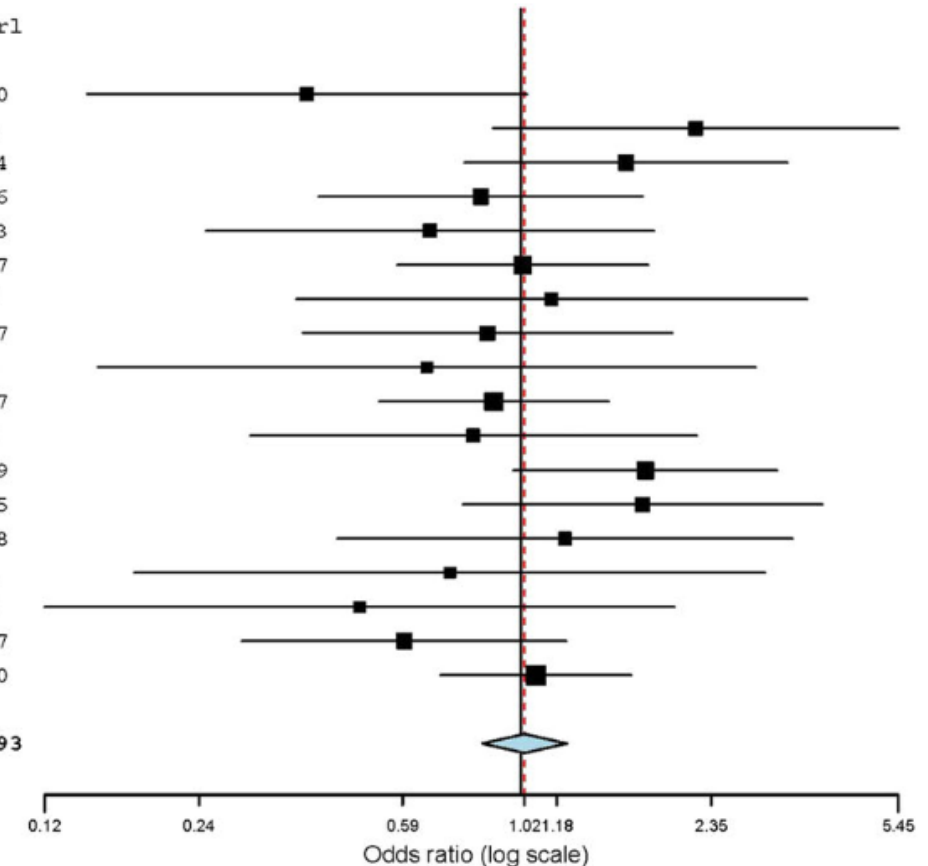
Kategorie A = Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv	Kategorie B = Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit	Kategorie C = ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für ältere Patienten. Erfordern genaue Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen, sind nur ausnahmsweise erfolgreich. Bei > 3 Arzneimitteln gleichzeitig als erste weglassen, Alternativen suchen	Kategorie D = diese Arzneimittel sollten fast immer vermieden werden, Alternativen finden
--	---	--	---

META-ANALYSIS

Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis

Correspondence Dr Tim Johansson, MSSC, MBA, Institute of General Practice, Family Medicine and Preventive Medicine, Paracelsus Medical University, Strubergasse 21, 5020, Salzburg, Austria. Tel.: +43 662 2420 80434; Fax: +43 662 2420 80009; E-mail: tim.johansson@pmu.ac.at

Studies	Estimate (95% CI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Allard,2001	0.382 (0.142, 1.028)	6/136	14/130
Bregnhøj <i>et al.</i> , 2009	2.194 (0.883, 5.450)	17/79	8/72
Crotty,2004	1.604 (0.777, 3.312)	18/50	27/104
Frankenthal <i>et al.</i> , 2014	0.835 (0.403, 1.728)	15/183	17/176
Hanlon <i>et al.</i> , 1996	0.664 (0.243, 1.818)	7/105	10/103
Lampela <i>et al.</i> , 2010	1.008 (0.574, 1.771)	27/404	25/377
Lenaghan <i>et al.</i> , 2007	1.148 (0.365, 3.612)	7/69	6/67
Milos <i>et al.</i> , 2013	0.861 (0.375, 1.975)	11/182	13/187
Naunton and Peterson, 2003	0.656 (0.150, 2.875)	3/57	5/64
Olsson, 2010	0.885 (0.529, 1.484)	34/135	46/167
Olsson <i>et al.</i> , 2012	0.808 (0.296, 2.203)	12/99	7/48
Pitkälä <i>et al.</i> , 2014	1.748 (0.966, 3.166)	39/118	24/109
Pope <i>et al.</i> , 2011	1.728 (0.770, 3.879)	17/110	11/115
Sellers, 2003	1.219 (0.438, 3.389)	8/431	7/458
Sturgess <i>et al.</i> , 2003	0.726 (0.176, 2.995)	4/110	4/81
Vinks <i>et al.</i> , 2009	0.484 (0.118, 1.994)	3/98	6/98
Weber <i>et al.</i> , 2007	0.592 (0.286, 1.226)	17/413	14/207
Zermansky <i>et al.</i> , 2006	1.070 (0.698, 1.641)	51/331	48/330
Overall (I² = 8% , P = 0.362)	1.017 (0.841, 1.229)	296/3110	292/2893



Data and analysis on all-cause mortality during the study period, using binary random effects method

CI, confidence interval; Ctrl, control; Ev, event; Trt, treatment/intervention

Digitales Medikationsmanagement bei Multimedikation

Ergebnisse einer clusterrandomisierten kontrollierten Studie im Stepped-Wedge-Design in Hausarztpraxen (AdAM)

Digital medication management in polypharmacy—findings of a cluster-randomized, controlled trial with a stepped-wedge design in primary care practices (AdAM)

Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 243-50; DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0007

Brünn, Robin; Basten, Jale; Lemke, Dorothea; Piotrowski, Alexandra; Söling, Sara; Surmann, Bastian; Greiner, Wolfgang; Grandt, Daniel; Kellermann-Mühlhoff, Petra; Harder, Sebastian; Glasziou, Paul; Perera, Rafael; Köberlein-Neu, Juliane; Ihle, Peter; van den Akker, Marjan; Timmesfeld, Nina; Muth, Christiane

- Offene Kohortenstudie mit clusterrandomisiertem stepped-wedge Design an 42.700 Barmer-Patienten mit ≤ 5 AM-VO in 688 Hausarztpraxen über insgesamt 391 994 Quartale
- Warnung vor unangemessenen Verschreibungen durch klinisches Entscheidungsunterstützungssystem (CDSS)
- Kombiniertes PEP Gesamtmortalität/Hospitalisierung: Odds Ratio 1.00; 95%-CI [0.95, 1.04]; $p = 0,87$
- SEPe Sterblichkeit, Hospitalisierung und Hochrisikoverordnungen ebenfalls keine Tendenz eines Effektes

→ Die Intervention hatte keinerlei Effekt auf Krankenhausaufenthalte und Sterblichkeit.

N.B. Lediglich Pandemie-adjustierte Analysen liefern Signale für Einfluss von CDSS auf Sterblichkeit bei Multimedikation
Kontrollierte Studien erforderlich, um dies zu belegen.

Message Nr. 2

Absetzstrategien können sein:

**Arzneimittel-bezogen / Listen-stratifiziert
Patienten-orientiert / Risiko-stratifiziert
Automatisiert / Experten-basiert
Individualentscheidung**

Die eine, einzige, richtige gibt es nicht...

Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy

Doron Garfinkel, Birkan Ilhan and Gulistan Bahat

Ther Adv Drug Saf

2015, Vol. 6(6) 212–233

DOI: 10.1177/

2042098615613984

© The Author(s), 2015.

Reprints and permissions:

[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Widerstände gegen das Absetzen von Arzneimitteln - **Patienten und Angehörige**

- „Was bekomme ich stattdessen?“
- „Ist doch verordnet durch DEN Experten!“
- „Es geht doch nur ums Sparen ...“
- Unterschätzung der Risiken
- Überschätzung der Wirkung

Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy

Doron Garfinkel, Birkan Ilhan and Gulistan Bahat

Ther Adv Drug Saf

2015, Vol. 6(6) 212–233

DOI: 10.1177/

2042098615613984

© The Author(s), 2015.

Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Widerstände gegen das Absetzen von Arzneimitteln - **Ärztinnen und Ärzte**

- Unterschätzung der Risiken
- Überschätzung der Wirkung
- Verpflichtungsgefühl ggü. Leitlinien
- Irrglaube an die rechtliche Bindung von Leitlinien

Was passiert eigentlich, wenn man absetzt...?

LESS IS MORE

Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults

Addressing Polypharmacy

Doron Garfinkel, MD; Derelie Mangin, MBChB

Arch Intern Med. 2010;170(18):1648-1654

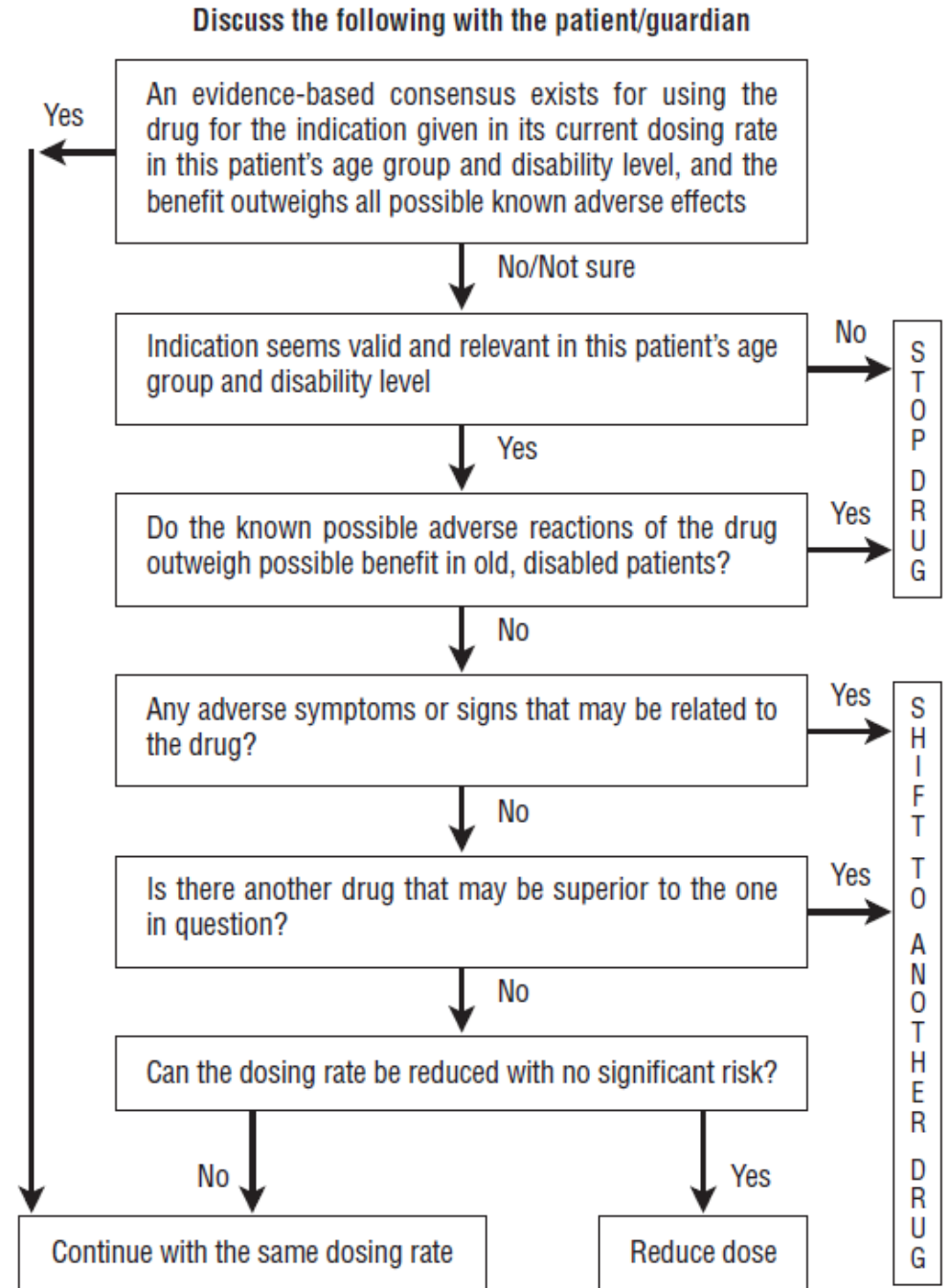


Table 2. Success Rate of Drug Discontinuation (DD) According to Types of Drugs

Drug Group	Patients Using Drug, No.	DD Suggested, No. (% ^a)	DD Actually Performed, No. (%)	Specific Compliance, % ^b	Eventual DD Success Rate, % ^c
Antihypertensives	95 ^d	58 (61)	50 (53)	86	84
β-Blockers	26	15 (58)	11 (42)	73	67
Calcium channel blockers	22	13 (59)	11 (50)	85	85
Diuretics	11	11 (100)	10 (91)	91	91
ACE inhibitors	32	9 (28)	8 (25)	89	89
α-Blockers	8	6 (75)	2 (25)	33	33
Nitrates	5	5 (100)	5 (100)	100	100
Furosemide	18	14 (78)	13 (72)	92	79
Aspirin	24	2 (8)	2 (8)	100	100
Statins	26	18 (69)	14 (54)	78	72
Sulfonylurea	6	5 (83)	5 (83)	100	100
Metformin	11	5 (45)	3 (27)	60	60
H ₂ blockers	8	8 (100)	6 (75)	75	75
Omeprazole	18	10 (56)	9 (50)	90	90
Benzodiazepines	36 ^e	36 (100)	35 (97) ^e	97	97
SSRIs	33	13 (39)	11 (33)	85	77
Other antidepressants	12	10 (83)	9 (75)	90	90
Antipsychotics	8	3 (37)	3 (37)	100	100
Levodopa-carbidopa	10	7 (70)	5 (50)	71	71

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; H₂, histamine type 2; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

^aThe rate of a specific drug discontinuation recommendation based on the Good Palliative–Geriatric Practice approach.

^bThe rate of drug-specific compliance to drug discontinuations and the extent of patients, family, or family physicians' refusal to accept specific drug discontinuation recommendations.

^cThe percentage of patients in whom a specific drug was actually discontinued as recommended and not readministered.

^dNumber of drugs: some elderly patients were administered more than 1 antihypertensive drug. See "Results" section for further explanation.

^eIn 12 patients administered 2 different benzodiazepines, drug discontinuation was successful for both.

Table 3. New Events Requiring Hospitalization During Follow-up After Drug Discontinuation (DD)

Event	Time After DD, Months	Age, y	DD, No. of Drugs	Functional ^a and Cognitive Status	Improvement Score ^b Following DD Before Event	Possible Relation to DD
Stroke	10	87	1	Disabled	Significant	No
Hip fracture	6	81	3	Disabled	Significant	No
Pneumonia, sepsis	12	85	9	Disability and dementia	Significant	No
Pressure sore, below-knee amputation	8	90	5	Disabled	Mild	No
Pneumonia, sepsis	5	102	2	Disability and dementia	Mild	No
Placement in LTC facility ^c	6	79	0	Disability and dementia	None	No
DVT	3	87	2	Frail and dementia	None	Yes ^d
Paroxysmal AF placement in LTC facility	15	86	4	Frail and dementia	Outstanding	No
Congestive heart failure	12	79	6	Frail	Outstanding	No
Ileus	11	80	5	Frail	Significant	No

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; DVT, deep vein thrombosis; LTC, long-term care.

^aDisabled elderly patients were also community dwellers.

^bSee “Methods” section for further explanations.

^cOne of 6 patients in whom there was no recommendation for DD (course of diseases unaffected by Good Palliative–Geriatric Practice intervention).

^dWarfarin prescribed for AF was discontinued in this frail, ambulatory 87-year-old patient with severe dementia because of recurrent falls and bleeding including subdural hematomas, high risk for future falls, and life-threatening bleeding; DVT could have been possibly prevented if warfarin therapy was continued.

Message Nr. 3

Weniger ist oft mehr!

Ein Patentrezept gibt es nicht

Priorisierungsvorschlag für ältere Patienten

→ Symptomkontrolle

→ Lebensqualität

→ Risikoreduktion

Realistische Einschätzung und Arzt-Patienten-Kooperation gefordert ...

Choosing wisely, d.h. Gemeinsam Klug Entscheiden



CHOOSING WISELY

Mut haben, etwas nicht zu tun

Die AWMF und ihre Fachgesellschaften wollen mit ihrer Initiative „Gemeinsam Klug Entscheiden“ an internationale „Choosing wisely“-Programme anknüpfen und übliche Versorgungspraktiken in Deutschland hinterfragen sowie wissenschaftlich begründete Empfehlungen erstellen.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !