

30.06.2022

# Polypharmazie und Mortalität bei älteren Darmkrebspatienten

PD Dr. Ben Schöttker

Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung,  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

**dkfz.**

GERMAN  
CANCER RESEARCH CENTER  
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



Research for a Life without Cancer



# Einleitung



## Polypharmazie

Mehrere Arzneimittel gleichzeitig (meist **5 oder mehr**)



## Potentiell Inadäquate Medikation (PIM)

Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei älteren Erwachsenen (**65 Jahre oder älter**)



## PIM-Listen

Beers-Kriterien, STOPP, PRISCUS, FORTA, ...



# Einleitung



Polypharmazie-Häufigkeit:

**14 – 67 %**



PIM-Häufigkeit:

**11 – 47 %**

*J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021;76(6):1044-1052*



# Einleitung



Funktions-  
einschrän-  
kungen



UAW



Hospitali-  
sierungen



Mortalität

*Oncologist.* 2020;25(1):e94-e108.  
*J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(6):1044-1052



# Einleitung



## Agenda

- A** Systematischer Review mit Meta-analysen von Beobachtungsstudien zu der Assoziation von Polypharmazie and PIM mit der Mortalität älterer Krebspatienten.
- B** Ergebnisse **eigener Studie mit Darmkrebspatienten** (DACHS-Studie) zu der Assoziation von Polypharmazie und PIM mit der Mortalität.  
  
Vorstellung der geplanten OPTIMAL-Studie:
- C** **Randomisierte klinische Studie** zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung in der Reha bei älteren Darmkrebspatienten.



# Ergebnisse der Meta-Analysen



Polypharmazie

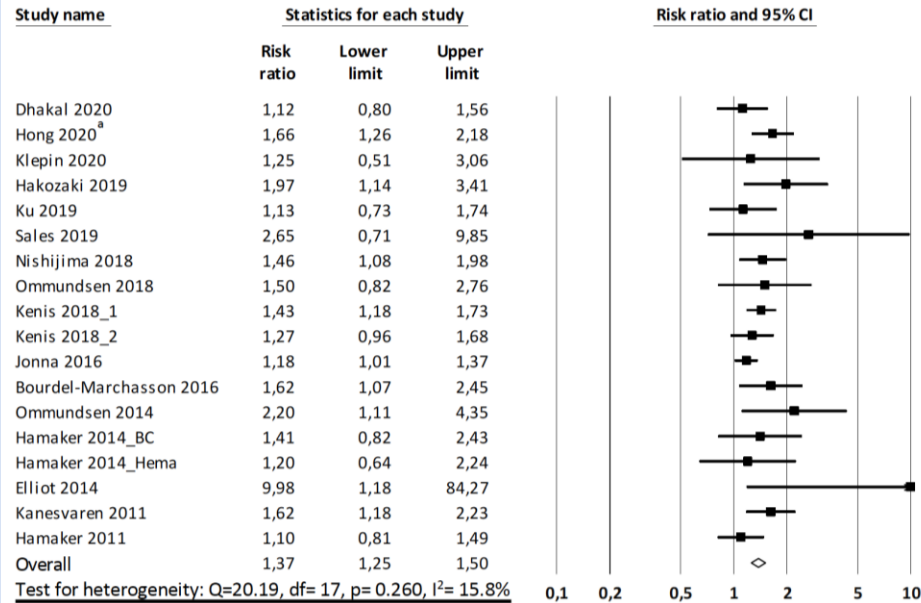


PIM



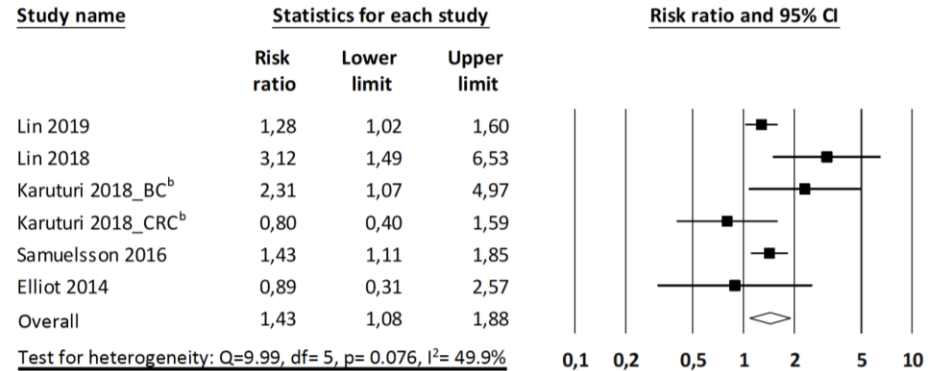
Mortalität ?

## Polypharmazie & Mortalität



➤ 18 Studien, Gesamt-RR: 1.37 (1.25-1.50)

## PIM & Mortalität



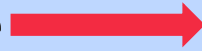
➤ 6 Studien, Gesamt-RR: 1.43 (1.08-1.88)



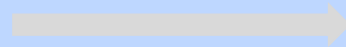
# Ergebnisse der Meta-Analysen



Polypharmazie

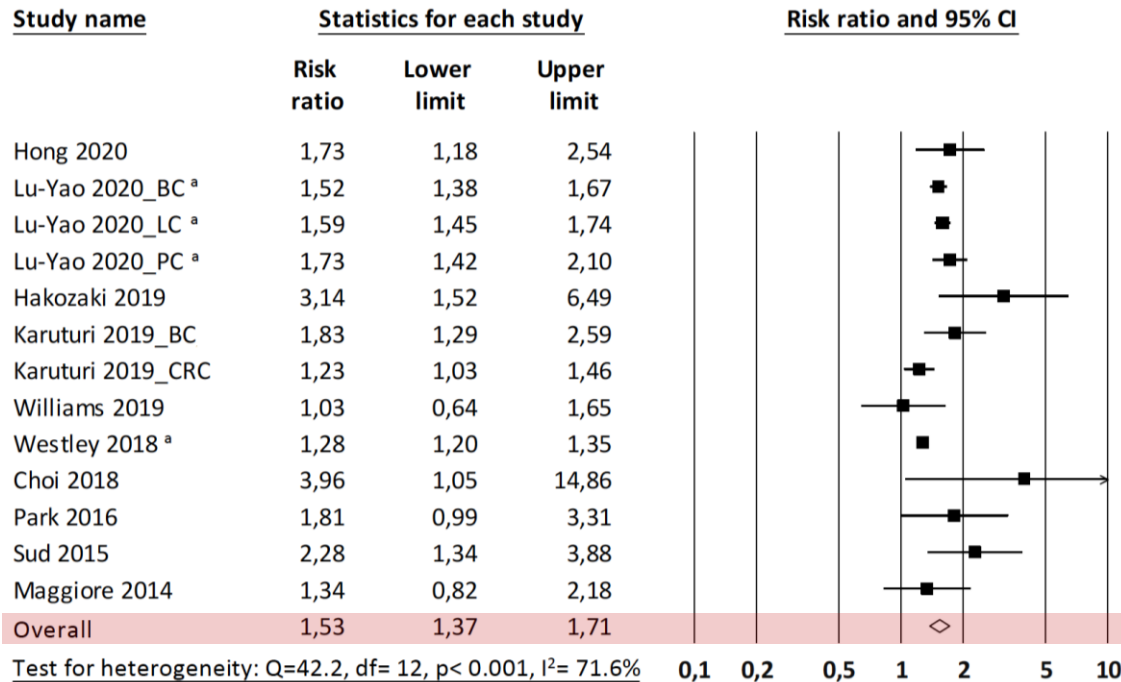


PIM use



Hospitalisierungen ?

## Polypharmazie & Hospitalisierungen



Test for heterogeneity:  $Q=42.2$ ,  $df= 12$ ,  $p< 0.001$ ,  $I^2= 71.6\%$

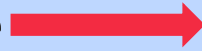
➤ 13 Studien, Gesamt-RR:  
1.53 (1.37-1.71)



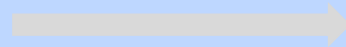
# Ergebnisse der Meta-Analysen



Polypharmazie



PIM use



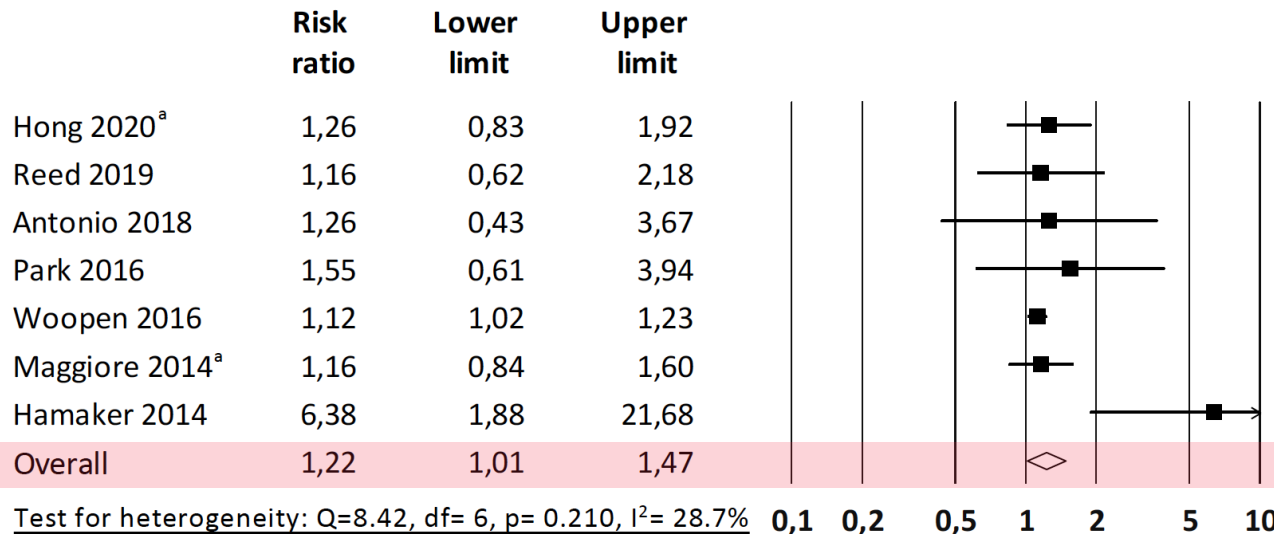
Chomotherapie-Toxizität?

## Polypharmazie & Chemotherapie-Toxizität

Study name

Statistics for each study

Risk ratio and 95% CI



Test for heterogeneity: Q=8.42, df= 6, p= 0.210, I<sup>2</sup>= 28.7%

➤ 7 Studien, Gesamt-RR: 1.22 (1.01-1.47)





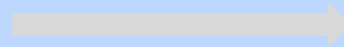
# Ergebnisse der Meta-Analysen



Polypharmazie

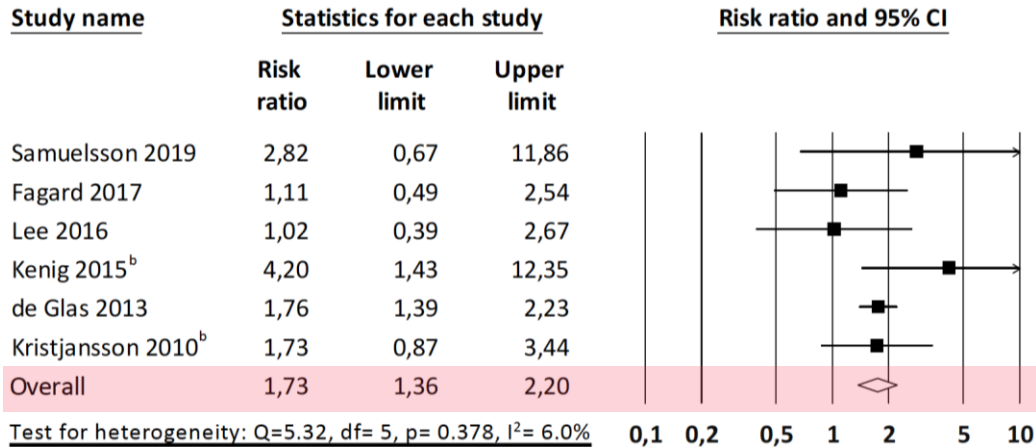


PIM use



Postoperative  
Komplikationen?

## Polypharmazie & Post-operative Komplikationen



➤ 6 Studien, Gesamt-RR:  
1.73 (1.36-2.20)



# Zwischenfazit: Polypharmazie



## Zusammenfassung – Meta-analysen

**Polypharmazie** →

**Gesamtmortalität** (1.4-fach ↑)

**Hospitalisierungen** (1.5-fach ↑)

**Chemo-Toxizität** (1.2-fach ↑)

**Postoperative Komplikationen** (1.7-fach ↑)

### Limitationen der Studien

- Überschätzung des Risikos durch nicht-Berücksichtigung der Komorbidität in  $\frac{3}{4}$  aller Studien
- „Confounding by indication“



# Einleitung



## Agenda

- A** Systematischer Review mit Meta-analysen von Beobachtungsstudien zu der Assoziation von Polypharmazie and PIM mit der Mortalität älterer Krebspatienten.
- B** Ergebnisse **eigener Studie mit Darmkrebspatienten** (DACHS-Studie) zu der Assoziation von **Polypharmazie** und PIM mit der Mortalität.
- C** Vorstellung der geplanten OPTIMAL-Studie: **Randomisierte klinische Studie** zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung in der Reha bei älteren Krebspatienten.



# Methoden – Die DACHS-Studie



**Darmkrebs: Chancen der Verhütung durch Screening**  
(DACHS – Study)

2003 - 2016

2007 - 2019

2003 - 2020

## Diagnose

Von **Teilnehmern:**

Interview zu  
medizinischer Anamnese

Von **Krankenhaus-**  
**entlassbriefen:**

Erkrankungen und  
Medikation

## 3 Jahre nach Rekrutierung

Von niedergelassenen  
**Onkologen:**  
Krebstherapie

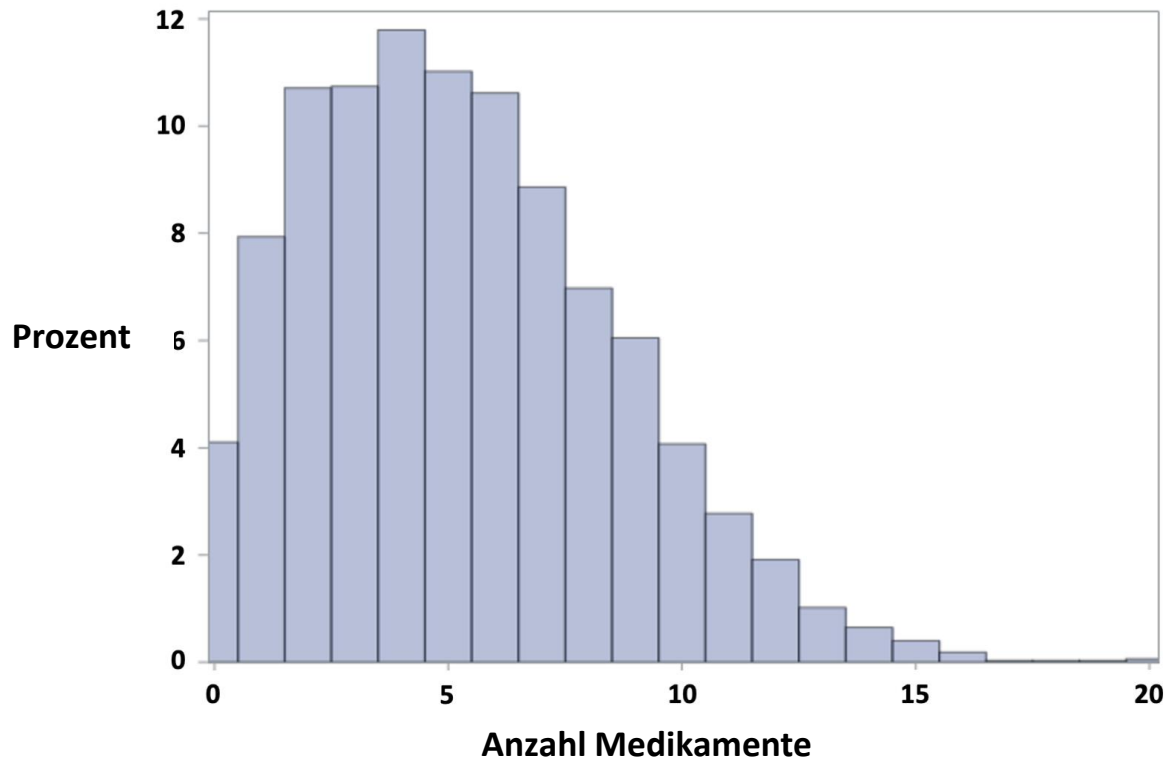
## Mortalitäts- Erfassung

Aus **Register:**  
Todesfälle mit  
Todesursache.



# Ergebnisse Polypharmazie

**Verteilung der Anzahl von gleichzeitig genutzten Medikamenten bei 3.239 Darmkrebspatienten 65 Jahre oder älter (Im Durchschnitt: 75 Jahre alt).**



**Häufigkeit Polypharmazie (5 oder mehr Arzneimittel): 55%**

**Häufigkeit Polypharmazie (8 oder mehr Arzneimittel): 24%**



# Ergebnisse Polypharmazie

- Keine erhöhte Mortalität bei 5-7 Medikamenten vs. 0-4 Medikamente
- Ko-Morbidität und Funktionseinschränkungen waren stark mit Polypharmazie assoziiert.
- Veränderung der Risikoerhöhung durch Polypharmazie ( $\geq 8$  Medikamente) für die Mortalität durch Adjustierung für Komobidität und Funktionseinschränkungen:

Endpunkt	Einfaches Modell	Volles Modell
Gesamtmortalität	44%	23%
Darmkrebspezifische Mortalität	24%	31%
Andere Todesursachen als Krebs	115%	22%



# Fazit: Polypharmazie

## Vergleich der Ergebnisse der Meta-analyse und der DACHS-Studie für Polypharmazie & Mortalität

- RR (95%KI) Meta-Analyse: 1.37 (1.25-1.50)
- HR (95%KI) DACHS - einfaches Modell: 1.44 (1.24-1.68)
- HR (95%KI) DACHS – volles Modell: 1.23 (1.02-1.47)

## Zusätzliche Erkenntnisse aus der DACHS-Studie

- Mortalitätsrisiko durch Polypharmazie geringer, wenn Ko-Morbidität und Funktionseinschränkungen berücksichtigt werden
- Kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bis 7 Medikamente
- Ca. jeder 4. ältere Darmkrebspatient hat mind. 8 Medikamente und somit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Polypharmazie
- 23% erhöhtes Risiko aber eher schwacher Risikofaktor



# Einleitung



## Agenda

- A** Systematischer Review mit Meta-analysen von Beobachtungsstudien zu der Assoziation von Polypharmazie and PIM mit der Mortalität älterer Krebspatienten.
- B** Ergebnisse **eigener Studie mit Darmkrebspatienten** (DACHS-Studie) zu der Assoziation von Polypharmazie und **PIM** mit der Mortalität.
- C** Vorstellung der geplanten OPTIMAL-Studie: **Randomisierte klinische Studie** zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung in der Reha bei älteren Krebspatienten.





# Methoden – PIM via FORTA



## Medikationsqualität

FORTA-Score = Unter-, Über- und Fehlversorgung

### Akutes Koronarsyndrom

Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray, vereinzelt akut als Bedarfsmedikation	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D



30 Indikationen



296 Arzneimittelgruppen

*Am Geriatr Soc* 2009;57:560-1  
*Age Ageing* 2016;45(2):262-7.  
*Drugs Aging* 2019;36:481-4.

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>



# Methoden – PIM via FORTA



## Medication quality

FORTA-Score = Unter-, Über- und Fehlversorgung

### Akutes Koronarsyndrom

Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray, vereinzelt akut als Bedarfsmedikation	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D



**A = Unverzichtbar**



**B = Vorteilhaft**



**C = Fragwürdig**



**D = Zu vermeiden**



# Methoden – PIM via FORTA



## Medikationsqualität

FORTA-Score = Unter-, Über- und Fehlversorgung

### Akutes Koronarsyndrom

Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray, vereinzelt akut als Bedarfsmedikation	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D

**Fehlversorgung:  
2 Punkte**

*Am Geriatr Soc* 2009;57:560-1  
*Age Ageing* 2016;45(2):262-7.  
*Drugs Aging* 2019;36:481-4.

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>



# Methoden – PIM via FORTA



## Medikationsqualität

FORTA-Score = Unter-, Über- und Fehlversorgung

### Akutes Koronarsyndrom

Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D

**Unterversorgung:  
1 Punkt**

*Am Geriatr Soc 2009;57:560-1  
Age Ageing 2016;45(2):262-7.  
Drugs Aging 2019;36:481-4.*

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>



# Methoden – PIM via FORTA



## Medikationsqualität

FORTA-Score = ~~Unter-~~, Über- und Fehlversorgung

### Akutes Koronarsyndrom

Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray, vereinzelt akut als Bedarfsmedikation	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D

**Übersorgung: 1 Punkt**  
Alle FORTA-Indikationen berücksichtigt

*Am Geriatr Soc* 2009;57:560-1  
*Age Ageing* 2016;45(2):262-7.  
*Drugs Aging* 2019;36:481-4.

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/>



# Methoden – PIM via FORTA



## Erleichterung für die klinische Praxis

Die FORTA-Smartphone-App

- Kostenfrei über Google Play Store oder Homepage\* verfügbar
- Provider: Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Mannheim
- **INDIKATION-SUCHE:** Eingabe einer Erkrankung/ICD-Code führt zu Anzeige der Medikationsgruppen mit Rating von A bis D

\* <https://forta.umm.uni-heidelberg.de/>



FORTA (Fit FOR The Aged)

AKUTES KORONARSYNDROM	
Clopidogrel, Prasugrel	A
ACE-Hemmer	A
Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
Atorvastatin ⓘ	A
Acetylsalicylsäure	A
Nitro-Spray, vereinzelt akut als Bedarfsmedikation	A
Frequenzsenkende Betablocker	A
Thrombolytika, insb. rTPA	B
Ivabradin	C
Gp IIb/IIIa-Antagonisten	C
Nitrate längerfristig	C
Molsidomin	D



# Methoden – PIM via FORTA



## Erleichterung für die klinische Praxis

Die FORTA-Handy-App

- **STOFFKLASSE-/SUBSTANZ-Suche:** Eingabe eines Wirkstoffes/ATC-Code zeigt sein Rating von A bis D für verschiedene Indikationen

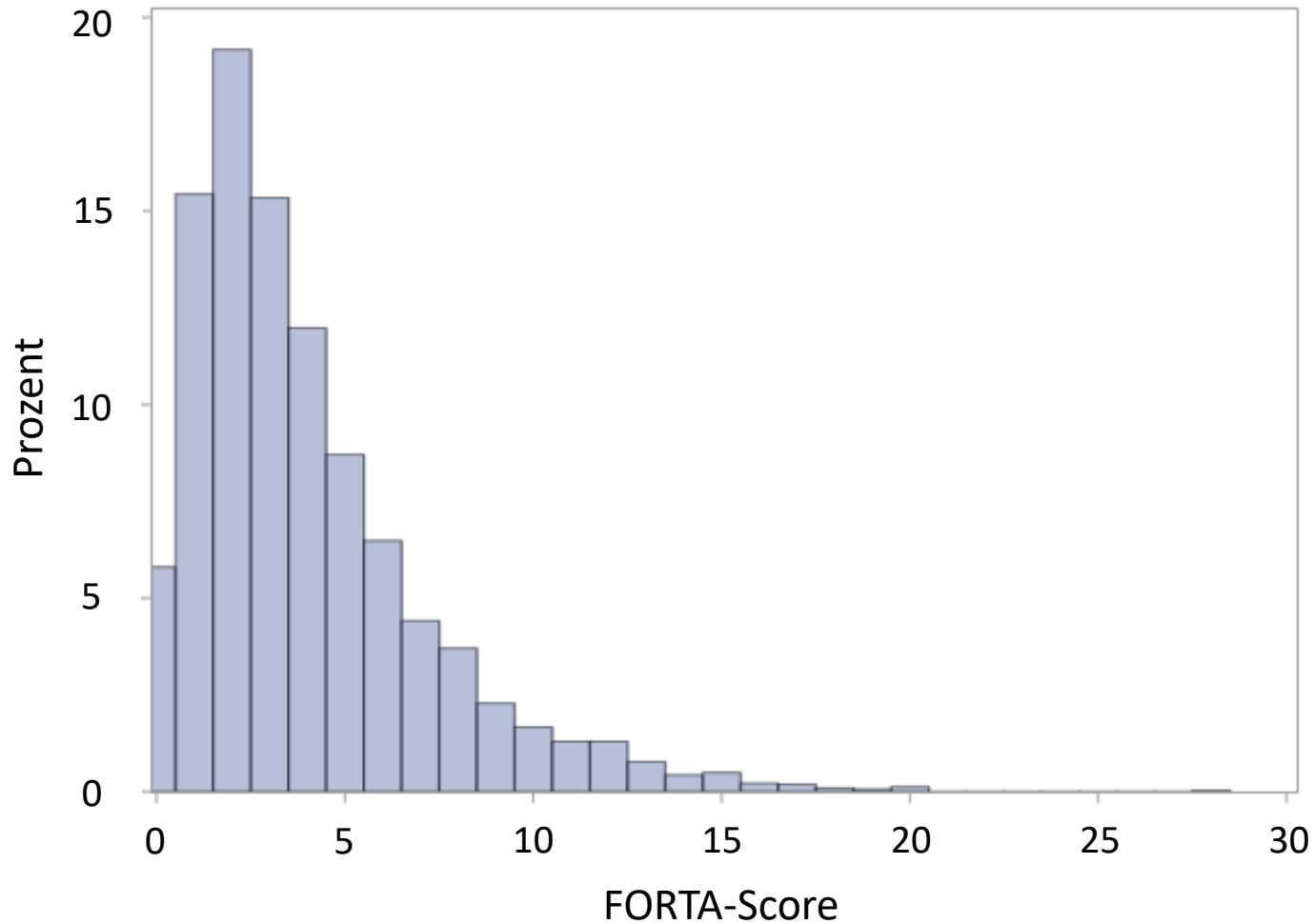
The screenshot shows the FORTA app interface. At the top, there is a hamburger menu icon and the text 'FORTA (Fit FOR The Aged)'. Below this is a search bar with the text 'Stoffklasse-/Substanz-Suche' and a search input field containing 'Ramipril'. The search results are listed below the input field, each with a rating 'A' in a green box on the right side. The results are:

Indikation	Rating
ACE-Hemmer (Arterielle Hypertonie)	A
ACE-Hemmer (Herzinsuffizienz)	A
ACE-Hemmer (Akutes Koronarsyndrom)	A
ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Chronische Therapie nach Herzinfarkt)	A



# Ergebnisse

Verteilung des FORTA-Scores bei 3.239 älteren Darmkrebspatienten ( $\geq 65$  J.)  
der DACHS-Studie







# Methoden – Adjustierung

## **Modell 1:**

- Alter und Geschlecht

## **Modell 2: Modell 1 plus:**

- Sozio-demographische Faktoren
- Lebensstilfaktoren
- Krebspezifische Variablen (Stadium, Lokation, Chemotherapie)

## **Modell 3: Modell 1-Variablen plus:**

- 30 Erkrankungen der FORTA-Liste
- Leistungsfähigkeit (ASA, ECOG oder Karnofsky-Index)
- Gebrechlichkeit (Frailty-Index)



# Ergebnisse – 5-J-Gesamtüberleben

	$N_{\text{total}}$	$N_{\text{cases}}$ (%)	Model 1*	Model 2†	Model 3‡
Variables			HR [95% CI]	HR [95% CI]	HR [95% CI]
<b>FORTA score</b>					
Per 1 point	—	—	1.06 [1.04–1.07]	1.07 [1.06–1.09]	1.05 [1.03–1.08]
0–1	688	156 (22.7)	Ref	Ref	Ref
2–3	1118	314 (28.1)	1.26 [1.04–1.52]	1.19 [0.98–1.44]	1.17 [0.96–1.43]
4–6	880	352 (40.0)	1.76 [1.45–2.12]	1.61 [1.32–1.95]	1.46 [1.18–1.82]
≥7	553	248 (44.9)	1.97 [1.60–2.41]	2.12 [1.72–2.61]	1.83 [1.40–2.40]
<b>PIM use</b>					
0	1535	415 (27.0)	Ref	Ref	Ref
2	844	283 (33.5)	1.22 [1.05–1.43]	1.21 [1.04–1.41]	1.14 [0.97–1.35]
≥4	860	372 (43.3)	1.56 [1.35–1.80]	1.65 [1.43–1.91]	1.44 [1.19–1.75]
<b>Underuse</b>					
0	1663	491 (29.5)	Ref	Ref	Ref
1	1008	344 (34.1)	1.16 [1.01–1.33]	1.14 [0.99–1.31]	1.04 [0.90–1.20]
≥2	568	235 (41.4)	1.41 [1.20–1.64]	1.37 [1.17–1.61]	1.06 [0.87–1.29]
<b>Overuse</b>					
0	1078	333 (30.9)	Ref	Ref	Ref
1	1262	406 (32.2)	1.03 [0.89–1.19]	0.98 [0.85–1.13]	1.01 [0.87–1.17]
2	604	218 (36.1)	1.15 [0.97–1.36]	1.08 [0.91–1.28]	1.13 [0.95–1.35]
≥3	295	113 (38.3)	1.22 [0.99–1.51]	1.21 [0.98–1.51]	1.28 [1.02–1.59]



# Weitere Ergebnisse in Kurzfassung

Ergebnisse für die Assoziation des FORTA-Scores mit der Mortalität unterschieden sich nicht nach:

- Krebsstadium (1+2 vs. 3 vs. 4)
- Alter (65-74 vs.  $\geq 75$  Jahre)
- Gebrechlichkeits-Index (Tertile)
- Kurze (1 Jahre) vs lange(5 Jahre) Nachbeobachtungszeit

Allerdings: Stärkere Zusammenhänge bei:

- Männern als bei Frauen
- Rektum- vs. Kolonkarzinom-Patienten
- Patienten mit Chemotherapie vs. Patienten ohne



# Fazit: PIM

## Vergleich der Ergebnisse der Meta-analyse und der DACHS-Studie für PIM & Mortalität

- RR (95%-KI) Meta-Analyse: 1.43 (1.08-1.88)
- HR (95%-KI) DACHS Modell 2: 1.42 (1.25-1.61)
- HR (95%-KI) DACHS Modell 3: 1.23 (1.05-1.44)

## Zusätzliche Erkenntnisse aus der DACHS-Studie

- Stärkere Assoziationen bei Männern als bei Frauen
- Erfassung der gesamten Medikationsqualität (z.B. mit FORTA) genauso wichtig wie PIM- oder Polypharmazie-Erfassung
- Randomisierte klinische Studie benötigt, um Nutzen der Anwendung von FORTA bei Krebspatienten zu evaluieren.



# Einleitung



## Agenda

- A** Systematischer Review mit Meta-analysen von Beobachtungsstudien zu der Assoziation von Polypharmazie and PIM mit der Mortalität älterer Krebspatienten.
- B** Ergebnisse **eigener Studie mit Darmkrebspatienten** (DACHS-Studie) zu der Assoziation von Polypharmazie und PIM mit der Mortalität.
- C** Vorstellung der geplanten OPTIMAL-Studie: **Randomisierte klinische Studie** zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung in der Reha bei älteren Krebspatienten.



# Ausblick auf die OPTIMAL – Studie

**Titel:** Optimierung der Begleitmedikation in der geriatrischen Onkologie (**OPTIMAL**)

**Design:** Randomisierte, kontrollierte Studie

**Förderung:** Deutsche Krebshilfe (In Begutachtung). Start evtl. Q1/2023

**Setting:** Reha

**Studienpopulation:** Krebspatienten (Darm, Prostata, Brust, Lunge),  
Alter  $\geq 65$  Jahre, Polypharmazie ( $\geq 5$  Medikamente)

**Fallzahl:** 514

**Interventionsgruppe:** Medikationsüberprüfung mit der FORTA-App

**Kontrollgruppe:** Übliche Versorgung

**Randomisation:** 1:1 auf Patientenebene

**Ethik:** Sonstige Studie (Keine AMG-Studie!)

**Primärer Endpunkt:** Lebensqualität 4 Monate nach Studienbeginn

**Sekundäre Endpunkte:** Veränderung des FORTA-Scores,  
Hospitalisierungen, Stürze, Fatigue, Mortalität

**Vergütung für Kliniken:** 100 Euro pro eingeschlossenen Patienten



# Ablauf in den Rehakliniken

Zu Rehabeginn

Am Anfang der  
Reha

Während der  
Reha

Entlassvisite

## Screening

- Screening auf geeignete Patienten in den Patientenakten oder bei der Aufnahmevisite
- Ausgabe Studieninformationsmaterialien

## Einschluss & Randomisation

- Einschluss bei Einwilligung des Patienten
- Ausgabe Fragebogen mit Patienten-ID
- Einschlussfax mit Patienten-ID, Einwilligungserklärung, derzeitiger Medikation und Diagnosen an Studienzentrum in HD
- Abnahme Blutprobe

## Randomisation und Medikationsreview

- Studienzentrum faxt Arzt Randomisation der Patienten-ID zu Interventions- oder Kontrollgruppe zu.
- In Interventionsgruppe: Medikationsreview durch die FORTA app durch den Studienarzt.

## Besprechung von Medikationsänderungen

- Besprechung von mögl. Medikationsänderungen mit Interventionsgruppe.
- "Placebo-Meeting" mit Kontrollgruppe
- Dokumentation der Medikationsänderungen und Versendung an Studienzentrum zusammen mit Baseline-Fragebogen des Patienten
- Information des Hausarztes in Entlassbrief



# Ablauf nach der Reha

Wird komplett von Studienzentrum in Heidelberg durchgeführt.

- Fragebögen 4, 8 und 12 Monate nach der Reha
- Mortalitätserfassung über 3 Jahre





# Quellenangaben

- (1) Chen LJ, Trares K, Laetsch DC, Nguyen TNM, Brenner H, Schöttker B. Systematic Review and Meta-Analysis on the Associations of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication With Adverse Outcomes in Older Cancer Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(6):1044-1052.
- (2) Chen LJ, Nguyen TNM, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, Schöttker B. Association of Polypharmacy with Colorectal Cancer Survival Among Older Patients. *Oncologist*. 2021;26(12):e2170-e2180.
- (3) Chen LJ, Nguyen TNM, Laetsch DC, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, Schöttker B. Association of Comedication Quality With Chemotherapy-Related Adverse Drug Reactions and Survival in Older Colorectal Cancer Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(5):1009-1019.

**PDF der Folien wird nach dem Kongress zum Download verfügbar sein!**

b.schoettker@dkfz.de

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

Ben Schöttker  
Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)