

Aus dem Institut für Public Health
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Medikation in einer Gruppe Hochaltriger mit besonderem
Schwerpunkt auf Schmerzmitteleinnahme

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josephine Buyny

aus Braunschweig

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungen	VII
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1. Medikamenteneinnahme im Alter	5
1.1.1. Potenziell inadäquate Medikamente	6
1.2. Schmerzmittel	7
1.2.1. Schmerzmitteleinnahme in Deutschland	7
1.2.2. Schmerzmittel im Alter	9
1.2.2.1. Potenziell inadäquate Analgetika	9
1.2.3. Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme	10
1.2.4. NSAR und gastrointestinale Nebenwirkungen	10
1.3. Relevanz	11
1.4. Zielsetzung	11
2. Methodik	13
2.1. Studienpopulation	13
2.2. Datenerfassung und Variablendefinition	14
2.2.1. Demographische Daten und sozioökonomischer Status	14
2.2.2. Medikamenteneinnahme	14
2.2.2.1. Schmerzmittel	17
2.2.2.2. Potenziell inadäquate Analgetika	20
2.2.2.3. Magensäuremedikation	20

2.2.3.	Lebensstilfaktoren.....	20
2.2.4.	Morbidität.....	21
2.2.5.	Erfassung von Nierenfunktion und Nierenstrukturschäden.....	22
2.3.	Labormethoden.....	22
2.4.	Statistische Datenanalyse.....	23
2.4.1.	Logistische Regressionsanalyse.....	23
3.	Ergebnisse.....	25
3.1.	Hauptcharakteristika stratifiziert nach Geschlecht.....	25
3.2.	Medikamenteneinnahme innerhalb der BIS-Kohorte.....	28
3.3.	Hauptcharakteristika stratifiziert nach der Schmerzmitteleinnahme.....	30
3.4.	Assoziation von demographischen, Lebensstil – und Risikofaktoren und einer Schmerzmitteleinnahme.....	34
3.5.	Schmerzmitteleinnahme innerhalb der BIS-Kohorte.....	36
3.6.	Schmerzmittel + Gesundheitszustand.....	42
3.7.	Schmerzmittel und Nierenfunktionsschäden sowie Nierenstrukturschäden.....	43
3.8.	NSAR–Einnahme und Magensäuremedikamente.....	45
4.	Diskussion.....	47
4.1.	Medikation.....	47
4.2.	Schmerzmittel.....	49
4.2.1.	Schmerzmittel und Lifestylefaktoren.....	52
4.2.2.	Schmerzmittel und Gesundheitszustand.....	54
4.2.3.	Stufenschema der Schmerztherapie.....	55
4.2.3.1.	Nicht-Opioidanalgetika.....	56
4.2.3.2.	Opioidanalgetika.....	57
4.2.3.3.	Ko-Analgetika.....	57
4.2.4.	Potenziell inadäquate Analgetika.....	58
4.2.4.1.	Schmerzmittel und Nierenfunktion.....	58

4.2.4.2. NSAR-Einnahme und Magensäuremedikation	59
4.3. Stärken und Schwächen der Arbeit	60
5. Schlussfolgerung und Ausblick	63
6. Literaturverzeichnis	65
7. Eidesstattliche Versicherung	77
8. Lebenslauf	79
9. Danksagung	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Fehlende Werte	16
Tabelle 2. Zuordnung ATC-Codes zu Schmerzmitteln	17
Tabelle 3. Zuordnung ATC-Codes zu potenziell inadäquaten Analgetika.....	20
Tabelle 4. Referenzkategorien der unabhängigen Variablen in der logistischen Regressionsanalyse	24
Tabelle 5. Hauptmerkmale der BIS-Population stratifiziert nach Geschlecht.....	26
Tabelle 6. Medikamenteneinnahme nach OTC-Präparaten und rezeptpflichtigen Präparaten, für Alter und Geschlecht	28
Tabelle 7. Medikamentenanzahl und Polypharmazie differenziert nach Alter und Geschlecht.....	29
Tabelle 8. Die zehn am häufigsten eingenommenen Medikamente	29
Tabelle 9. Hauptmerkmale der BIS-Population, stratifiziert nach Schmerzmitteleinnahme	32
Tabelle 10. Logistische Regression: Welche Faktoren beeinflussen die Chance einer Schmerzmitteleinnahme?	35
Tabelle 11. Regelmäßige Schmerzmitteleinnahme sowie Einnahme bei Bedarf, stratifiziert nach Geschlecht.....	37
Tabelle 12. Freiverkäufliche und rezeptpflichtige Schmerzmittel, stratifiziert nach Einkommen und Geschlecht.....	37
Tabelle 13. Alter und Geschlecht von Probanden mit einer Einnahme von mehr als einem Schmerzmittel.....	38
Tabelle 14. Polyanalgetika aufgeteilt nach regelmäßig und bei Bedarf	39
Tabelle 15. Die häufigsten Schmerzmittelgruppen	39
Tabelle 16. Die häufigsten Schmerzmittel nach Wirkstoff.....	40
Tabelle 17. Die häufigsten Schmerzmittel und Schmerzmittelgruppen stratifiziert nach Alter	41
Tabelle 18. Potenziell inadäquate Medikamente – Schmerzmittel.....	42
Tabelle 19. eGFR und ACR von Probanden die Schmerzmittel einnahmen	44
Tabelle 20. eGFR und ACR von Probanden die Schmerzmittel einnahmen inklusive und exklusive NSAR (N = 652).....	45
Tabelle 21. NSAR-Einnahme stratifiziert nach Geschlecht und betrachtet zusammen mit der Einnahme von niedrig dosiertem ASS und Magensäuremedikamenten.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Probanden mit positiver Schmerzmittelanamnese, stratifiziert nach Geschlecht.....	30
Abbildung 2. Subjektiver Gesundheitszustand und Analgetika (N=2069).....	42
Abbildung 3. Charlson Comorbidity Index - age corrected und Analgetika (N=2069)	43

Abkürzungen

Abb. = Abbildung

ACR = Albumin-Creatinin-Ratio – Albumin-Kreatinin Quotient

AiD = Arzneimittel-Informations-Dienste

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome – erworbenes
Immunschwächesyndrom

AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse

ASS = Acetylsalicylsäure

ATC = Anatomic Therapeutic Chemical – Anatomisch Therapeutisch Chemisch

BACE-Studie = Back Complaints in the Elders Study

BGS98 = Bundes-Gesundheitssurvey 1998

BIS = Berliner Initiative Studie

BMI = Body-Mass-Index

°C = Grad Celsius

CASMIN = Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations

CCI = Charlson Comorbidity Index

CCla = Charlson Comorbidity Index – altersadaptiert

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

COPD = chronic obstructive pulmonary disease – chronisch obstruktive
Lungenerkrankung

CSE-Hemmer = Cholesterinsyntheseenzymhemmer

DEGS1 = Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

dL = Deziliter

€ = Euro

eCRF = elektronische Case Report Form

EDTA = Ethylendiamintetraacetat

eGFR = estimated glomerular filtration rate – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EphMRA = European Pharmaceutical Market Research Association

Et al. = et alii, et aliae, et alia – und andere

EU = Europäische Union

g = gramm

GEDA = Gesundheit in Deutschland aktuell

HBA1c = Hämoglobin A1c

HCT = Hydrochlorothiazid

ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter
Gesundheitsprobleme

IDMS = Isotope Dilution Mass Spectrometry – massenspektrometrische
Isotopenverdünnungsanalyse

IQA = Interquartilsabstand

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Kg = Kilogramm

KI = Konfidenzintervall

m² = Quadratmeter

max = Maximum

min = Minute

mg = Milligramm

ml = Milliliter

mmHG = Millimeter-Quecksilbersäule

N = Summe

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika / NSAID = Non-steroidal Anti inflammatory
Drugs

OTC = Over the counter

PENIA = particle-enhanced nephelometric assay – Partikel-verstärkte Immuno-
Nephelometrie

RKI = Robert Koch-Institut

RZP = Rezeptpflichtig

S2k-Leitlinie = Stufe 2 konsensbasierte Leitlinie

s. = siehe

s.a. = siehe auch

SD = standard deviation – Standardabweichung

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences (Statistikprogramm)

s.u. = siehe unten

u.a. = unter anderem

U.S. = United States

USA = United States of America

Vgl. = vergleiche

vs. = versus

WHO = World Health Organisation – Weltgesundheitsorganisation

z.B. = zum Beispiel

ZNS = zentrales Nervensystem

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde nur die männliche Form verwendet, es sind aber alle Geschlechter damit gemeint.

Zusammenfassung

Einleitung: Die medizinische Versorgung in Deutschland sieht sich im Rahmen des demographischen Wandels einem zunehmend älter werdenden Patientenklientel gegenüber. Dennoch sind Studien in dieser Altersgruppe rar. Die Berliner Initiative Studie (BIS) untersucht ausschließlich Menschen, die mindestens 70 Jahre alt sind. Ziel dieser Arbeit ist es, die Epidemiologie der Medikamenten- und insbesondere der Schmerzmitteleinnahme in der älteren und hochaltrigen Bevölkerung besser zu verstehen.

Methodik: Insgesamt wurden 2069 Probanden für diese populationsbasierte Kohortenstudie aus dem erweiterten Berliner Raum rekrutiert. Die aktuelle Medikation wurde im Rahmen eines Interviews erfasst. Sämtliche Medikamente wurden mit Hilfe des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Codes kodiert und weiterführend ausgewertet. Potenziell inadäquate Medikamente wurden anhand der PRISCUS-Liste bestimmt. Die statistische Auswertung der Daten, einschließlich der logistischen Regressionsanalyse, erfolgte pseudonymisiert über SPSS und Microsoft Excel. Für diese Arbeit wurden die Daten der Baseline-Visite der BIS aus den Jahren 2009 – 2011 untersucht.

Ergebnisse: Der überwiegende Teil der Probanden (97,1%) nahm Medikamente ein. Fünf Medikamente oder mehr, entsprechend einer Polypharmazie, wurden von 66,7% der Probanden eingenommen. Ein zunehmender Anstieg der Prävalenz von Polypharmazie war mit steigendem Alter zu beobachten. Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) war das Medikament, das in der BIS insgesamt am häufigsten eingenommen wurde. Knapp ein Drittel der Kohorte nahm Schmerzmittel ein. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) stellten die am häufigsten eingenommenen Schmerzmittel dar. Zu 43,2% wurden Schmerzmittel regelmäßig konsumiert. Analgetika wurden häufiger verschrieben als freiverkäuflich erworben. Weibliches Geschlecht, moderater Alkoholkonsum, geringe körperliche Betätigung und ein als schlecht empfundener subjektiver Gesundheitszustand waren mit einer erhöhten Schmerzmitteleinnahme assoziiert. Metamizol wurde von ≥ 80 -Jährigen signifikant häufiger eingenommen als von 70 – 79-Jährigen. Potenziell inadäquate Analgetika wurden von 24 Probanden (3,7%)

eingenommen. Probanden mit normaler Nierenfunktion, die ein Schmerzmittel benötigten, nahmen zu 69,0% ein NSAR ein, bei Probanden mit reduzierter Nierenfunktion waren es 55,2%. Zusätzlich zur regelmäßigen Einnahme von NSAR nahmen ungefähr ein Drittel der Probanden ein Magensäure-hemmendes Medikament ein.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse aus der Baseline-Visite der BIS führen zu einem umfassenden Einblick in die Epidemiologie der Medikation und Schmerzmedikation der älteren Bevölkerung. Die hohen Prävalenzen für Polypharmazie beinhalten auch die vorhandene Selbstmedikation. Somit sollte jene Selbstmedikation beim Verschreiben von Medikamenten im hohen Alter große Aufmerksamkeit erhalten. Auch einige NSAR sind freiverkäuflich erhältlich. Trotz bekannter gastrointestinaler und nierenschädigender Komplikationen finden sich viele Vertreter der NSAR nicht auf der PRISCUS-Liste wieder. In der BIS zeigte sich, dass eine Anpassung bei reduzierter Nierenfunktion bereits zum Teil erfolgte. Eine leitliniengerechte Prävention von gastrointestinalen Komplikationen mit Magensäure-hemmenden Medikamenten bei NSAR-Einnahme fand oftmals nicht statt.

Abstract

Introduction: Medical Care in Germany is facing an aging patient clientele due to demographic changes. Yet, medical studies for this age group remain scarce. The Berlin Initiative Study (BIS) included individuals who were at least 70 years of age. The objective of this study was to achieve a better understanding of the epidemiology of medication and analgesic use in the elderly.

Methods: A total of 2069 participants were recruited for this population-based cohort-study from the greater Berlin area. The current medication was determined through an interview. Medication was sampled through the Anatomic-Therapeutic-Chemical (ATC)-Code and further evaluated. Potentially inadequate analgesics are based on the PRISCUS-list. Statistical analysis including the logistic regression analysis of the collected pseudonymized data used SPSS and Microsoft Excel. The Data of the BIS Baseline visit from 2009 – 2011 have been analyzed in this thesis.

Results: Medications were used by most participants (97,1%). 66.7% of the participants took five or more drugs. Prevalence of polypharmacy increased continually with age. Low dose acetylsalicylic acid was the most frequently used medication in the BIS. One third of participants consumed analgesic drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) were the most widely used analgesic group. 43.2% of all analgesics were used regularly. Analgesics were more often prescribed than acquired over the counter (OTC). Female gender, moderate alcohol consumption, low physical activity and poorly rated subjective health were associated with the use of analgesic drugs. Metamizole was used significantly more often in ≥ 80 -year-olds than in 70 – 79-year-olds. Potentially inadequate analgesics were used by 24 participants (3,7%). 69% of participants with a normal kidney function, who needed analgesic medication, took NSAID opposed to 55.2% of participants with reduced kidney function. In addition to regular use of NSAID, 35.9% of participants used medication for stomach protection.

Conclusion: The results of the Baseline-visit of the BIS help to gain a more thorough view on medication and analgesic use in an elderly cohort. The high prevalence of polypharmacy also includes OTC-medication. This should require more emphasis on

OTC-medication when prescribing medication for the elderly. The well-established PRISCUS-list for potentially inadequate drugs cautions only about a handful of analgesics. Despite that, gastrointestinal as well as kidney complications are well known in literature especially for NSAID. The BIS demonstrates that an adjustment for reduced kidney function was partly done. A guideline-based prevention of gastrointestinal complications with medication for stomach protection was infrequently performed.

1. Einleitung

Aufgrund des demographischen Wandels sieht sich die Medizin in Deutschland einem zunehmend älter werdenden Patientenklitel gegenüber. Im Jahr 2018 waren bereits 28,2% der Bevölkerung in Deutschland 60 Jahre oder älter (1). Hochaltrigkeit wird als Alter über 80 Jahren definiert (2). Laut Statistischem Bundesamt waren im Jahr 2018 bereits 5,4 Millionen Menschen (6,5%) der deutschen Bevölkerung 80 Jahre oder älter (1).

Durch diesen Wandel hat sich ein neues Gebiet der Inneren Medizin herausgebildet. Die „Geriatric, auch bekannt als Altersmedizin, ist die Lehre von den Krankheiten des alternden Menschen“ (3). Zwischen zunehmendem Alter und Multimorbidität besteht ein Zusammenhang (4). Multimorbidität wird als das Vorhandensein von mehreren chronischen Krankheiten, meist zweien oder mehreren, definiert (5). Eine deutsche Studie, mit Daten von GEDA 2012 (Gesundheit in Deutschland aktuell) des Robert Koch Instituts zeigt, dass über 70% der über 70-Jährigen davon betroffen sind (4). Die Rate an multimorbid erkrankten Patienten ist in den letzten Jahren bereits gestiegen (6) und ein weiterer Anstieg ist zu erwarten (7). Chronische Krankheiten sind Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum bestehen und bei denen aktuell nur eine symptomatische, jedoch keine ursächliche Therapie verfügbar ist (8). Die leitliniengerechte Behandlung und damit auch die medikamentöse Therapie von chronischen Krankheiten hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert (9). Dies hat, vor allem in der älteren Bevölkerung, zu Veränderungen in der Medikamenteneinnahme geführt.

1.1. Medikamenteneinnahme im Alter

Die Anzahl der eingenommenen Medikamente hat sich in den vergangenen Jahrzehnten ständig erhöht (10). Ursächlich dafür sind eine älter werdende Bevölkerung (11), auf einzelne Krankheiten fokussierte Leitlinien (12), aber wahrscheinlich auch die ständig voranschreitenden Entwicklungen in der Pharmakotherapie, da für viele Krankheiten mittlerweile medikamentöse Therapien verfügbar sind. All das führt zu Polypharmazie (13).

Polypharmazie bezeichnet in der Regel die tägliche Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten (14). Die Problematik von Polypharmazie ergibt sich durch die Gefahr von Arzneimittelwechselwirkungen (10) und der Einnahme von potenziell inadäquaten Medikamenten (15). Zudem wird eine abnehmende Therapieadhärenz bei zunehmender Anzahl von Medikamenten beschrieben (16).

Dies stellt eine große Herausforderung der Medizin aktuell sowie durch den demographischen Wandel, auch noch zunehmend in den kommenden Jahren dar.

Im Arzneiverordnungs-Report 2019 werden Herz-Kreislauf-Medikamente, Medikamente für Ernährung und Stoffwechsel, Medikamente für Blut und blutbildende Organe sowie Medikamente für das Nervensystem, zu denen auch die Analgetika zählen, als die am häufigsten verschriebenen Medikamenten bei über 70-Jährigen beschrieben, wobei eine genauere Charakterisierung der Population ausbleibt (17). Die RKI-Daten (DEGS1 – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) wiederum beinhalten lediglich Studienteilnehmer bis zu einem Alter von 79 Jahren (18) und zeigen eine Zunahme der Medikation bei den über 50-Jährigen. Herz-Kreislauf-Medikamente gehören auch bei DEGS1 zu den am häufigsten eingenommenen Präparaten (18).

Neben den verschreibungspflichtigen Präparaten, gibt es in Deutschland noch ein breites Angebot an freiverkäuflichen, bzw. OTC-Medikamenten („Over the counter“). Die Definition des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte für OTC-Produkte lautet wie folgt: „Der Begriff bezeichnet alle nicht verschreibungspflichtigen Produkte und Arzneimittel zur Selbstbehandlung.“ (19). Laut einer Versicherten-Umfrage der AOK bei über 65-Jährigen im Jahr 2012 nahmen knapp 30% zusätzlich zu verschriebenen Präparaten noch freiverkäufliche Medikamente ein (20). 32,3% dieser freiverkäuflichen Medikamente entfielen dabei auf Schmerzmittel (20).

1.1.1. Potenziell inadäquate Medikamente

Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren Menschen stellen ein tägliches Problem in der geriatrischen Medizin dar. 2011 wurde die deutsche PRISCUS-Liste mit dem Ziel veröffentlicht, eine für den deutschen Arzneimittelmarkt gültige Auflistung von Wirkstoffen, die bei Älteren gemieden werden sollten, zur Verfügung zu stellen (21). ZNS-Funktionsstörungen, orthostatische Dysfunktionen und eine erhöhte Mortalität zählen dabei u.a. zu den Gründen warum Medikamente auf die Liste kamen (22). Um Ärzte bei der medikamentösen Behandlung ihrer Patienten praktisch zu unterstützen wurde

versucht, für potenziell inadäquate Arzneimittel eine wirksame Alternative aufzuführen (21).

1.2. Schmerzmittel

Bei der Verschreibung von Schmerzmitteln stellt das WHO-Stufenschema der Schmerzmitteltherapie ein gut etabliertes Werkzeug in der Behandlung von Schmerzzuständen dar. Im Kern beschreibt es ein systematisches Vorgehen von niedrigpotenten Schmerzmitteln hin zu hochpotenten Schmerzmitteln. Zusätzlich enthält es eine Empfehlung zur Kombination mit Ko-Analgetika und Medikamenten zur Minderung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (23). Die gleichzeitige Einnahme von mehr als einem Schmerzmittel, vorausgesetzt es handelt sich um verschiedene Wirkstoffgruppen, kann somit unter Umständen durchaus empfehlenswert sein.

Grundsätzlich werden Nicht-Opioidanalgetika und Opioidanalgetika unterschieden. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol und Metamizol sind die bekanntesten Wirkstoffgruppen der Nicht-Opioidanalgetika.

Opioidanalgetika werden in niedrigpotente und hochpotente Opiode unterteilt. Allen Opioiden ist die Wirkung über Opioidrezeptoren gemein, die meisten Opiode besitzen dabei eine μ -Rezeptor vermittelte Wirkungsweise (24).

Zusätzlich zu den oben genannten Gruppen gibt es noch die Ko-Analgetika, darunter fällt ein breites Bild an Wirkstoffen die allesamt ursprünglich für andere Indikationen als der Schmerztherapie eingesetzt wurden (25). Hierunter fallen beispielsweise Antiepileptika, die mittlerweile in der Schmerzmitteltherapie gut etabliert sind, insbesondere für neuropathische Schmerzen (26, 27).

1.2.1. Schmerzmitteleinnahme in Deutschland

Prävalenzen für die Einnahme von Schmerzmitteln in der Gesamtbevölkerung Deutschlands schwanken zwischen 21% und 29% (28, 29). Viele Nicht-Opioidanalgetika wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure (ASS) und Paracetamol sind sowohl freiverkäuflich (englisch: „Over the counter“, OTC) als auch rezeptpflichtig erhältlich. Dies hängt von der Dosierung und Packungsgröße ab und soll so unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch

Überdosierungen mindern (30, 31). Diese Schmerzmittel werden in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland häufiger als OTC-Medikament erworben und im Vergleich dazu seltener verschrieben (28).

Das rezeptpflichtige Nicht-Opioid Analgetikum Metamizol ist eines der am häufigsten verschriebenen Schmerzmittel in Deutschland (29). Allerdings kann eine Metamizol-Einnahme zu Agranulozytosen führen. Über 50 Fälle von Metamizol-assoziierte Agranulozytose wurden im Jahre 2011 in Deutschland diagnostiziert (32). Die Mortalität bei Agranulozytose lag für Fälle zwischen 1990 und 2012 bei 23,6% (32). Aufgrund dessen ist Metamizol in einigen Ländern der EU sowie in den USA nicht zugelassen (32). Flupirtin ist ein weiteres umstrittenes Schmerzmittel. Im Gegensatz zu Metamizol wurde es im Jahr 2018 aufgrund von Lebertoxizität allerdings endgültig vom deutschen Arzneimittelmarkt genommen (33), nachdem es zuvor schon ausschließlich rezeptpflichtig erhältlich war.

Die Abgabe von Opioiden wird in Deutschland durch das Betäubungsmittelgesetz geregelt. In diesem wird u.a. beschrieben, welche Präparate reguliert werden, sowie deren Abgabe und Erwerb klar definiert (34). Damit wurde auch eine weitere Hürde bei der Herausgabe von Medikamenten mit einem potenziell hohen Abhängigkeitsrisiko geschaffen.

Die andauernde Opioidkrise in den USA hat dennoch auch in Deutschland Diskussionen über die Verschreibung von Opioiden ausgelöst. In den USA kam es seit Mitte der 90er Jahre zu einem starken Anstieg der verschriebenen Opioiden, besonders von Oxycodon (35). Ursächlich werden dafür häufig liberale Gesetze sowie ein aggressives Marketing der Pharmaindustrie angegeben (35).

Aktuell kann in Deutschland nicht von einer Opioidkrise gesprochen werden (36), auch wenn der Pro-Kopf Verbrauch von Opioiden in Deutschland ebenfalls recht hoch ist (35, 37). Doch die Zahl der Opioidabhängigen blieb in den vergangenen 20 Jahren stabil (38). Auch die 1-Jahres-Prävalenz von Abhängigkeit oder Missbrauch von verschriebenen Opioiden, die zu Krankenhausaufenthalten geführt haben, lag im Jahr 2012 bei 0,56% in Deutschland (39). Die Bundesregierung sah im Jahr 2019 in ihrer Antwort auf die „Kleine Anfrage der Fraktion Die Linke“ ebenfalls keinen Anhalt für eine beginnende Opioidkrise in Deutschland (40).

1.2.2. Schmerzmittel im Alter

Im Alter (65 Jahre und älter), berichten über 60% der Bevölkerung von chronischen Schmerzen (41). Grundsätzlich nehmen über 65-Jährige in Deutschland häufiger verschriebene Schmerzmittel ein als OTC-Präparate (28). Dies steht im Gegensatz zur erwachsenen Gesamtbevölkerung (28).

In der Therapie von Schmerzen ergeben sich für ältere Menschen einige zusätzliche Besonderheiten. So gilt bei der Therapie mit Opioiden bei Älteren der Grundsatz „start low and go slow“, zu Deutsch in etwa – starte niedrig und dosiere langsam höher – womit ein vorsichtiger, niedrigdosierter Start der Therapie und eine langsame titrierte Steigerung der Opioidmedikation gemeint ist (42).

Die Prävalenz von Schmerzen steigt mit zunehmendem Alter an (41). Besonders muskuloskeletale Schmerzen z.B. Rückenschmerzen, sowie periphere neuropathische Schmerzen stehen dabei im Vordergrund (41). Die Häufigkeit von neuropathischen Schmerzen bei Älteren (41) sollte bei der Wahl der Schmerzmittel berücksichtigt werden. Unter anderem werden Antidepressiva und Antiepileptika anstatt klassischer Analgetika für die Therapie von neuropathischen Schmerzen empfohlen (27).

Schmerzmittel tragen zu Polypharmazie bei, insbesondere, wenn mehr als eins eingenommen wird. Je nach eingenommenem Schmerzmittel ergeben sich dabei unterschiedliche potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Einige Analgetika wurden dabei von der deutschen PRISCUS-Liste sogar als potenziell inadäquat für Ältere eingestuft.

1.2.2.1. Potenziell inadäquate Analgetika

Die PRISCUS-Liste identifiziert allerdings nur wenige Analgetika als potenziell inadäquat. Als Grund für die Aufnahme stehen dabei gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund (22). Häufig genutzte NSAR wie Ibuprofen und ASS finden sich dagegen nicht auf der PRISCUS-Liste. International anwendbare Listen, wie beispielsweise die Start-/Stopp-Listen, verfolgen einen flexibleren Ansatz. Dort werden auch bestimmte patientengebundene Risikofaktoren, wie z.B. eine Niereninsuffizienz, berücksichtigt (43). Dadurch werden z.T. deutlich mehr Analgetika als potenziell schädigend für ältere Patienten identifiziert (43). Durch den patientenfokussierten Ansatz der Start-/Stopp-Listen ergibt sich allerdings eine deutlich komplexere Anwendung. Die Entwickler der

PRISCUS-Liste haben sich für ein übersichtlicheres System entschieden. Es finden sich weniger Medikamente darauf, jedoch jeweils mit alternativen Therapieanschlüssen (21). Sollte eine Therapie mit einem Medikament auf der PRISCUS-Liste unumgänglich sein, finden sich zudem Behandlungsvorschläge, wie z.B. Dosisanpassungen (21).

1.2.3. Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme

Die Niere spielt bei der Eliminierung von Medikamenten häufig eine entscheidende Rolle. Über die Ausscheidung bestimmt dabei u.a. die glomeruläre Filtration (44). Ab dem 40. Lebensjahr kommt es natürlicherweise zu einer zunehmenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (45). Besonders im Alter gilt es dies zu beachten, da es selbst bei nierengesunden, älteren Menschen zu einer abnehmenden Nierenfunktion und damit zu einer geringeren Eliminierung von einigen Medikamenten kommen kann.

Besteht eine Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Arzneimitteln, die hauptsächlich über die Nieren eliminiert werden, kommen (44). Dies kann eine Anpassung der Dosierung erforderlich machen.

Insbesondere NSAR können über verschiedene Mechanismen, wie eine Reduktion der Nierendurchblutung (24), das Auftreten von akuter Niereninsuffizienz begünstigen (46, 47). Eine Assoziation zwischen NSAR-Einnahme und chronischer Niereninsuffizienz ist jedoch nicht bewiesen, aktuelle Daten zeigen sie auch für die ältere Bevölkerung nicht (48). Generell sind NSAR aber mit nephrologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert (47, 49).

1.2.4. NSAR und gastrointestinale Nebenwirkungen

Die Einnahme von NSAR kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, insbesondere mit Magengeschwüren, einhergehen (49). Im Alter ab 65 Jahren wird bei einer chronischen Einnahme von NSAR die zusätzliche Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren empfohlen (50). Generell wird nur eine kurzzeitige, möglichst niedrig dosierte NSAR-Einnahme bei Älteren empfohlen (42).

In einer 2006 veröffentlichten prospektiven Studie (Erwachsene ab 18 Jahren, medianes Alter 53 Jahre) hatten 44% nach mindestens zweiwöchiger Einnahme von NSAR Dyspepsie oder Geschwüren (51). Außerdem erhöht die gemeinsame Einnahme von NSAR zur

Schmerzlinderung und niedrig dosiertem ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung das Risiko für gastrointestinale Komplikationen (52).

1.3. Relevanz

Ältere Menschen sind weiterhin in klinischen Studien unterrepräsentiert (53, 54). Auch in großen deutschen epidemiologischen Studien sind hochaltrige Menschen durch obere Altersgrenzen häufig ausgeschlossen (55). Gründe für diese mangelnde Repräsentativität sind sicherlich vielfältig und können u.a. mit der schwierigeren Rekrutierung zusammenhängen (56). Oftmals erfolgt ab dem 60. bzw. 65. Lebensjahr keine weitere Differenzierung von Altersgruppen, sodass eine Unterscheidung zwischen Älteren und Hochaltrigen nicht möglich ist.

Das Robert Koch Institut führt in regelmäßigen Abständen Gesundheitsmonitorings der deutschen Bevölkerung durch. Das zuletzt durchgeführte Monitoring DEGS1 schloss in den repräsentativen Querschnitt lediglich Erwachsene bis 79 Jahren ein (18). Im kommenden Erhebungszeitraum ab dem Jahre 2020 werden erstmals hochaltrige Menschen ab dem 80. Lebensjahr mit einbezogen (57). Dies kann als ein positives Signal für die Sichtbarkeit von älteren Menschen in Studien gewertet werden.

Die Berliner Initiative Studie ist eine populationsbasierte Kohortenstudie mit einem nephrologischen und geriatrischen Fokus. Dabei wurde u.a. auch die Medikation dieser Kohorte erfasst. Zudem bietet diese Arbeit eine Aufschlüsselung der Altersgruppen in fünf Jahresschritten bis über das 90. Lebensjahr hinaus. Daraus ergibt sich ein Einblick in die Epidemiologie der Medikamenteneinnahme, mit Fokus auf Schmerzmittel, der hochaltrigen Bevölkerung in Berlin, Deutschland.

1.4. Zielsetzung

Diese Arbeit hat zum Ziel, die Medikamenteneinnahme in der älteren Bevölkerung, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Aspekten und Lebensstilfaktoren zu untersuchen, wobei sich ein besonderer Fokus auf die Schmerzmitteleinnahme richtet. Hierfür werden Daten der Berliner Initiative Studie (BIS) genutzt. Aufgrund des nephrologischen Schwerpunktes der BIS liegt ein weiterer Schwerpunkt auf dem

Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und Nierenfunktions- sowie Nierenstrukturschäden in der hochaltrigen Bevölkerung.

Insgesamt ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie gestaltet sich die Epidemiologie der Medikamenteneinnahme mit besonderem Fokus auf Schmerzmittel bei über 70-Jährigen?
 - Wie ist die Prävalenz der Polypharmazie bei über 70-Jährigen?
 - Welches sind die am häufigsten eingenommenen Medikamenten- und Schmerzmittelgruppen bei über 70-Jährigen?
 - Inwiefern erfolgt eine Anpassung der NSAR-Einnahme bei Nierenfunktions- und Nierenstrukturschäden bei über 70-Jährigen?
 - Wie häufig werden zusätzlich zur chronischen NSAR-Einnahme Medikamente zum Schutz der Magenschleimhaut bei über 70-Jährigen eingenommen?
 - Welche Faktoren sind mit der Einnahme von Schmerzmitteln bei über 70-Jährigen assoziiert?

2. Methodik

2.1. Studienpopulation

Bei der Berliner Initiative Studie (BIS) handelt es sich um eine populationsbasierte Kohortenstudie (58), deren übergeordnetes Ziel ein besseres Verständnis der Epidemiologie der Niereninsuffizienz im Alter ist. Im Rahmen von sich alle zwei Jahre wiederholenden Studienvisiten wurden Daten erhoben, die vor allem im Zusammenhang mit dem fortgeschrittenen Alter von Bedeutung sind, so auch die vollständige Medikation der Probanden. Von August 2014 bis März 2017 war es mir im Rahmen meiner Doktorarbeit möglich, selbstständig mehrere hundert Studienvisiten der Follow-Up Visiten drei und vier durchzuführen und somit zur Datenerhebung der BIS beizutragen.

Für die Fragestellung dieser Arbeit werden die Daten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses („Baseline-Visite“) verwendet (Querschnittsstudie).

Während der ersten Visite konnten 2069 Probanden, die alle mindestens 70 Jahre alt waren, zwischen November 2009 und Juni 2011 in die Studie eingeschlossen werden.

Zusätzliche Einschlusskriterien waren eine Mitgliedschaft in der AOK und ein Wohnsitz im erweiterten Berliner Raum. Aktuelle Dialysepatienten, Nierentransplantierte sowie Pflegefälle (Pflegestufe Stufe 3) wurden ausgeschlossen.

Die Berliner Initiative Studie kooperiert mit verschiedenen nephrologischen Praxen und Krankenhäusern. Dadurch ergaben sich 13 über Berlin verteilte teilnehmende Zentren, in denen die Visiten bisher durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden während der Baseline-Visite auch 25 Probanden aufgrund ihrer Gebrechlichkeit im Rahmen von Hausbesuchen visitiert. Die Visite wurde von geschultem medizinischem Personal durchgeführt und begann mit einer ausführlichen Aufklärung. Eine Einverständniserklärung wurde von sämtlichen Teilnehmern unterschrieben. Alle Probanden beantworteten einen standardisierten Fragebogen über ihre demographischen Daten, Lebensstil und über Medikamente sowie Komorbiditäten (s.u.). Des Weiteren erfolgte eine klinische Untersuchung, welche zwei Blutdruckmessungen, die Erfassung des Pulses, die Messung der Körpermaße sowie eine Blutentnahme (Serum- und EDTA-Röhrchen) und die Abgabe einer Urinprobe umfasste. Die Proben wurden dann, jeweils zur Hälfte, direkt in das Labor nach Heidelberg (Synlab) versandt, beziehungsweise in der BIS-Biobank der Charité bei -80°C zunächst eingefroren. Sämtliche Daten der Visite wurden in einem elektronischen Case Report Form (eCRF) erfasst.

Ein Ethikvotum der Charité-Universitätsmedizin Berlin liegt vor, Nummer EA2/009/08.

2.2. Datenerfassung und Variablendefinition

2.2.1. Demographische Daten und sozioökonomischer Status

Die Kohorte wurde sowohl nach Alter (70 – 74 Jahre, 75 – 79 Jahre, 80 – 84 Jahre, 85 – 89 Jahre, >90 Jahre) als auch nach Geschlecht stratifiziert. Weiterhin wurden der Familienstand sowie eine bestehende Partnerschaft erfragt.

Zur Erfassung des sozioökonomischen Status wurden das Einkommen und das Bildungsniveau abgefragt. Letzteres wurde nach dem Casmin-Short in niedrig, mittel und hoch eingeteilt. Die Berechnung des Niveaus erfolgt dabei aus der Kombination des höchsten Schulabschlusses mit dem höchsten Berufsabschluss (59). Als niedriger Casmin-Short gilt dabei kein Abschluss sowie ein Haupt-/Volksschulabschluss mit oder ohne anschließender Lehre. Eine mittlere Reife mit oder ohne anschließender Lehre sowie ein Fachabitur/Abitur mit oder ohne anschließender Lehre ergeben einen mittleren Casmin-Short. Fachhochschulabschlüsse und Hochschulabschlüsse führen zu einem hohen Casmin-Short. Das individuelle monatliche Nettoeinkommen wurde ebenfalls in drei Gruppen unterteilt (<1000€, 1000 – 1999€, ≥2000€).

2.2.2. Medikamenteneinnahme

Die Medikamenteneinnahme wurde während der Visite über drei verschiedene Fragen erhoben, die ihre Schwerpunkte bei regelmäßiger Medikation, Bedarfsmedikation und pflanzlicher/homöopathischer Medikation hatten. Die Erfassung der Medikamentendosierung erfolgte während der Baseline Visite nicht. Alle erfassten Medikamente wurden nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem codiert. Beim ATC-Code werden Medikamente nach dem Organ klassifiziert, auf welches sie wirken sowie nach therapeutischen und chemischen Gesichtspunkten weiter stratifiziert (60). Bei den Freitexteingaben unter pflanzlicher/homöopathischer Medikation habe ich im Rahmen meiner Doktorarbeit persönlich recherchiert und die ATC-Codes händisch nachgetragen.

Für die Erfassung der zehn am häufigsten eingenommenen Medikamente wurden die ATC Codes ausgewertet. Bei Wirkstoffen mit mehr als einem ATC-Code wurde lediglich

der häufigste verwendet. Eine Ausnahme stellt in der Auflistung Magnesium dar, weil die Unterschiede von verschiedenen Magnesiumpräparaten marginal sind (61). Aufgrund dessen wurden zudem die Subgruppen in die Auswertung mit einbezogen. Kombipräparate in denen Magnesium enthalten ist, wurden allerdings nicht berücksichtigt.

Es wurde zudem zwischen rezeptpflichtigen und freiverkäuflichen Medikamenten unterschieden. Letztere werden im weiteren Verlauf als „Over the counter“ (OTC)-Produkte bezeichnet.

Die Medikamenteneinnahme pro Proband wurde dementsprechend stratifiziert:

- o Keine Medikamenteneinnahme
- o Nur OTC-Medikamente
- o Nur Rezeptpflichtige Medikamente
- o Rezeptpflichtige und OTC-Medikamente

Des Weiteren erfolgte eine Analyse der Anzahl der eingenommenen Medikamente pro Proband. Polypharmazie beschreibt die Einnahme von mehreren Medikamenten. Es gibt keine einheitliche Definition (14). Die gängigste Definition besteht in der täglichen Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten (14). Diese wurde auch in dieser Arbeit angewendet. Eine Unterscheidung zwischen regelmäßig eingenommenen Medikamenten und der Bedarfsmedikation erfolgte dabei nicht.

Insgesamt ergab sich eine Kohorte von 2069 Probanden für diese Datenanalyse. Jedoch konnten nicht zu sämtlichen Fragestellungen vollständige Angaben erhoben werden (Tabelle 1). Die Frage, ob Medikamente eingenommen wurden, wurde von allen 2069 Probanden beantwortet. Allerdings wurde bei einer Person keine der weiterführenden Fragen zur Medikamenteneinnahme beantwortet, so ist unklar, um welche Medikamente es sich handelte und wie viele sie einnahm. Bei einer weiteren Person ist klar, dass sie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite L-Thyroxin einnahm, nicht jedoch, ob sie weitere rezeptpflichtige Medikamente einnahm. In diesem Fall wurde entschieden, Polypharmazie mit nein zu beantworten, da die Person auch in nachfolgenden Visiten, nie mehr als drei Medikamente einnahm.

Tabelle 1. Fehlende Werte

Fehlende Werte	N = 2069	Prozent (%)
Partnerschaft	2	0,10%
Einkommen	307	14,84%
Casmin-Short	9	0,43%
Rauchen	4	0,19%
Alkoholkonsum	17	0,82%
Körperliche Betätigung	5	0,24%
BMI	1	0,05%
Subjektives Gesundheitsempfinden	15	0,72%
Diabetes Mellitus	9	0,43%
Schlaganfall	25	1,21%
Myokardinfarkt	24	1,16%
Bluthochdruck	6	0,29%
Gemessener Blutdruck	6	0,29%
Krebserkrankung	9	0,43%
eGFR _{BIS2}	1	0,05%
eGFR _{CKD_EPI}	1	0,05%
ACR	14	0,68%
Medikation	2	0,10%
Schmerzmedikation	2	0,10%
Magensäuremedikation	2	0,10%

2.2.2.1. Schmerzmittel

Schmerzmittel wurden sowohl einzeln nach Wirkstoff, als auch als Präparate mit ähnlichen Wirkstoffen eingeteilt (s.a. Tabelle 2). Die Einteilung erfolgte dabei, nach pharmakologischen Charakteristika zunächst in die übergeordneten Gruppen der Nicht-Opioidanalgetika, der Opioidanalgetika und der Ko-Analgetika (24).

Nicht-Opioidanalgetika wurden weiterhin in die Gruppen der sauren antipyretisch-antiphlogistischen Analgetika, der nichtsauren antipyretischen Analgetika sowie in die Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung eingeteilt (24). Zusätzlich wurden in die Gruppe der Nicht-Opioidanalgetika noch Antirheumatika mit aufgenommen. Aufgrund von zu geringen Einnahmeprävalenzen wurde darauf verzichtet, Opioidanalgetika weiterführend in niedrigpotente und hochpotente Opioide einzuteilen. Antiepileptika wurden als Ko-Analgetikum in die Analyse mit aufgenommen, da „Hamer et al.“ zeigte, dass lediglich 25% der über 65-Jährigen antiepileptische Medikamente aufgrund der Indikation Epilepsie einnahmen (62).

Für die Analyse der Schmerzmitteleinnahme wurden topische Nicht-Opioidanalgetika ausgeschlossen und nur systemisch wirkende Schmerzmittel berücksichtigt. Zudem wurden nur ATC-Codes eingeschlossen, die eine analgetische oder antiinflammatorische Komponente aufweisen. So wurde z.B. C.01.E.B.16, als ATC-Code für Ibuprofen ausgeschlossen, da dieser eine kardiovaskuläre Indikation aufweist. Schmerzmittel, die im Rahmen von Erkältungsmedikamenten eingenommen wurden, wurden nicht mit einbezogen. Da die Wirkstoffmenge nicht erfasst wurde, wurden in Bezug auf ASS daher alle regelmäßig eingenommen Präparate der Thrombozytenaggregation und alle, die bei Bedarf eingenommen wurden, den Schmerzmitteln zugeordnet. Folgende ATC-Codes sind demnach in die Analyse eingeflossen:

Tabelle 2. Zuordnung ATC-Codes zu Schmerzmitteln

Nicht-Opioidanalgetika	
Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika	
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	
Indometacin	M.01.A.B.01, M.01.A.B.51
Diclofenac	M.01.A.B.05, M.01.A.B.55

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	
Acemetacin	M.01.A.B.11
Proglumetacin	M.01.A.B.14
Aceclofenac	M.01.A.B.16
Piroxicam	M.01.A.C.01
Meloxicam	M.01.A.C.06, M.01.A.C.56
Ibuprofen	M.01.A.E.01, M.01.A.E.14, M.01.A.E.51
Naproxen	M.01.A.E.02, M.01.A.E.52, M.01.A.E.56
Celecoxib	M.01.A.H.01
Etoricoxib	M.01.A.H.05
Acetylsalicylsäure	N.02.B.A.01, N.02.B.A.51, N.02.B.A.71, R.05.X.A.02, B.01.A.C.06
Nichtsaure antipyretische Analgetika	
Paracetamol	
Paracetamol	N.02.B.E.01, N.02.B.E.51, N.02.B.E.61, N.02.B.E.71
Pyracolone	
Phenazon	N.02.B.B.01
Metamizol	N.02.B.B.02, M.01.B.A.07, N.02.B.B.52, N.02.B.B.72
Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung	
Flupirtin	
Flupirtin	N.02.B.G.07
Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	
Antirheumatika	
Glucosamin	M.01.A.X.05, M.01.A.X.55
Oxaceprol	M.01.A.X.24
Opioidanalgetika	
Morphin	N.02.A.A.01, N.02.A.A.51, N.02.A.G.01
Hydromorphin	N.02.A.A.03
Oxycodon	N.02.A.A.05, N.02.A.A.25, N.02.A.A.55
Dihydrocodein	N.02.A.A.08, N.02.A.A.58
Pethidin	N.02.A.B.02, N.02.A.B.52, N.02.A.B.72, N.02.A.G.03
Fentanyl	N.02.A.B.03
Levomethadon	N.02.A.C.06

Opioidanalgetika	
Buprenorphin	N.02.A.E.01
Tramadol	N.02.A.X.02, N.02.A.X.52, N.02.A.X.62
Tilidin	N.02.A.X.51
Codein	N.02.A.A.59, N.02.A.A.64, N.02.A.A.79, N.02.A.A.65, N.02.A.A.66, N.02.A.A.69
Ko-Analgetika	
Antiepileptika	
Carbamazepin	N.03.A.F.01
Topiramat	N.03.A.X.11
Gabapentin	N.03.A.X.12
Pregabalin	N.03.A.X.16

Für jeden Probanden wurde die Schmerzmitteleinnahme analog zur allgemeinen Medikamenteneinnahme stratifiziert:

- Keine Schmerzmitteleinnahme
- Nur OTC-Schmerzmittel
- Nur Rezeptpflichtige Schmerzmittel
- Rezeptpflichtige und OTC-Schmerzmittel

Desweiteren erfolgte, entsprechend der Angabe im Interview, auch eine Unterteilung in regelmäßige Einnahme sowie Einnahme bei Bedarf.

Eine multiple Schmerzmitteleinnahme wurde im Rahmen dieser Arbeit als die Einnahme von zwei oder mehr Analgetika definiert. Eine Unterscheidung zwischen regelmäßiger Medikation und Bedarfsmedikation sowie zwischen freiverkäuflichen und verschreibungspflichtigen Präparaten wurde für die Analyse der multiplen Schmerzmitteleinnahme nicht getroffen.

2.2.2.2. Potenziell inadäquate Analgetika

Die Auswahl potenziell inadäquater Analgetika für ältere Menschen orientierte sich ausschließlich an der deutschen PRISCUS-Liste. Folgende Medikamente wurden als solche identifiziert.

Tabelle 3. Zuordnung ATC-Codes zu potenziell inadäquaten Analgetika

Indometacin	M.01.A.B.01, M.01.A.B.51
Acemetacin	M.01.A.B.05, M.01.A.B.55
Ketoprofen	M.01.A.B.11
Phenylbutazon	M.01.A.B.14
Piroxicam	M.01.A.C.01
Meloxicam	M.01.A.C.06, M.01.A.C.56
Etoricoxib	M.01.A.H.05
Pethidin	N.02.A.B.02, N.02.A.B.52, N.02.A.B.72, N.02.A.G.03

Gründe für die Zuordnung waren Komplikationen im Bereich des Gastrointestinaltraktes, Blutbildveränderungen, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder ein erhöhtes Delir-Risiko (22).

2.2.2.3. Magensäuremedikation

Vier verschiedene Medikamentengruppen wurden als Magensäuremedikation identifiziert: Antacida (A.02.A), H₂-Rezeptorblocker (A.02.B.A), Protonenpumpeninhibitoren (A.02.B.C) und Sonstige (A.02.B.X). Die Auswertung erfolgte ATC-Code basiert.

2.2.3. Lebensstilfaktoren

Der standardisierte Fragebogen erfasste sowohl Raucher („jemals“ und „niemals“), als auch den Alkoholkonsum („<1/Monat“, „<2/Woche“ und „>3/Woche“). Die Erfassung der körperlichen Betätigung erfolgte über die Erinnerung des Durchschnittswertes einer üblichen Woche. Dabei zählte jede Form von kontinuierlicher körperlicher Betätigung von mehr als einer halben Stunde. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) richtete sich

nach der WHO-Klassifikation: Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Der BMI wurde in Gruppen von $<30\text{kg/m}^2$ und $\geq 30\text{kg/m}^2$ eingeteilt (63). Zudem wurde das subjektive Gesundheitsempfinden mittels der Frage „Wie ist ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?“ erfasst (Antwortmöglichkeiten „sehr gut“, „gut“, „mittelmäßig“, „schlecht“ und „sehr schlecht“).

2.2.4. Morbidität

Im Rahmen der Berliner Initiative Studie wurden Angaben zu Komorbiditäten im Rahmen des Interviews erhoben. Zudem wurden die Daten auch durch ICD10-Codierungen, die bei der AOK als Abrechnungsdaten erfasst waren, komplementiert.

Aus den AOK-Daten wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) gebildet.

Der CCI ist ein Score, der anhand von Komorbiditäten die 10-Jahres Mortalität prognostiziert (64). Er umfasst dabei Myokardinfarkte, Herzversagen, periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfälle, Demenz, COPD, Kollagenosen, peptische Ulzera, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Hemiplegien, chronisches Nierenversagen, solide Tumore, Leukämien, Lymphome und AIDS (64). Die verschiedenen Komorbiditäten tragen mit einer unterschiedlichen Gewichtung zum Score bei. Für diese Arbeit wurde der altersadaptierte CCI verwendet, hierfür wurde für jede Dekade ab 40 Jahren, ein Punkt hinzugerechnet, für ein Alter von 50 also +1 Punkt, für 60 + 2 Punkte, usw. (65). Dadurch, dass sämtliche Probanden in der Berliner Initiative Studie mindestens 70 Jahre alt sind, liegt der minimal mögliche Score bei drei Punkten.

Daten aus der Studienvsiste der BIS wurden für die folgenden Komorbiditäten verwendet. Ein Diabetes mellitus lag dabei vor, wenn in der Laboruntersuchung der Studie der HBA1c bei $\geq 6,5\%$ lag oder die Probanden Insulin spritzten bzw. orale Antidiabetika einnahmen. Eine explizite Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ I und II wurde nicht getroffen.

Sämtliche Probanden wurden während des Interviews befragt, ob sie jemals einen Schlaganfall gehabt hatten. Transitorische Ischämische Attacken wurden nicht berücksichtigt. Analog zum Schlaganfall wurden auch die Daten bezüglich des Myokardinfarktes erhoben.

Die Kriterien für einen arteriellen Hypertonus waren erfüllt, wenn eine antihypertensive Medikation eingenommen wurde. Der innerhalb der Studie gemessene Blutdruck wurde zu Vergleichszwecken mit herangezogen. Aufgrund der geringen Aussagekraft von Messungen, die nur an einem Tag stattfanden, jedoch nicht als Bluthochdruck bezeichnet (66). Ein erhöhter gemessener Blutdruck lag bei systolischen Werten ≥ 140 und/oder bei diastolischen Werten ≥ 90 mmHg vor.

Krebserkrankungen wurden selbst berichtet über das Interview erfasst. Jede jemals diagnostizierte Krebserkrankung wurde berücksichtigt, auch das semimaligne Basaliom wurde zu den Krebserkrankungen hinzugezählt.

2.2.5. Erfassung von Nierenfunktion und Nierenstrukturschäden

Die Nierenfunktion der Probanden wurde mithilfe von verschiedenen Formeln zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate ‚eGFR‘) erfasst. Innerhalb dieser Promotion wurden zwei verschiedene Formeln verwendet. Zum einen die bereits gut etablierte kreatininbasierte CKD_EPI Formel (67), zum anderen die im Rahmen dieser Studie entwickelte Kreatinin und Cystatin C – basierte BIS2-Formel (68).

Innerhalb dieser Studie wurde die geschätzte Filtrationsrate in eingeschränkt und normal stratifiziert. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, beruhend auf den Empfehlungen der KDIGO („Kidney Disease: Improving Global Outcomes“) von 2012 (69), liegt bei < 60 ml/min/1,73m² vor.

Nierenstrukturschäden wurden mithilfe der Albumin-Kreatinin-Ratio erfasst (ACR). Eine Albuminurie kann hiermit aus einer einzigen Urinprobe festgestellt werden. Gemessen wird dabei Albumin in mg im Verhältnis zu Kreatinin in g (69).

Normal	< 30 mg/g
Leicht erhöht	30 mg/g – 300 mg/g
Stark erhöht	> 300 mg/g

2.3. Labormethoden

Im Rahmen jeder Visite erfolgte eine Blutentnahme sowie die Abgabe einer Urinprobe.

Es erfolgte die Abnahme der, für diese Promotion wichtigen Proben von Kreatinin, Cystatin C und des HBA_{1c} im Serum sowie Albumin und Kreatinin im Urin.

Sämtliche Serum-Kreatinin Proben wurden bei Synlab (Heidelberg) mit Hilfe einer massenspektrometrischen Isotopenverdünnungsanalyse (IDMS) und enzymatischen Methode „Kreatinin plus cobas“ mit dem Modular P800 System (Roche) analysiert.

Cystatin C wurde am Labor Limbach (Heidelberg) mit der Partikel-verstärkten Immuno-Nephelometrie (PENIA) auf dem BN II System (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg) gemessen. Siemens Cystatin C-Tests wurden nach ERM-DA471/IFCC für BN-Systeme neu standardisiert.

Albumin im Urin wurde mit einem immunologischen und Kreatinin im Urin mit einem enzymatischen Test bestimmt, beide mit Hilfe des Roche/Hitachi Modular P Gerätes (58).

2.4. Statistische Datenanalyse

Zur weiteren Analyse wurden diese Daten von mir in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 26 implementiert und dort weiter ausgewertet. Dies umfasste eine ausführliche deskriptive Auswertung, die Minimum, Maximum, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Interquartilsabstand sowie absolute und relative Häufigkeit umfasste. Des Weiteren wurden Kreuztabellen zum Vergleich zweier Variablen (z.B. Alter und Geschlecht) verwendet. Im Rahmen dieser Kreuztabellen wurde der Chi-Quadrat Test für die Ermittlung des p-Wertes verwendet, eine Signifikanz wurde hierbei bei einem p-Wert von <0.05 festgelegt. Sämtliche Analysen einschließlich der logistischen Regressionsanalyse wurden mit IBM SPSS Statistics Version 26 gerechnet. Die dort entstanden Ergebnisse wurden mit Microsoft Office Excel 2016 weiterführend ausgewertet und graphisch abgebildet.

2.4.1. Logistische Regressionsanalyse

Die Fragestellung „Welche Faktoren sind mit der Einnahme von Schmerzmitteln bei über 70-Jährigen assoziiert?“ wurde mittels logistischer Regressionsanalyse untersucht. Als abhängige Variable wurde somit die Schmerzmitteleinnahme definiert. Tabelle 4 zeigt die unabhängigen Variablen, die als mögliche Einflussfaktoren in das logistische Regressionsmodell eingeflossen sind. Es wurden ausschließlich kategoriale Variablen verwendet, und es wurde jeweils eine Referenzkategorie festgelegt (s. Tabelle 4)

Tabelle 4. Referenzkategorien der unabhängigen Variablen in der logistischen Regressionsanalyse

	Unabhängige Variablen	Referenzkategorie
Demographische Daten	Alter	70 – 74 Jahre
	Geschlecht	Männer
	Bestehende Partnerschaft	Ja
Sozioökonomischer Status	Einkommen	<1000€
	Bildung (casmin-short)	Niedrig
Lebensstilfaktoren	BMI	<30kg/m ²
	Rauchen	Niemals
	Alkoholkonsum	<1/Monat
	Sportliche Aktivität	>5/Woche
Subjektiver Gesundheitszustand	Subjektiver Gesundheitszustand	Sehr gut
Komorbiditäten	Diabetes mellitus	Nein
	Krebserkrankung	Nein
	Myokardinfarkt	Nein
	Schlaganfall	Nein
	eGFR	>60mL/min/1,73m ²

Es wurden sämtliche Variablen, die in Tabelle 4 dargestellt sind, in das Modell eingefügt, ein Ausschluss bei geringer Wahrscheinlichkeit erfolgte nicht. Die Odds Ratio und das 95% Konfidenzintervall wurden berechnet. Eine Signifikanz lag bei einem p-Wert <0,05 vor.

3. Ergebnisse

3.1. Hauptcharakteristika stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 5 zeigt die Hauptcharakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Baseline-Visite für die Gesamtkohorte, stratifiziert nach dem Geschlecht. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 80,4 Jahre, für Frauen 79,9 Jahre und für Männer 80,9 Jahre. Weniger als die Hälfte gab an keinen Partner zu haben (41,4%), wobei mehrheitlich Frauen (58,5%) keinen Partner hatten. Der Großteil der Studienteilnehmer hatte ein Einkommen zwischen 1000€ und 2000€ (60,8%), wobei es mehr Frauen in der untersten Einkommenskategorie gab (46,7% versus 16,9%). Das Bildungsniveau war bei der Mehrheit (60,4%) in der niedrigen Kategorie, hier zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Hierbei ergab sich ein höherer Frauenanteil in der untersten Bildungskategorie.

Bei den Risikofaktoren zeigte sich, dass knapp die Hälfte (49,8%) der Probanden angab jemals geraucht zu haben und 20,2% regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Der Anteil der Männer die jemals geraucht haben, war größer als bei den Frauen. Ebenfalls gaben mehr Männer als Frauen an regelmäßig Alkohol zu konsumieren. In Bezug auf die körperliche Aktivität zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, fast die Hälfte der Studienteilnehmer (46,6%) bewegte sich zwischen 1 – 5x/Woche. Der BMI der Studienpopulation betrug im Mittelwert 27,7kg/m². Es gab mehr Frauen als Männer mit einem BMI \geq 30kg/m².

Die Hälfte (51,8%) schätzte seinen Gesundheitszustand subjektiv als sehr gut oder gut ein. Stratifiziert nach Geschlecht, gaben Männer etwas häufiger ihren Gesundheitszustand als gut an.

Der Median für den Charlson Comorbidity Index – age corrected (CCIa) lag in der Gesamtkohorte bei 7. Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht.

539 Probanden litten unter Diabetes mellitus, dies entspricht ca. einem Viertel der Kohorte. 14,0% der Probanden hatten bereits einen Herzinfarkt, Männer waren signifikant häufiger betroffen (20,7% vs. 8,0%, p-Wert = < 0,001). Einen Schlaganfall hatten bereits 8,7% der Probanden. Von einer Krebserkrankung berichteten 22,6%. Fast 80% der Probanden hatten einen Bluthochdruck, ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich nicht.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wiesen, geschätzt nach CKD_EPI, 37,9% der Probanden auf. Berechnet nach eGFR_{BIS2}, hatten 53,0% Werte von <60ml/min/1,73m². Es gab keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

Der Albumin-Kreatinin-Quotient zeigte auf, dass ein Viertel der BIS-Kohorte Werte von ≥ 30 mg/g hatten, somit also unter milden Nierenstrukturschäden litten. Frauen wiesen dabei seltener Werte von ≥ 30 mg/g auf als Männer.

Tabelle 5. Hauptmerkmale der BIS-Population stratifiziert nach Geschlecht

	Total (n = 2069)	Frauen (n = 1088 ~ 52,6%)	Männer (n = 981 ~ 47,4%)
Alter (Mittelwert + SD)	80,4 \pm 6,7	79,9 \pm 6,6	80,9 \pm 6,7
70 - 74	573 (27,7%)	322 (29,6%)	251 (25,6%)
75 - 79	476 (23,0%)	264 (24,3%)	212 (21,6%)
80 - 84	429 (20,7%)	216 (19,9%)	213 (21,7%)
85 - 89	385 (18,6%)	204 (18,8%)	181 (18,5%)
≥ 90	206 (10,0%)	82 (7,5%)	124 (12,6%)
Keine Partnerschaft	856 (41,4%)	635 (58,5%)	221 (22,5%)
Einkommen, €			
<1000	574 (32,6%)	433 (46,7%)	141 (16,9%)
1000 - 1999	1071 (60,8%)	448 (48,3%)	623 (74,7%)
≥ 2000	117 (6,6%)	47 (5,1%)	70 (8,4%)
Bildung (casmin-short)			
Niedrig	1244 (60,4%)	709 (65,3%)	535 (54,9%)
Mittel	411 (20,0%)	259 (23,9%)	152 (15,6%)
Hoch	405 (19,7%)	117 (10,8%)	288 (29,5%)
Rauchen (jemals)	1029 (49,7%)	330 (30,3%)	699 (71,3%)
Alkoholkonsum			
<1/Monat	914 (44,5%)	601 (55,5%)	313 (32,3%)
≤ 2/Woche	724 (35,3%)	366 (33,8%)	358 (36,9%)
regelmäßig	414 (20,2%)	115 (10,6%)	299 (30,8%)
Körperliche Betätigung			

	Total (n = 2069)	Frauen (n = 1088 ~ 52,6%)	Männer (n = 981 ~ 47,4%)
<1Woche	527 (25,5%)	284 (26,2%)	243 (24,8%)
1 - 5Woche	961 (46,6%)	500 (46,1%)	461 (47,0%)
>5Woche	576 (27,9%)	300 (27,7%)	276 (28,2%)
BMI (Mittelwert + SD)	27,7 ± 4,2	27,8 ± 4,5	27,5 ± 3,9
<30kg/m ²	1522 (73,6%)	761 (70,0%)	761 (77,6%)
≥30 kg/m ²	546 (26,4%)	326 (30,0%)	220 (22,4%)
Subjektives Gesundheitsempfinden			
Sehr gut	88 (4,3%)	38 (3,5%)	50 (5,1%)
Gut	977 (47,6%)	483 (44,7%)	494 (50,7%)
Mittelmäßig	782 (38,1%)	439 (40,6%)	343 (35,2%)
Schlecht	179 (8,7%)	102 (9,4%)	77 (7,9%)
Sehr schlecht	28 (1,4%)	18 (1,7%)	10 (1,0%)
Charlson Comorbidity Index -age corrected (Median (IQA))	7 (5 – 9)	6 (4 – 8)	7 (5 – 10)
Diabetes Mellitus	539 (26,2%)	260 (24,0%)	279 (28,6%)
Schlaganfall	177 (8,7%)	80 (7,4%)	97 (10,0%)
Myokardinfarkt	286 (14,0%)	87 (8,0%)	199 (20,7%)
Bluthochdruck	1634 (79,2%)	857 (78,9%)	777 (79,5%)
Krebserkrankung	465 (22,6%)	216 (19,9%)	249 (25,5%)
eGFR_{BIS2} <60mL/min/1,73m²	1097 (53,0%)	577 (53,0%)	520 (53,1%)
eGFR_{CKD-EPI} <60mL/min/1,73m²	784 (37,9%)	402 (37,0%)	382 (39,0%)
ACR ≥30mg/g (n + %)	532 (25,7%)	230 (21,3%)	302 (31,0%)

Tabelle modifiziert nach Ebert et al. (58)

Die Daten zeigen Mittelwerte (± Standardabweichung (SD)), den Median (+ Interquartilsabstand (IQA)) oder absolute Zahlen (%).

eGFR_{BIS2} berechnet nach Schaeffner et al. (68)

eGFR_{CKD-EPI} berechnet nach Levey et al. (67)

Casmin-Short berechnet nach Brauns, Scherer und Steinmann (59)

Charlson Comorbidity Index – age corrected berechnet nach Charlson et al. (65)

3.2. Medikamenteneinnahme innerhalb der BIS-Kohorte

Von den 2069 Probanden nahmen fast alle (2009 Probanden) Medikamente ein. Lediglich ein geringer Anteil von 2.9% nutzte keine Medikation.

Drei Viertel der Probanden (75,4%) nahmen sowohl rezeptpflichtige als auch frei verkäufliche OTC- („Over the counter“) Präparate zu sich (Tabelle 6). Probanden im Alter von 70 – 79 Jahren nahmen weniger OTC-Präparate ein als Probanden, die 80 Jahre oder älter waren.

Tabelle 6. Medikamenteneinnahme nach OTC-Präparaten und rezeptpflichtigen Präparaten, für Alter und Geschlecht

Medikamenteneinnahme (n=2068)	Keine (n=60, 2,9%)	Nur OTC (n=59, 2,9%)	Nur RZP (n=389, 18,8%)	OTC + RZP (n=1560, 75,4%)
Frauen (n=1087)	17 (1,6%)	29 (2,7%)	189 (17,4%)	852 (78,4%)
Männer (n=981)	43 (4,4%)	30 (3,1%)	200 (20,4%)	708 (72,2%)
Alter				
70 – 79 Jahre (n=1047)	40 (3,8%)	37 (3,5%)	218 (20,8%)	752 (71,8%)
≥ 80 Jahre (n=1020)	20 (2,0%)	22 (2,2%)	170 (16,7%)	808 (79,2%)

OTC = „Over the Counter“ (frei verkäuflich)

RZP = Rezeptpflichtig

Ab 70 Jahren wurden im Mittel sechs Medikamente pro Kopf eingenommen. Dies nahm mit steigendem Alter zu. So nahmen Probanden in der Altersgruppe 70 – 74 Jahre im Mittel fünf Medikamente ein, bei Probanden über 90 Jahren waren es 7 Präparate. Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht. Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, nahmen rund zwei Drittel der BIS-Kohorte fünf Medikamente oder mehr zu sich. Innerhalb der Geschlechter ergaben sich keine Unterschiede. Gruppieren nach dem Alter, zeigte sich eine steigende Prävalenz der Polypharmazie. 54,1% der 70 – 74-Jährigen nahmen mindestens fünf Medikamente zu sich, bei den ≥90-Jährigen waren es 72,8%.

Tabelle 7. Medikamentenanzahl und Polypharmazie differenziert nach Alter und Geschlecht

Medikamenteneinnahme	Mittlere Medikamentenanzahl Median (IQA)	Polypharmazie (≥5/Medikamente), N (%)*
Total (n = 2069)	6 (4 – 8)	1380 (66,7%)
Alter		
70 – 74 Jahre (n = 573)	5 (3 – 7)	310 (54,1%)
75 – 79 Jahre (n = 476)	6 (4 – 8)	321 (67,4%)
80 – 84 Jahre (n = 429)	6 (4 – 9)	321 (74,8%)
85 – 89 Jahre (n = 385)	6 (4 – 8)	278 (72,2%)
≥90 Jahre (n = 206)	7 (4 – 9)	150 (72,8%)
Frauen (n = 1088)	6 (4 – 8)	741 (68,1%)
Männer (n = 981)	6 (4 – 8)	639 (65,1%)

*Zeilenprozente

Tabelle 8 zeigt die zehn häufigsten Medikamente, die innerhalb der BIS-Kohorte eingenommen wurden. Am häufigsten wurde Acetylsalicylsäure mit 38,9% eingenommen. Darauf folgen der Cholesterinsyntheseenzymhemmer Simvastatin mit 28,9% sowie der Betablocker Metoprolol mit 21,7%. Magnesium stellte das am regelmäßigsten genutzte Nahrungsergänzungsmittel dar, es wurde von 16,6% der Probanden eingenommen. Neben weiteren Blutdrucksenkern waren noch das Schilddrüsenhormon Levothyroxin-Natrium mit 17,0% und das Gichtmittel Allopurinol mit 10,7% in der Liste der zehn häufigsten Medikamente dieser Kohorte zu finden.

Tabelle 8. Die zehn am häufigsten eingenommenen Medikamente

	MEDIKAMENT	ATC – CODE	N (%)
1.	ASS (Thrombozytenaggregationshemmer)	Regelmäßige Einnahme* ¹	804 (38,9%)
2.	Simvastatin	C.10.A.A.01.	598 (28,9%)
3.	Metoprolol	C.07.A.B.02.	450 (21,7%)

	MEDIKAMENT	ATC – CODE	N (%)
4.	Levothyroxin-Natrium	H.03.A.A.01.	352 (17,0%)
5.	Magnesium	A.12.C.C.* ²	343 (16,6%)
6.	Bisoprolol	C.07.A.B.07.	275 (13,3%)
7.	Amlodipin	C.08.C.A.01.	271 (13,1%)
8.	Torasemid	C.03.C.A.04.	261 (12,6%)
9.	Ramipril + HCT	C.09.B.A.25.	243 (11,7%)
10.	Allopurinol	M.04.A.A.01	222 (10,7%)

Tabelle modifiziert nach Mielke (70)

*1 N.02.B.A.01, N.02.B.A.51, N.02.B.A.71, R.05.X.A.02, B.01.A.C.06, falls regelmäßig eingenommen

*2A.12.C.C. plus Subgruppen wurden für Magnesium erfasst und zusammen berechnet, Kombinationen wurden ausgeschlossen

3.3. Hauptcharakteristika stratifiziert nach der Schmerzmitteleinnahme

Knapp ein Drittel (31,5%) der BIS-Kohorte nahm regelmäßig oder bei Bedarf Schmerzmittel ein (Abbildung 1). Bei den Frauen waren es 37,2%, bei den Männern mit 25,3% deutlich weniger.

Abbildung 1. Probanden mit positiver Schmerzmittelanamnese, stratifiziert nach Geschlecht

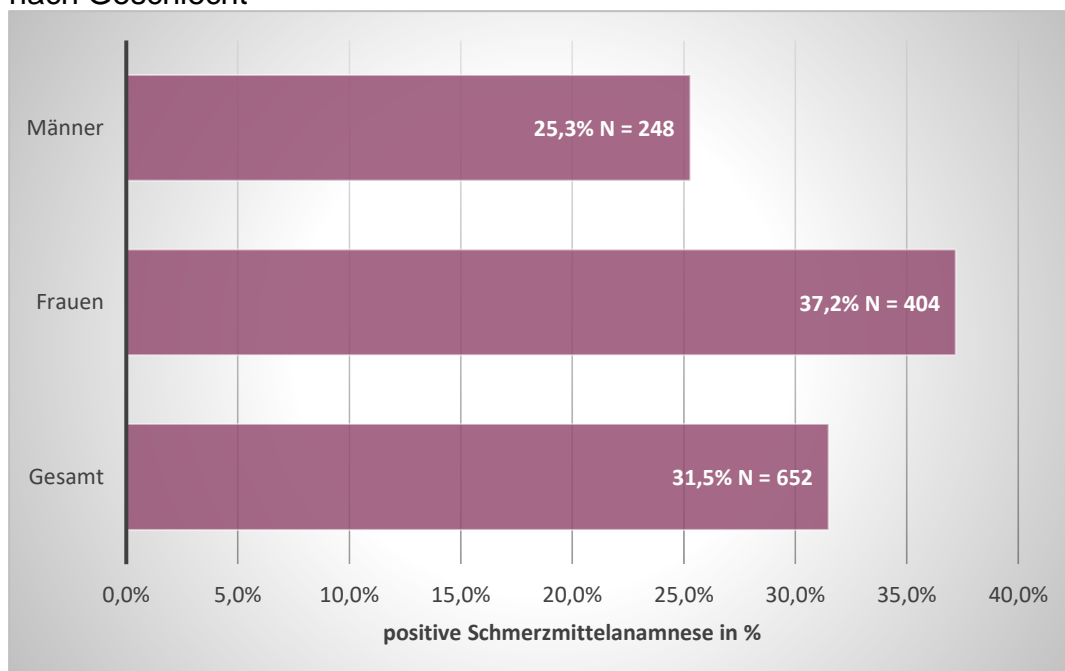


Tabelle 9 stellt analog zu Tabelle 5 die Hauptmerkmale der BIS-Population dar, jedoch stratifiziert nach der Medikamenten- und Schmerzmitteleinnahme.

Männer nahmen sowohl generell weniger Medikamente, als auch speziell weniger Schmerzmittel zu sich.

In den fünf gewählten Alterskategorien nahmen zwischen 31,6% - 36,8% Schmerzmittel zu sich. Ein Anstieg mit zunehmendem Alter ließ sich nicht erkennen. Probanden zwischen 75 und 79 Jahren nahmen Analgetika am häufigsten ein. Es bestand keine Assoziation zwischen einer Partnerschaft und einer Schmerzmitteleinnahme.

Im Hinblick auf das Einkommen nahmen im Bereich der höheren Einkommen (>2000€/Monat) 28,2% der Probanden Schmerzmittel zu sich. Bei den mittleren Einkommen (1000€ - 1999€) waren es 32,9% und bei den unteren Einkommensgruppen (<1000€) 37,3%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Auch in Bezug auf die Analgetikaeinnahme im Zusammenhang mit dem Bildungsniveau ergaben sich keine Differenzen. Probanden mit einem hohen Casmin-Short nahmen geringfügig weniger Schmerzmittel zu sich, als solche mit einem mittleren oder niedrigeren Status.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Betrachtung von Nikotin- bzw. Alkoholkonsum in Bezug auf die Schmerzmitteleinnahme.

Signifikante Unterschiede zeigten sich, wenn man die wöchentliche körperliche Betätigung mit einer Analgetikaeinnahme verglich. So nahmen Probanden, die mehr als fünfmal pro Woche Sport trieben, zu 26,6% schmerzstillende Mittel zu sich. Teilnehmer, die sich seltener als einmal pro Woche körperlich betätigten, nahmen häufiger Analgetika (43,8%) ein.

Betrachtet man den BMI, stratifiziert in $<30\text{kg/m}^2$ und $\geq 30\text{kg/m}^2$, zusammen mit der Schmerzmitteleinnahme, so zeigte sich, dass Probanden mit einem höheren BMI signifikant häufiger Analgetika einnahmen.

Die meisten Probanden empfanden ihre Gesundheit subjektiv als gut oder mittelmäßig (s. Tabelle 9). Es zeigt sich eine steigende Assoziation hin zu mehr Analgetikanutzung bei schlechter eingeschätztem subjektivem Gesundheitszustand. So nahmen 13,8% der Probanden, die ihren Gesundheitszustand als sehr gut empfanden, Schmerzmittel ein. Bei denen, die ihn als mittelmäßig einstufen, waren es 37,4% und bei jenen, die ihn als sehr schlecht empfanden, 60,7% (vgl. auch Abb. 2).

Eine Assoziation zwischen Schmerzmitteleinnahme und Charlson Comorbidity Index (CCI) bestand nicht. Probanden, die keinerlei Medikamente einnahmen, wiesen einen geringeren CCI auf. Vorerkrankungen wie Diabetes, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Bluthochdruck oder Krebserkrankungen zeigten keinen Einfluss auf die Schmerzmitteleinnahme.

Probanden, die Bluthochdruck hatten, nahmen deutlich häufiger Medikamente zu sich. Die Voraussetzung für die Definition eines arteriellen Hypertonus war die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten. Darum erfolgte ein Vergleich mit dem gemessenen Blutdruck während der Studienvisite. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen der Medikamenteneinnahme und dem gemessenen Blutdruck.

Tabelle 9. Hauptmerkmale der BIS-Population, stratifiziert nach Schmerzmitteleinnahme

	Medikamente inklusive Schmerzmittel (N=652) ja	Medikamente, ohne Schmerzmittel (N=1355)	Keine Medikamente (N=60)
Frauen (N = 1086)	404 (37,2%)	665 (61,2%)	17 (1,6%)
Männer (N = 981)	248 (25,3%)	690 (70,3%)	43 (4,4%)
Alter N (%)			
70 – 74 (N = 572)	172 (30,1%)	372 (65,0%)	28 (4,9%)
75 – 79 (N = 475)	163 (34,3%)	300 (63,2%)	12 (2,5%)
80 – 84 (N = 429)	137(31,9%)	281 (65,5%)	11 (2,6%)
85 – 89 (N = 385)	118 (30,6%)	263 (68,3%)	4 (1,0%)
≥90 Jahre (N = 206)	62 (30,1%)	139 (67,5%)	5 (2,4%)
Partnerschaft			
Ja (N=1210)	374 (30,9%)	796 (65,8%)	40 (3,3%)
Nein (N=855)	277 (32,4%)	558 (65,3%)	20 (2,3%)
Einkommen,€			
<1000 (N=573)	202 (35,3%)	355 (62,0%)	16 (2,8%)
1000 – 1999 (N=1070)	316 (29,5%)	720 (67,3%)	34 (3,2%)
≥2000 (N=117)	37 (31,6%)	77 (65,8%)	3 (2,6%)
Bildung (casmin-short)			
Niedrig (N=1243)	400 (32,2%)	809 (65,1%)	34 (2,7%)

	Medikamente inklusive Schmerzmittel (N=652) ja	Medikamente, ohne Schmerzmittel (N=1355)	Keine Medikamente (N=60)
Mittel (N=411)	140 (34,1%)	262 (63,7%)	9 (2,2%)
Hoch (N=404)	110 (27,2%)	277 (68,6%)	17 (4,2%)
Rauchen			
Jemals (N=1028)	321 (31,2%)	673 (65,5%)	34 (3,3%)
Niemals (N=1035)	331 (32,0%)	678 (65,5%)	26 (2,5%)
Alkoholkonsum			
<1/Monat (N=914)	307 (33,6%)	587 (64,2%)	20 (2,2%)
≤2/Woche (N=723)	229 (31,7%)	472 (65,3%)	22 (3,0%)
Regelmäßig (N=413)	116 (28,1%)	279 (67,6%)	18 (4,4%)
Körperliche Betätigung			
<1/Woche (N=526)	215 (40,9%)	301 (57,2%)	10 (1,9%)
1-5/Woche (N=961)	281 (29,2%)	663 (69,0%)	17 (1,8%)
>5/Woche (N=575)	154 (26,8%)	388 (67,5%)	33 (5,7%)
BMI			
≥30kg/m² (N=544)	207 (38,1%)	334 (61,4%)	3 (0,6%)
<30kg/m² (N=1522)	444 (29,2%)	1021 (67,1%)	57 (3,7%)
Subjektives Gesundheitsempfinden			
Sehr gut (N=87)	12 (13,8%)	65 (74,7%)	10 (11,5%)
Gut (N=977)	242 (24,8%)	694 (71,0%)	41 (4,2%)
Mittel (N=781)	292 (37,4%)	482 (61,7%)	7 (0,9%)
Schlecht (N=179)	85 (47,5%)	92 (51,4%)	2 (1,1%)
Sehr schlecht (N=28)	17 (60,7%)	11 (39,3%)	0 (0,0%)
Charlson Comorbidity Index – age corrected (Median + (IQA))	7 (5 – 9)	7 (5 – 9)	4 (3 – 6)
Diabetes Mellitus			
Ja (N=538)	161 (29,9%)	375 (69,7%)	2 (0,4%)
Nein (N=1521)	490 (32,2%)	978 (64,3%)	53 (3,5%)
Schlaganfall			

	Medikamente inklusive Schmerzmittel (N=652) ja	Medikamente, ohne Schmerzmittel (N=1355)	Keine Medikamente (N=60)
Ja (N=177)	52 (29,4%)	124 (70,1%)	1 (0,6%)
Nein (N=1865)	598 (32,1%)	1208 (64,8%)	59 (3,2%)
Myokardinfarkt			
Ja (N=286)	87 (30,4%)	199 (69,6%)	0 (0,0%)
Nein (N=1757)	559 (31,8%)	1139 (64,8%)	59 (3,4%)
Krebserkrankung			
Ja (N=465)	134 (28,8%)	322 (69,2%)	9 (1,9%)
Nein (N=1593)	513 (32,2%)	1029 (64,6%)	51 (3,2%)
Bluthochdruck			
Ja (N=1633)	517 (31,7%)	1116 (68,3%)	0 (0,0%)
Nein (N=429)	135 (31,5%)	239 (55,7%)	55 (12,8%)
Gemessene erhöhte Blutdruckwerte			
Ja (N=1262)	400 (31,7%)	820 (65,0%)	42 (3,3%)
Nein (N=802)	250 (31,2%)	534 (66,6%)	18 (2,2%)

Die Daten zeigen den Median (+ Interquartilsabstand (IQA)) oder absolute Zahlen (%).

Casmin-Short berechnet nach Brauns, Scherer und Steinmann (59)

Charlson Comorbidity Index – age corrected berechnet nach Charlson et al. (65)

3.4. Assoziation von demographischen, Lebensstil – und Risikofaktoren und einer Schmerzmitteleinnahme

In der logistischen Regressionsanalyse mit dem Outcome-Parameter Schmerzmitteleinnahme zeigten sich statistisch signifikante Assoziationen für weibliches Geschlecht (Odds Ratio 1,59; 95% KI 1,14 – 2,22), geringe (<1/Woche) körperliche Betätigung (Odds Ratio 1,75, 95% KI 1,21 – 2,53), und einen als zunehmend schlechter empfundenen subjektiven Gesundheitszustand (Odds Ratio 6,58; 95% KI 1,49 – 29,08). Ein vorhandener Diabetes mellitus (Odds Ratio 0,69; 95% KI 0,51 – 0,94) sowie ein stattgehabter Schlaganfall (Odds Ratio 0,45; 95% KI 0,26 – 0,77) waren mit einer verringerten Odds Ratio für eine Schmerzmitteleinnahme assoziiert.

Tabelle 10. Logistische Regression: Welche Faktoren beeinflussen die Chance einer Schmerzmitteleinnahme?

		Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	70 – 74 Jahre	Referenz		
	75 – 79 Jahre	1,15	0,81 – 1,61	0,44
	80 – 84 Jahre	0,87	0,59 – 1,28	0,47
	85 – 89 Jahre	0,82	0,54 – 1,26	0,37
	≥90 Jahre	0,97	0,56 – 1,66	0,90
Geschlecht	Männer	Referenz		
	Frauen	1,59	1,14 – 2,22	0,006
Bestehende Partnerschaft	Ja	Referenz		
	Nein	1,07	0,80 – 1,43	0,66
Einkommen	<1000€	Referenz		
	1000 – 1999€	1,01	0,75 – 1,36	0,94
	≥2000€	1,68	0,99 – 2,84	0,06
Bildung (casmin-short)	Niedrig	Referenz		
	Mittel	1,05	0,76 – 1,44	0,76
	Hoch	1,05	0,74 – 1,5	0,77
Rauchen	Niemals	Referenz		
	Jemals	1,31	0,99 – 1,73	0,06
Alkoholkonsum	<1/Monat	Referenz		
	≤2/Woche	1,34	1,00 – 1,78	0,049
	regelmäßig	1,21	0,84 – 1,74	0,31
Körperliche Betätigung	>5/Woche	Referenz		
	3 – 5 Woche	1,21	0,84 – 1,73	0,31
	1 – 2 Woche	1,39	0,96 – 2,01	0,081
	<1/Woche	1,75	1,21 – 2,53	0,003

		Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
BMI	<30kg/m²	Referenz		
	≥30kg/m²	1,23	0,93 – 1,64	0,14
Subjektives Gesundheitsempfinden	Sehr gut	Referenz		
	Gut	3,21	1,14 – 9,04	0,028
	Mittelmäßig	4,70	1,66 – 13,30	0,004
	Schlecht	7,12	2,39 – 21,21	<0,001
	Sehr schlecht	6,58	1,49 – 29,08	0,013
Diabetes mellitus	Nein	Referenz		
	Ja	0,69	0,51 – 0,94	0,016
Krebserkrankung	Nein	Referenz		
	Ja	0,91	0,67 – 1,24	0,56
Schlaganfall	Nein	Referenz		
	Ja	0,45	0,26 – 0,77	0,003
Myokardinfarkt	Nein	Referenz		
	Ja	0,91	0,62 – 1,34	0,65
eGFR_{BIS2}	>60mL/min/ 1,73m²	Referenz		
	≤60mL/min/ 1,73m²	0,88	0,66 – 1,17	0,38

eGFR_{BIS2} berechnet nach Schaeffner et al. (68)

3.5. Schmerzmitteleinnahme innerhalb der BIS-Kohorte

Die Nutzung von Schmerzmitteln nur bei Bedarf war häufiger in der BIS als eine regelmäßige Einnahme. Männer nahmen etwas öfter regelmäßig Schmerzmedikamente zu sich als Frauen (Tabelle 11). 13,2% der Probanden nahmen sowohl regelmäßig als auch bei Bedarf Schmerzmittel ein. Insgesamt nahmen 43,2% der Probanden regelmäßig Analgetika ein.

Tabelle 11. Regelmäßige Schmerzmitteleinnahme sowie Einnahme bei Bedarf, stratifiziert nach Geschlecht

Schmerzmitteleinnahme	Total (n=652)	Frauen (n=404)	Männer (n=248)
Nur regelmäßig	195 (30,0%)	110 (27,2%)	85 (34,3%)
Nur bei Bedarf	371 (56,9%)	233 (57,7%)	138 (55,6%)
Regelmäßig und bei Bedarf	86 (13,2%)	61 (15,1%)	25 (10,1%)

Tabelle 12 stellt die „Over the Counter“- und rezeptpflichtige Verteilung der Schmerzmittel dar. Dabei zeigte sich, dass sowohl gesamt, als auch stratifiziert nach Männern und Frauen häufiger rezeptpflichtige als freiverkäufliche Schmerzmittel eingenommen wurden. Es zeigte sich außerdem, dass Frauen in Bezug auf jede Kategorie (OTC, Rezept, beides) öfters Schmerzmittel einnahmen als Männer.

Probanden mit einem niedrigen Einkommen nahmen zu 24,3% ausschließlich OTC-Schmerzmittel zu sich, signifikante Unterschiede zu Probanden mit mittlerem oder hohem Nettoeinkommen zeigten sich nicht.

Tabelle 12. Freiverkäufliche und rezeptpflichtige Schmerzmittel, stratifiziert nach Einkommen und Geschlecht

Schmerzmitteleinnahme	Nur OTC	Nur RZP	OTC + RZP
Total (n=652)	139 (21,3%)	460 (70,6%)	53 (8,1%)
Frauen (n=404)	92 (22,8%)	275 (68,1%)	37 (9,2%)
Männer (n=248)	47 (19,0%)	185 (74,6%)	16 (6,5%)

Schmerzmittleinnahme	Nur OTC	Nur RZP	OTC + RZP
Einkommen			
Niedrig <1000€ (n=202)	49 (24,3%)	141 (69,8%)	12 (5,9%)
Mittel 1000 - 1999€ (n=316)	61 (19,3%)	231 (73,1%)	24 (7,6%)
Hoch ≥2000€ (n=37)	12 (32,4%)	20 (54,1%)	5 (13,5%)

Frauen nahmen in jeder Alterskategorie häufiger Schmerzmittel ein als Männer.

Gut ein Viertel (26,7%) der Probanden, die Schmerzmittel zu sich nahmen, nahmen zwei Analgetika oder mehr zu sich. Gruppirt nach dem Alter zeigte sich eine zunehmende Nutzung von mehr als einem Schmerzmittel. Stratifiziert nach Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 13).

Tabelle 13. Alter und Geschlecht von Probanden mit einer Einnahme von mehr als einem Schmerzmittel

Schmerzmittleinnahme	≥2 Analgetika (%*)
Total (n = 652)	174 (26,7%)
70 – 74 Jahre (n=172)	39 (22,7%)
75 – 79 Jahre (n=163)	46 (28,2%)
80 – 84 Jahre (n=137)	32 (23,4%)
85 – 89 Jahre (n=118)	35 (29,7%)
≥90 Jahre (n=62)	22 (35,5%)
Frauen (n=1086)	114 (28,2%)
Männer (n=981)	60 (24,2%)

*Zeilenprozente

Bei den Probanden, die mehr als ein Analgetikum einnahmen, kombinierten 49,4% ein Analgetikum bei Bedarf mit einem regelmäßig eingenommenen Schmerzmittel (Tabelle 14).

Tabelle 14. Polyanalgetika aufgeteilt nach regelmäßig und bei Bedarf

Schmerzmitteleinnahme	Total (n = 652, %*)	Polyanalgetika (n = 174, %*)
Nur bei Bedarf	371 (56,9%)	44 (25,3%)
Nur regelmäßig	195 (29,9%)	44 (25,3%)
Regelmäßig + bei Bedarf	86 (13,2%)	86 (49,4%)

*Spaltenprozent

Die häufigste Schmerzmittelgruppe stellten die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) dar (Tabelle 15). Über die Hälfte der Probanden, die Schmerzmittel einnahmen, nahmen NSAR (61,3%) ein. Bezogen auf die Gesamtkohorte, nahmen 19,4% ein NSAR ein. An zweiter Stelle stehen die Opiode mit 18,9% (n=123). Bezogen auf die Gesamtkohorte wurden sie von 6,0% eingenommen, regelmäßig nahmen 4,7% der Probanden ein Opioid ein. Pyrazolone, zu denen Metamizol gehört, nahmen 16,1% der Schmerzmittelnutzer zu sich. Das mittlerweile in Deutschland nicht länger zugelassene Flupirtin nahmen, zum Zeitpunkt der Datenerfassung, 1,2% ein.

Tabelle 15. Die häufigsten Schmerzmittelgruppen

	Medikamentengruppe	N=652 (31,5%)
1.	NSAR	400 (61,3%)
2.	Opiode	123 (18,9%)
3.	Pyrazolone	105 (16,1%)
4.	Antiepileptika	69 (10,6%)
5.	Paracetamol	61 (9,4%)
6.	Antirheumatika	24 (3,7%)
7.	Flupirtin	8 (1,2%)

Sieht man sich die Präparate nicht nach Schmerzmittelgruppe, sondern aufgeschlüsselt nach Wirkstoff an (Tabelle 16), so war Ibuprofen das am häufigsten eingenommene Schmerzmittel (26,7%). Weitere Nicht-Opioid Analgetika nehmen die Plätze zwei bis fünf ein. Aus der Wirkstoffgruppe der Opiode war Tramadol mit 7,2% das am meisten eingenommene Präparat.

Tabelle 16. Die häufigsten Schmerzmittel nach Wirkstoff

	Medikament	N=652 (31,5%)
1.	Ibuprofen	174 (26,7%)
2.	Diclofenac	159 (24,4%)
3.	Metamizol	104 (16,0%)
4.	Paracetamol	61 (9,4%)
5.	Acetylsalicylsäure	51 (7,8%)
6.	Tramadol	47 (7,2%)
7.	Gabapentin	36 (5,5%)
8.	Tilidin	28 (4,3%)
9.	Pregabalin	23 (3,5%)
9.	Glucosamin	23 (3,5%)

Betrachtet man diese häufigsten Schmerzmittel(gruppen) stratifiziert nach dem Alter (Tabelle 17), so ergibt sich eine signifikante Abnahme der NSAR-Einnahme bei ≥ 80 -Jährigen ($p 0,031$). Auch die häufigsten Wirkstoffe aus der Gruppe der NSAR, Ibuprofen, Diclofenac und ASS, wurden von ≥ 80 -Jährigen weniger eingenommen mit signifikantem Unterschied für Ibuprofen ($p 0,042$). Die Wirkstoffgruppe der Opiode sowie das Nicht-Opioid Analgetikum Metamizol wurden von ≥ 80 -Jährigen dagegen häufiger eingenommen, für Metamizol war dies deutlich signifikant ($p < 0,001$). Auch die Paracetamol-Einnahme stieg tendenziell ein wenig mit zunehmendem Alter. Für die Wirkstoffgruppen der Antiepileptika und der Antirheumatika ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen (Tabelle 17).

Tabelle 17. Die häufigsten Schmerzmittel und Schmerzmittelgruppen stratifiziert nach Alter

Schmerzmitteleinnahme	Total (n=652)	70 -79 Jahre (n=335)	≥80-Jährige (n=317)	p-Wert
<u>NSAR</u>	400 (61,3%)	222 (66,3%)	178 (56,2%)	0,031
Ibuprofen	174 (26,7%)	101 (30,1%)	73 (23,0%)	0,042
Diclofenac	159 (24,4%)	87 (26,0%)	72 (22,7%)	0,29
ASS (Schmerzen)	51 (7,8%)	29 (8,7%)	22 (6,9%)	0,37
<u>Opiate</u>	123 (18,9%)	55 (16,4%)	68 (21,5%)	0,17
Tramadol	47 (7,2%)	26 (7,8%)	21 (6,6%)	0,52
Tilidin	28 (4,3%)	12 (3,6%)	16 (5,0%)	0,41
<u>Pyrazolone</u>	105 (16,1%)	31 (9,3%)	74 (23,3%)	<0,001
Metamizol	104 (16,0%)	31 (9,3%)	73 (23,0%)	<0,001
<u>Antiepileptika</u>	69 (10,6%)	35 (10,4%)	34 (10,7%)	0,99
Gabapentin	36 (5,5%)	17 (5,1%)	19 (6,0%)	0,68
Pregabalin	23 (3,5%)	14 (4,2%)	9 (2,8%)	0,32
<u>Paracetamol*</u>	61 (9,4%)	29 (8,7%)	32 (10,1%)	0,62
<u>Antirheumatika</u>	24 (3,7%)	14 (4,2%)	10 (3,2%)	0,45
Glucosamin	23 (3,5%)	13 (3,9%)	10 (3,2%)	0,57

Die Daten zeigen Schmerzmittelgruppen (unterstrichen) oder Schmerzmittel nach Wirkstoff (nicht unterstrichen).

*Paracetamol wird als einziger Wirkstoff der Schmerzmittelgruppe Paracetamol nur als Schmerzmittelgruppe aufgeführt.

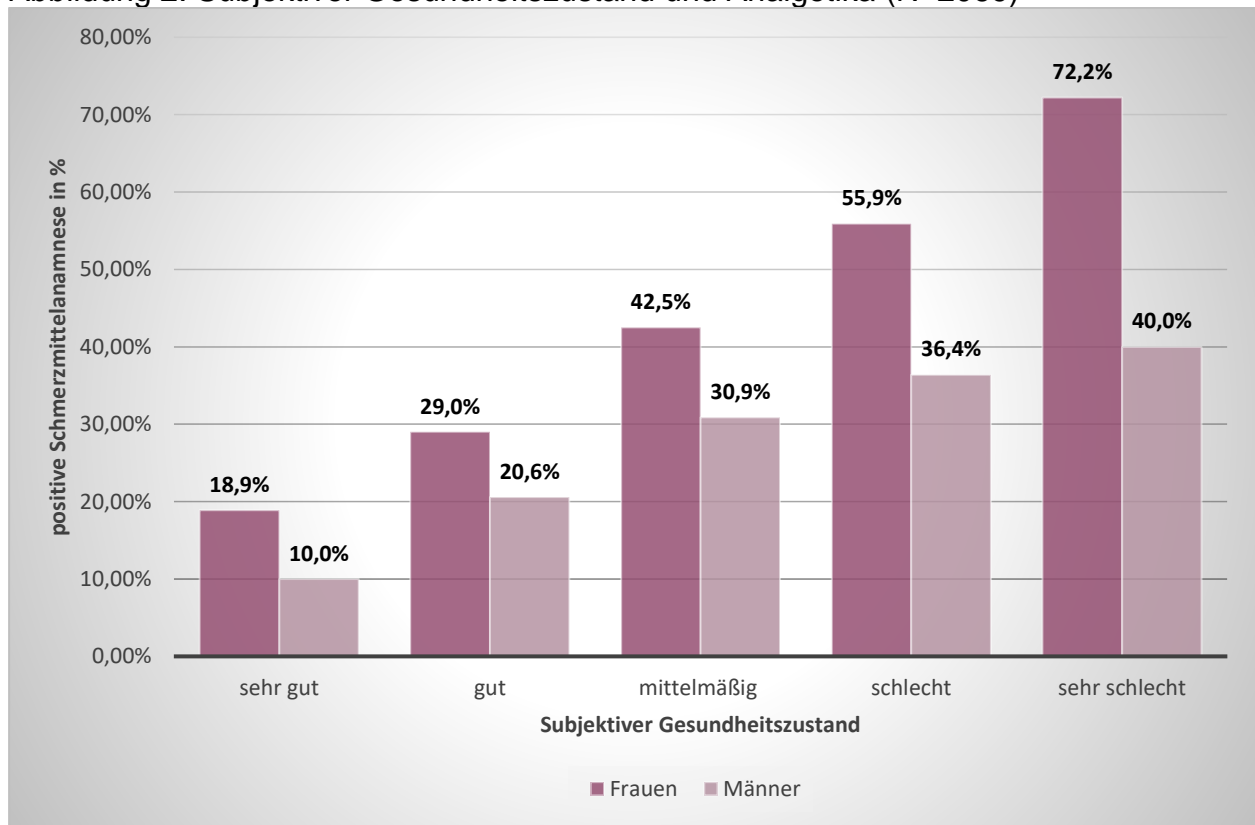
Potenziell inadäquate Analgetika wurden von insgesamt 24 Probanden eingenommen. Das entspricht 3,7% der Probanden, die Analgetika einnahmen. Am häufigsten wurde dabei Etoricoxib verwendet. Eine Person nahm sowohl Etoricoxib als auch Indometacin ein.

Tabelle 18. Potenziell inadäquate Medikamente – Schmerzmittel

	MEDIKAMENT	N
1.	Etoricoxib	12
2.	Indometacin	6
3.	Meloxicam	5
4.	Acemetacin	1
5.	Piroxicam	1

3.6. Schmerzmittel + Gesundheitszustand

Abbildung 2. Subjektiver Gesundheitszustand und Analgetika (N=2069)

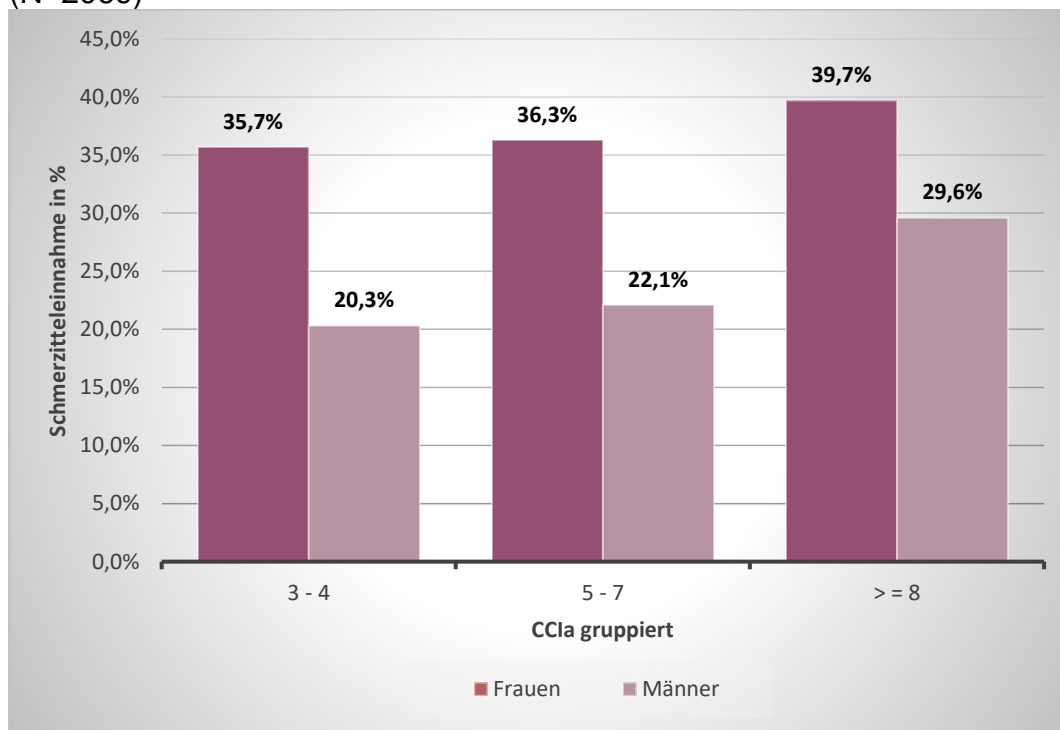


Probanden, die ihren Gesundheitszustand als sehr gut empfanden, nahmen deutlich weniger Schmerzmittel zu sich, als Probanden, die ihn schlechter wahrnahmen (vgl. auch Tabelle 9). Stratifiziert nach dem Geschlecht zeigte sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein Anstieg zu häufigerer Analgetikanutzung bei subjektiv schlechter empfundenem Gesundheitszustand. Frauen nahmen in allen fünf Kategorien häufiger

Schmerzmittel zu sich als Männer. Besonders oft nahmen Frauen Schmerzmittel bei einem als subjektiv sehr schlecht empfundenem Gesundheitszustand ein (Abb. 2).

Wurden grundsätzlich Medikamente eingenommen, zeigten Probanden im Mittel den gleichen Wert für den Charlson Comorbidity Index (vgl. Tabelle 9), unabhängig davon ob sie Schmerzmittel einnahmen. Teilte man den Index in drei Gruppen ein, so zeigten sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede. Allerdings ergab sich ein Trend hin zu häufigerer Schmerzmitteleinnahme bei höherem CCI (Abb. 3).

Abbildung 3. Charlson Comorbidity Index - age corrected und Analgetika (N=2069)



3.7. Schmerzmittel und Nierenfunktionsschäden sowie Nierenstrukturschäden

Die Nierenfunktion wird hier vergleichend durch zwei verschiedene eGFR Formeln dargestellt. Nach der CKD_EPI Formel wiesen 783 (37,9%) Probanden eine eingeschränkte Nierenfunktion von $<60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ auf. Tabelle 19 stellt die $e\text{GFR}_{\text{CKD_EPI}}$ im Verhältnis zur Schmerzmitteleinnahme dar. Stratifiziert nach eingeschränkter bzw. normaler Nierenfunktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen.

Analog zur CKD_EPI Formel liegt auch bei der BIS2-Formel eine eingeschränkte Nierenfunktion bei $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ vor. 1095 Probanden (53,0%) hatten eine eingeschränkte geschätzte GFR. Bezogen auf eine positive Schmerzmittelanamnese ergaben sich keine Unterschiede.

Die Mehrheit (74,1%; s. Tabelle 19) der Probanden wies einen normalen Albumin-Kreatinin Quotient (ACR) auf. Mit einem schweren Nierenstrukturproblem nahmen Probanden zu 35,1% Analgetika ein, Probanden mit einem leichten zu 28,4% und solche ohne Problem nahmen zu 32,2% Schmerzmittel ein.

Tabelle 19. eGFR und ACR von Probanden die Schmerzmittel einnahmen

	Medikamente inklusive Schmerzmittel (N=652) ja	Medikamente, ohne Schmerzmittel (N=1355)	Keine Medikamente (N=60)
eGFR_{CKD_EPI}			
<60 (N=783)	258 (33,0%)	517 (66,0%)	8 (1,0%)
≥60 (N=1283)	394 (30,7%)	837 (65,2%)	52 (4,1%)
eGFR_{BIS2}			
<60 (N=1095)	362 (33,1%)	720 (65,8%)	13 (1,2%)
≥60 (N=971)	290 (29,9%)	634 (65,3%)	47 (4,8%)
ACR (mg/g)			
<30 (N=1521)	490 (32,2%)	982 (64,6%)	49 (3,2%)
30–300 (N=458)	130 (28,4%)	317 (69,2%)	11 (2,4%)
>300 (N=74)	26 (35,1%)	48 (64,9%)	0 (0,0%)

eGFR_{BIS2} berechnet nach Schaeffner et al. (68)

eGFR_{CKD_EPI} berechnet nach Levey et al. (67)

Innerhalb der BIS-Kohorte nahmen 400 Probanden (19,4%) nichtsteroidale Antirheumatika zu sich. Probanden, die Schmerzmittel einnahmen, nutzten zu 61,3% NSAR, stratifiziert man dies nach der eGFR_{BIS2} zeigte sich, dass Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion zu 55,2% NSAR gebrauchten (Tabelle 20). Bei solchen mit normaler Nierenfunktion waren es 69,0%. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert = $<0,001$). Stratifiziert nach der eGFR_{CKD_EPI} zeigten sich ähnliche, ebenfalls signifikante Ergebnisse.

Bezüglich der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika und dem jeweiligen Albumin-Kreatinin Quotient zeigte sich eine Reduktion der Nutzung bei steigendem ACR. Probanden ohne Nierenstrukturschäden nahmen zu 62,9% NSAR ein, jene mit einem leichten Strukturproblem zu 57,7% und jene mit einem Wert von >300mg/g zu 50,0%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (p-Wert = 0,27).

Tabelle 20. eGFR und ACR von Probanden die Schmerzmittel einnahmen inklusive und exklusive NSAR (N = 652)

	Schmerzmittel (N=652) ja	NSAR ja	NSAR nein
eGFR_{CKD_EPI}			
<60	258 (39,6%)	139 (53,9%)	119 (46,1%)
≥60	394 (60,4%)	261 (66,2%)	133 (33,8%)
eGFR_{BIS2}			
<60	362 (55,5%)	200 (55,2%)	162 (44,8%)
≥60	290 (44,5%)	200 (69,0%)	90 (31,0%)
ACR (mg/g)			
<30	490 (75,9%)	308 (62,9%)	182 (37,1%)
30–300	130 (20,1%)	75 (57,7%)	55 (42,3%)
>300	26 (4,0%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)

eGFR_{BIS2} berechnet nach Schaeffner et al. (68)

eGFR_{CKD_EPI} berechnet nach Levey et al. (67)

3.8. NSAR–Einnahme und Magensäuremedikamente

Insgesamt nahmen 463 Probanden ein Magensäuremedikament ein. Protonenpumpeninhibitoren wurden dabei von 427 Probanden und damit am häufigsten genommen.

28,5% der Probanden, die NSAR einnahmen, unabhängig davon, ob es sich um eine regelmäßige oder um eine bedarfsgerechte Einnahme handelte, nahmen zusätzlich ein Magensäuremedikament ein (Tabelle 21). Frauen nahmen häufiger NSAR ein als Männer, aber seltener zusätzlich ein Magensäuremedikament.

Von den Probanden, die ein NSAR zur Schmerzlinderung nutzten, nahmen 34,8% auch niedrig dosiertes ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung ein. Ein zusätzliches Medikament zum Schutz der Magenschleimhaut nahmen davon 33,1% ein. Männer nahmen signifikant häufiger niedrig dosiertes ASS zusätzlich zum NSAR ein (p -Wert $<0,001$), nutzten aber auch häufiger ein Magensäuremedikament.

117 Probanden nahmen regelmäßig NSAR ein, das entspricht 29,3% der gesamten NSAR-Einnahme. Davon nutzten 35,9% zusätzlich ein Magensäuremedikament. 44,2% der Männer und 29,2% der Frauen nahmen bei regelmäßiger NSAR-Einnahme parallel dazu ein Magensäuremedikament ein.

Niedrig dosiertes ASS wurde von 34,2% der Probanden parallel zur regelmäßigen NSAR-Einnahme eingenommen. Davon nutzten 45% zusätzlich ein Magensäuremedikament.

Tabelle 21. NSAR-Einnahme stratifiziert nach Geschlecht und betrachtet zusammen mit der Einnahme von niedrig dosiertem ASS und Magensäuremedikamenten

	Total	Frauen	Männer
NSAR (Regelmäßig und Bedarf)	N = 400	N = 242	N = 158
zusammen mit Magensäuremedikament	114 (28,5%)	60 (24,8%)	54 (34,2%)
Regelmäßig NSAR	N = 117	N = 65	N = 52
zusammen mit Magensäuremedikament	42 (35,9%)	19 (29,2%)	23 (44,2%)
NSAR (Regelmäßig und Bedarf) zusammen mit ASS (niedrig dosiert)	N = 139	N = 61	N = 78
zusammen mit Magensäuremedikament	46 (33,1%)	16 (26,2%)	30 (38,5%)
Regelmäßig NSAR zusammen mit ASS (niedrig dosiert)	N = 40	N = 18	N = 22
zusammen mit Magensäuremedikament	18 (45,0%)	7 (38,9%)	11 (50%)

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Epidemiologie der Medikation in einer Gruppe Hochaltriger innerhalb der Berliner Initiative Studie untersucht.

Die Mehrheit (97,1%) der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Datenerhebung Medikamente zu sich. Knapp ein Drittel der Kohorte nahm Schmerzmittel ein. Eine Polpharmazie, definiert als Einnahme von fünf Medikamenten oder mehr, fand sich bei 66,7% der Probanden. Ein Anstieg der Polypharmazie war mit steigendem Alter zu beobachten. ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung war das insgesamt am häufigsten eingenommene Medikament in der BIS und die am meisten eingenommene Schmerzmittelgruppe stellten die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) dar. Frauen nahmen häufiger Schmerzmittel ein als Männer. Eine häufigere Einnahme von Schmerzmitteln gab es mit zunehmendem Alter nicht, bei einem Alter von ≥ 80 Jahren wurden aber seltener NSAR und dafür häufiger Opioide und Metamizol eingenommen. Schmerzmittel wurden öfter verschrieben als freiverkäuflich erworben. Analgetika wurden zu 43,2% regelmäßig eingenommen. In der logistischen Regressionsanalyse hatten Probanden mit weiblichem Geschlecht, moderatem Alkoholkonsum, geringer körperlicher Betätigung und einem schlechter empfundenen subjektiven Gesundheitszustand eine höhere Odds Ratio in Bezug auf eine Schmerzmitteleinnahme. Nur wenige Probanden ($n=24$) nahmen Analgetika ein, die laut PRISCUS-Liste als potenziell inadäquat für Ältere einzustufen sind. Eine Anpassung der NSAR-Einnahme bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte zum Teil. So nahmen Probanden mit reduzierter Nierenfunktion, die ein Analgetikum benötigten, zu 55,2% ein NSAR ein, bei Probanden mit normaler Nierenfunktion waren es 69,0%. Bei regelmäßiger Einnahme von NSAR wurde zu 35,9% zusätzlich ein Magensäuremedikament eingenommen.

4.1. Medikation

Die Prävalenz der Medikamenteneinnahme von 97,1 % ist vergleichbar mit der aus anderen Studien, die gezeigt haben, dass die Prävalenz bei über 60-Jährigen zwischen 71% und 100% lag (71).

Lediglich 60 Probanden nahmen keine Medikation zu sich. Probanden die keinerlei Medikamente einnahmen, gaben, bezogen auf den subjektiven Gesundheitszustand, häufiger an, dass es ihnen sehr gut ging. Auch der Charlson Comorbidity Index lag mit einem medianen Wert von 4 deutlich geringer als bei den Probanden, die Medikamente einnahmen. Ein geringer Wert beim altersadaptierten CCI ergibt sich aus einem verhältnismäßig jungem Alter und wenigen bis gar keinen Komorbiditäten (64). Andere Studien zeigten ebenfalls einen besseren subjektiven Gesundheitszustand bei Menschen, die weniger Medikamente einnahmen (72, 73).

Polypharmazie wurde als die Einnahme von 5 oder mehr Medikamenten definiert. Dies betraf zwei Drittel der Probanden. Auch Elmstahl und Linder fanden in ihrem Review, dass die Prävalenz der Polypharmazie in populationsbasierten Studien aus Skandinavien seit dem Jahre 2000 bei Älteren zwischen 40% und 67% lag (15). Polypharmazie stellt eine zunehmende Herausforderung für die kommenden Jahrzehnte dar, besonders da Polypharmazie mit dem Alter in Zusammenhang steht (11, 13, 74). In Deutschland wird bis zum Jahre 2040 ein Anstieg der über 67-Jährigen an der Gesamtbevölkerung erwartet (75). In der Population der Berliner Initiative Studie gab es zudem eine zunehmende Prävalenz der Polypharmazie mit weiter steigendem Alter. So lag die Prävalenz für Polypharmazie bei 54,1% bei den 70 – 74-Jährigen und bei 72,8% bei den >90-Jährigen. Guthrie et al. haben in einer populationsbasierten schottischen Studie die Prävalenz von Polypharmazie in der erwachsenen Bevölkerung im Jahr 2010 untersucht. Auch dort zeigte sich eine Zunahme in der Prävalenz der Polypharmazie mit steigendem Alter (10). Die Prävalenz für exzessive Polypharmazie (zehn Medikamente oder mehr) lag in der schottischen Studie bei den 70 – 79-Jährigen bei 17,1% und bei den >80-Jährigen bei 24,0% (10). Daraus ergeben sich unterschiedliche Problematiken. So kann Polypharmazie zur Einnahme von potenziell inadäquaten Medikamenten (15) führen. Paradoxerweise ist Polypharmazie ebenfalls mit einer unzureichenden Verschreibung von Medikamenten assoziiert (76), u.U. auch aufgrund der Sorge vor zunehmenden unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen (77).

Die meisten Probanden nahmen sowohl freiverkäufliche (OTC), als auch rezeptpflichtige Medikamente ein. Insgesamt nahmen in der BIS drei Viertel der Kohorte frei verkäufliche Medikamente zu sich. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der Betrachtung von OTC-Präparaten in Deutschland, insbesondere auch für die ältere Bevölkerung. Im Rahmen

des DEGS1 vom Robert-Koch-Institut lag die Prävalenz für eine Selbstmedikation bei 44,9% für die Gruppe der 70 – 79-Jährigen (18). Zudem zeigte sich im Rahmen des Surveys ein Anstieg der Selbstmedikation mit steigendem Alter. In der BIS nahmen 75,3% der 70 – 79-Jährigen OTC-Präparate ein. Bei den Hochaltrigen nahmen 81,4% OTC-Präparate ein. Leider wurden Personen von über 80 Jahren im repräsentativen Querschnitt des DEGS1 ausgeschlossen. Somit gibt es keine Vergleichswerte für einen möglichen weiteren Anstieg der Selbstmedikation bei Hochaltrigen. Gründe für die unterschiedlich hohen Prävalenzen der OTC-Medikation könnten im Studiendesign begründet liegen. So konnte im Rahmen des DEGS1 gezeigt werden, dass in Großstädten häufiger OTC-Präparate eingenommen wurden als im ländlichen Raum (18). Zudem wurde beim DEGS1 die Medikation der letzten sieben Tage erfragt, innerhalb der BIS wurde nach der aktuellen Medikation gefragt. Auch daraus können Differenzen entstanden sein.

Das am häufigsten eingenommene Medikament ist ASS (Thrombozytenaggregationshemmer) mit einer Prävalenz von knapp 40%. Auch in anderen Studien ist ASS das häufigste Medikament bei Älteren (78, 79). Allerdings liegt die Prävalenz von niedrig dosiertem ASS in der BIS deutlich höher, als in einer vergleichbaren Studien aus Italien. Lugo et al. fand im Jahr 2014, dass 30,3% der über 65-Jährigen ASS zur Primär- oder Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen einnahmen (80).

4.2. Schmerzmittel

Die Prävalenz von Polypharmazie ist bei Älteren hoch, sie nehmen viele Medikamente ein. Neben ASS sind noch weitere Herz-Kreislauf-Medikamente sowie das Schilddrüsenmedikament L-Thyroxin, das Nahrungsergänzungsmittel Magnesium und das Gichtmedikament Allopurinol in den zehn häufigsten Medikamenten. Obwohl insgesamt ein Drittel der Kohorte Schmerzmittel einnahmen, gehören diese nicht zu den zehn häufigsten Medikamenten in der BIS.

Laut BKK Gesundheitsreport 2019 bekamen 24,3% der männlichen und 33,3% der weiblichen BKK Versicherten über 65 Jahren ein Analgetikum verordnet (81). Auch in der BIS-Kohorte nahmen Frauen deutlich häufiger Schmerzmittel zu sich als Männer, sowohl insgesamt, als auch in jeder untersuchten Altersgruppe. In der logistischen

Regressionsanalyse ergab sich eine Odds Ratio von 1,59 (95% K 1,14 – 2,22), sodass sich auch dort eine signifikante Assoziation mit einer Schmerzmitteleinnahme zeigte. Sarganas et al. haben im Jahr 2015 einen Artikel über Nicht-Opioidanalgetika in Deutschland veröffentlicht. Dieser beruht auf Daten von 18 – 79-Jährigen aus den Gesundheitssurveys des Robert Koch Instituts (BGS98 und DEGS1) (28). Auch sie zeigten, dass Frauen häufiger Analgetika nutzten als Männer. Insgesamt lag dort die Prävalenz der Analgetikaeinnahme bei 21,4%. Bei den 65 – 79-Jährigen lag die Prävalenz bei 19,5% (28) und damit deutlich geringer als die 31,5% der BIS, was durch den Einschluss von Opioiden und weiteren Analgetika innerhalb der BIS begründet sein könnte. Die Nicht-Opioid-Prävalenz in der BIS liegt bei ca. 25% und umfasst neben den klassischen Schmerzmitteln wie NSAR und Paracetamol auch Antiepileptika und Antirheumatika. Die Arbeitsgruppe um Sarganas fand keinen Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter, so nahmen junge Erwachsene zwischen 18 und 29 Jahren genauso viele Nicht-Opioidanalgetika ein, wie die 65 – 79-Jährigen (28). In die Berliner Initiative Studie wurden Probanden erst ab dem 70. Lebensjahr eingeschlossen, doch auch hier zeigte sich keine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter: Über 90-Jährige hatten die gleiche Prävalenz wie die Gruppe der 70 – 74-Jährigen. Eine neuere Studie aus Norwegen, die die freiverkäufliche Analgetikanutzung des letzten Monats der erwachsenen Bevölkerung untersucht hat, fand eine zunehmende Nutzung von Paracetamol und ASS und eine abnehmende Einnahme von NSAR bei über 80-Jährigen im Vergleich zu den 60 – 79-Jährigen (82). Ein ähnliches Bild findet sich auch in der BIS (s. Tabelle 17). So wurden NSAR signifikant seltener bei ≥ 80 -Jährigen eingenommen, Paracetamol, Metamizol und Opioide hingegen häufiger. Insbesondere das verschreibungspflichtige Metamizol wurde signifikant häufiger eingenommen. In einer Studie aus dem Jahr 2015, die die Schmerzmedikation in deutschen Pflegeheimen untersucht hat, war Metamizol das am häufigsten verschriebene Analgetikum, 40,6% der Bewohner nahmen es ein (83). Dies könnte auf Publikationen im deutschsprachigen Raum beruhen, die ein günstigeres Nutzen-Risiko Profil für Metamizol sehen im Vergleich zur Nutzung von NSAR (84, 85).

Zusätzlich zu den soziodemographischen Aspekten, wurde die Kohorte der BIS auch nach sozioökonomischen Gesichtspunkten betrachtet. Der vollständige sozioökonomische Status konnte aufgrund des Rentenalters der Probanden während der BIS nicht erfasst werden, dafür aber die beiden wichtigen Teilkomponenten Bildung und

Einkommen. Bezüglich des Bildungsniveaus, abgebildet durch den Casmin-Short, zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf eine Analgetikaeinnahme. Auch im Rahmen der BACE-Studie, die >55-Jährige mit Rückenschmerzen untersuchte, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Bildungsniveau und einer Schmerzmitteleinnahme gezeigt werden (86).

BIS-Probanden mit einem niedrigen Einkommen weisen in der deskriptiven Statistik eine häufigere Schmerzmitteleinnahme ein als solche mit einem mittleren oder hohen Einkommen. In der logistischen Regressionsanalyse jedoch ergab sich eine erhöhte Odds-Ratio (1,68; 95% KI 0,99 – 2,84) für eine Einnahme von Schmerzmitteln bei hohem Einkommen. Generell ist der Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Aspekten und der Gesundheit gut bekannt (87), in Bezug auf die Assoziation zwischen der Schmerzmitteleinnahme und Armut aber noch wenig untersucht. In einer deutschen Publikation von Feierabend et al., die u.a. Daten des Statistischen Bundesamtes untersucht hat, waren jedoch chronische Schmerzdiagnosen mit einem geringeren Einkommen assoziiert (88). Eine retrospektive Analyse von Goodwin et al., die die chronische Einnahme von Opioiden von US-Amerikanern untersucht hat, hat jedoch aufgezeigt, dass sozioökonomische Modelle die komplexen Zusammenhänge der Lebensumstände, die eine chronische Opioidaufnahme begünstigen, nur unzureichend abbilden (89). Da viele Schmerzmittel in Deutschland zudem freiverkäuflich zu erwerben sind, müsste sich aber selbst bei einem bestehenden Zusammenhang zwischen Schmerzen und Armut dies nicht auf eine Einnahme von Schmerzmitteln auswirken.

Grundsätzlich wurden von den Probanden der BIS deutlich mehr verschreibungspflichtige Präparate als freiverkäufliche eingenommen (78,9% vs. 29,4%). Dagegen zeigte die Studie von Sarganas et al., dass die Einnahme von freiverkäuflichen Schmerzmitteln in der deutschen 18 – 79-Jährigen Bevölkerung überwiegt (28). Das Verhältnis von verschriebenen und freiverkäuflichen Analgetika scheint sich also mit zunehmendem Alter umzudrehen. Denn die gleiche Studie zeigte auch, dass 65 – 79-Jährige häufiger rezeptpflichtige Analgetika nutzten. In der BIS nahmen ≥ 80 -Jährige noch einmal häufiger verschreibungspflichtige Analgetika ein als die 70 – 79-Jährigen. Dies könnte in Zusammenhang mit der zunehmenden Multimorbidität (4) im Alter stehen. Ein weiterer Grund könnten häufigere Arztbesuche der älteren Bevölkerung sein (90).

Generell ist es als positiv zu betrachten, dass ältere Menschen, die häufiger von Multimorbidität (4) und Polypharmazie (11) betroffen sind, eher zu

verschreibungspflichtigen Schmerzmitteln greifen. Nebenwirkungen (s.u.) von Schmerzmitteln wie Ibuprofen und Paracetamol bleiben bestehen, auch wenn sie in ihrer Dosis für den OTC-Gebrauch angepasst wurden (31). Der Verkauf ist zwar grundsätzlich apothekenpflichtig (91), wird also durch geschultes Personal in Apotheken abgewickelt. Dennoch können Risikofaktoren und die vollständige Krankengeschichte übersehen werden.

Zudem stellen OTC-Medikamente eine zusätzliche finanzielle Belastung dar, da die Kosten u.U. nicht von den Krankenkassen erstattet werden. Dennoch nahmen BIS-Probanden mit einem Einkommen von <1000€ zu 30,2% freiverkäufliche Schmerzmittel ein. Dabei zeigte sich kein deutlicher Unterschied zu Probanden mit einem höheren monatlichen Nettoeinkommen. Im DEGS1 Survey des RKI wurden sozioökonomische Gesichtspunkte nicht aufgeschlüsselt nach Bildung und Einkommen betrachtet, sondern zusammengefasst als sozialer Status. Dabei zeigte sich, dass die Nutzung von Selbstmedikation mit steigendem sozialem Status stieg (18). Auch wenn ein Vorteil in der Nutzung von OTC-Analgetika sicher in der selbstbestimmten effektiven Schmerzlinderung liegt (92), ergibt sich daraus nicht unbedingt ein Nachteil von sozial schwächeren Gruppen. Denn unerwünschte Arzneimittelwirkungen (30, 51) und akzidentellen Überdosierungen (92) bei freiverkäuflichen Schmerzmitteln sollten nicht übersehen werden.

4.2.1. Schmerzmittel und Lifestylefaktoren

Weiterhin wurde die Prävalenz der Schmerzmitteleinnahme im Hinblick auf Lifestyle- und Risikofaktoren, wie z.B. Adipositas und Rauchen, betrachtet. Je öfter Probanden sich körperlich betätigten, desto seltener nahmen sie Schmerzmittel ein. Auch in der logistischen Regressionsanalyse war die Chance für eine Schmerzmitteleinnahme unter Probanden, die sich selten bis gar nicht körperlich betätigten, höher (Odds Ratio 1,75, Konfidenzintervall 1,21 – 2,53) im Vergleich zu Probanden, die ≥ 5 /Woche Sport trieben. Es erscheint schlüssig, dass körperlich aktive Personen weniger durch Schmerzen gehemmt werden. Eine Studie von Dansie et al. aus dem Jahre 2014, die >20-Jährige Erwachsene untersuchte, zeigt das Probanden mit chronischen Schmerzen sich seltener häufig körperlich betätigen (93).

Dennoch stellt Sport auch eine etablierte Therapiemöglichkeit bei chronischen Schmerzen, besonders bei unteren Rückenschmerzen, dar (94). So empfiehlt die S2k-

Leitlinie „Spezifischer Kreuzschmerz“ der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie u.a. eine muskuläre Stabilisation bei Wirbelsäulenerkrankungen als ursächliche Therapieform (94).

Im Rahmen der BIS nahmen übergewichtige Probanden signifikant häufiger Schmerzmittel ein, als solche mit einem BMI $<30\text{kg/m}^2$. Auch in der logistischen Regressionsanalyse ergab sich eine erhöhte Odds Ratio (1,23 KI 95% 0,93 – 1,64) einer Schmerzmitteleinnahme bei einem höheren BMI, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Die Datenlage ist bezüglich Adipositas und einem Zusammenhang zu Schmerzen und einer Schmerzmitteleinnahme unklar. So deuten einige Studien eine Assoziation zwischen bestimmten Arten von chronischen Schmerzen und Übergewicht an (95). Ein Zusammenhang mit einer häufigeren Schmerzmitteleinnahme zeigte sich in Studien bisher widersprüchlich (28, 86), wobei die Datenlage generell gering ist. Allerdings besteht auch bei älteren Menschen ein Zusammenhang zwischen geringer körperlicher Aktivität und Übergewicht (96). Adipositas ist kein singulärer Risikofaktor, sondern ergibt sich aus einer ungesunden Lebensweise. Dennoch wären weitere Studien, die zudem den Grund für die Schmerzmitteleinnahme erfassen, empfehlenswert.

In Bezug auf das Rauchen zeigte sich keine Assoziation zur Schmerzmitteleinnahme. Bereits Jakobsson et al. stellte 2014 dar, dass Raucher über 65 Jahren nicht häufiger, dafür aber stärkere Schmerzen haben (97). Die Schmerzintensität wurde hier nicht erfasst. Ebenfalls wurde die Schmerzmitteleinnahme in Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum betrachtet. Probanden, die regelmäßig Alkohol konsumierten, nahmen etwas seltener Analgetika ein, als solche, die sehr selten Alkohol tranken. Diese Unterschiede in der deskriptiven Statistik waren innerhalb der BIS jedoch nicht signifikant. Konträr dazu ergab sich in der logistischen Regressionsanalyse auch eine Assoziation zu einer Schmerzmitteleinnahme bei moderatem Alkoholkonsum (Odds Ratio 1,34 KI 95% 1,00 – 1,78, die sogar knapp statistisch signifikant war (p-Wert 0,049). Ein Review aus dem Jahre 2015 zeigte auf, dass geringer bis moderater Alkoholkonsum sogar mit geringeren Raten an chronischen Schmerzen assoziiert sein könnte. Exzessiver Alkoholkonsum (z.B. min. drei alkoholische Getränke/Tag) wies dagegen eine Assoziation zu vielseitigen Schmerzsyndromen (u.a. alkoholische Polyneuropathie) auf (98). Innerhalb dieser Arbeit gilt bereits ein Alkoholkonsum von mindestens dreimal pro Woche als regelmäßig, sodass eine weitere Unterscheidung zwischen moderatem und exzessivem Trinkverhalten nicht möglich war.

4.2.2. Schmerzmittel und Gesundheitszustand

Zusätzlich zu den oben genannten Gesichtspunkten wurde die BIS-Kohorte auch auf ihren subjektiven und objektiven Gesundheitszustand hin untersucht. Der subjektive Gesundheitszustand wurde anhand einer einfachen Frage mit fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten erfasst. Innerhalb der BIS-Kohorte besteht eine Zunahme hin zu häufiger Schmerzmitteleinnahme bei abnehmendem subjektiven Gesundheitszustand. Dies war bei beiden Geschlechtern zu sehen, bei Frauen war es jedoch besonders deutlich. Analog zur deskriptiven Statistik zeigte sich auch in der logistischen Regressionsanalyse mit dem Outcome-Parameter Schmerzmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Anstieg der Odds-Ratio bei schlechter werdendem subjektiven Gesundheitszustand.

Mehrere Studien legen dar, dass es einen Zusammenhang zwischen Schmerzen und dem subjektiven Gesundheitszustand gibt (99, 100). Für die ältere Bevölkerung zeigten zudem einige Studien eine Assoziation zwischen Schmerzen und dem mit dem Gesundheitszustand assoziierbarem subjektiven Wohlbefinden (101-103). Überraschenderweise zeigte dagegen eine U.S.-Amerikanische Studie, dass es eine abnehmende Assoziation zwischen Schmerzen und subjektivem Gesundheitszustand bei Hochaltrigen gibt (104). Auch eine kanadische Studie legte dar, dass Schmerzen einen immer geringer werdenden Einfluss auf die subjektive Gesundheit mit steigendem Alter zeigen (99). Als möglicher Grund dafür wurde dort eine eventuell höhere Akzeptanz von Schmerzen in der älteren Bevölkerung vermutet. Schmerzen wurden während der Baseline-Visite der BIS nicht erfasst, dennoch mag es naheliegend sein, Schmerzen bei einer Schmerzmitteleinnahme vorauszusetzen.

In der Literatur sind Zusammenhänge zwischen Schmerzen und Komorbiditäten beschrieben. So fand eine neuseeländische Studie u.a. eine starke Assoziation zwischen chronischen Schmerzen und den Komorbiditäten Arthrose und Osteoporose (105).

In dieser Arbeit wurde für den objektiven Gesundheitszustand der Charlson Comorbidity Index herangezogen. Dieser Score erfasst gewichtet systemische, häufig organbezogene Erkrankungen und ist ein guter Prädiktor für die Mortalität (65). Der Median für den Charlson Comorbidity Index – age corrected (CCIa) lag für die Gesamtkohorte bei sieben, wobei der am niedrigsten zu erreichende Wert, aufgrund des Alters der BIS-Kohorte, bei

drei lag. Ein Wert von „sieben“ bedeutet, dass die Prognose, auch in zehn Jahren noch am Leben zu sein, sehr gering ist (64). Bei einem Index von „drei“ liegt die prognostizierte Zehn-Jahresüberlebensrate dagegen bei 77% (64). Eine Assoziation zwischen dem CCIa und einer Schmerzmitteleinnahme gab es hingegen nicht. Dies könnte dadurch begründet sein, dass der CCIa sich hauptsächlich auf organbasierte Erkrankungen fokussiert und Erkrankungen am Bewegungsapparat nicht berücksichtigt werden (64), sodass er erkrankungsbedingte Schmerzzustände nur eingeschränkt spiegelt.

Außerdem wurden in dieser Arbeit häufige Komorbiditäten – Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes Mellitus, Bluthochdruck und Krebserkrankungen – isoliert ausgewertet. Es ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen diesen ausgewählten Komorbiditäten und einem erhöhten Analgetikakonsum. Von den hier analysierten Komorbiditäten waren besonders bei Krebserkrankungen krankheitsspezifische Schmerzen zu erwarten. Dass auch dort ebenfalls kein Zusammenhang zu finden war, kann in der großen Heterogenität der Erkrankung begründet liegen. Für die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Schlaganfall ergaben sich in der logistischen Regressionsanalyse sogar statistisch signifikante abnehmende Odds-Ratios für die Einnahme von Schmerzmitteln. Diese Ergebnisse überraschen, da Schlaganfälle mit darauffolgenden Schmerzen assoziiert sind (106). Nach Schlaganfällen finden sich jedoch häufig, ähnlich wie beim Diabetes mellitus (27, 107), Schmerzen mit komplexen, auch neuropathischem Charakter, die z.T. nicht durch „klassische“ Analgetika vorrangig therapiert werden (27, 106). Als weiterer Faktor könnte hinzukommen, dass in der Berliner Initiative Studie auch transitorische ischämische Attacken, die nur eine kurze Episode neurologischer Einschränkung darstellen (108), zu den Schlaganfällen hinzugezählt wurden.

4.2.3. Stufenschema der Schmerztherapie

Für eine Betrachtung der Schmerzmitteleinnahme, nicht nur anhand der Gesamtprävalenz, sondern auch aufgeschlüsselt nach Wirkstoffen, ist ein Blick auf das Therapieschema für Schmerzen der World Health Organization (WHO) ein guter Orientierungspunkt. Das Stufenschema der WHO empfiehlt bei Schmerzen zunächst die Einnahme von Nicht-Opioidanalgetika zusammen mit Ko-Analgetika, sollte dies nicht ausreichen, dann die Einnahme von Nicht-Opioidanalgetika zusammen mit schwach wirksamen Opioiden und Ko-Analgetika. Bei weiterhin unzureichender Schmerzkontrolle

wird schließlich die Einnahme von Nicht-Opioidanalgetika zusammen mit starken Opioiden und Ko-Analgetika empfohlen (23).

Ein Viertel der BIS-Probanden, die Analgetika einnahmen, nahmen mehr als eines zu sich. Die Kombination von verschiedenen Wirkstoffgruppen und auch die Verwendung einer Bedarfsmedikation zum Abfangen von Schmerzspitzen parallel zur regelmäßigen Schmerzmedikation, kann durchaus sinnvoll sein (26) und orientiert sich auch am Stufenschema der WHO (23). Knapp die Hälfte (49,4%) der Probanden, die mehr als ein Schmerzmittel einnahmen, kombinierten ein Bedarfsmedikament mit einem regelmäßig eingenommenen Analgetikum.

4.2.3.1. Nicht-Opioidanalgetika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) stellen sowohl die häufigste Gruppe der Nicht-Opioidanalgetika als auch generell die häufigste Schmerzmittelgruppe dar. Dies verwundert nicht, da sowohl Ibuprofen, als auch Diclofenac und ASS in die Gruppe der NSAR fallen. In der BIS waren Ibuprofen und Diclofenac die am meisten verwendeten Wirkstoffe aus der Gruppe der Analgetika. Das ist kongruent mit der aktuellen Studienlage in Deutschland. Jacob und Kostev, die in ihrer 2018 veröffentlichten Arbeit die Schmerzmittelverschreibungen in Deutschland, Frankreich und dem vereinigten Königreich verglichen, zeigten, dass Ibuprofen das am häufigsten verschriebene Schmerzmittel in Deutschland ist (29). Auch die Studie von Sarganas et al., die zusätzlich auch OTC-Präparate betrachtete, zeigte hohe Nutzungsraten von Ibuprofen und Diclofenac (28).

Auf die Gruppe der NSAR, in Bezug auf die Nicht-Opioidanalgetika folgten die Pyrazolone, deren wichtigster Vertreter Metamizol ist. Es wurde von 15,1% der Probanden, die Schmerzmittel nutzten, genommen. In ihrer Studie fanden Jacob und Kostev, die ausschließlich Verschreibungen auswerteten, dass 34% der Verschreibungen von Schmerzmitteln auf Metamizol entfielen (29). Aufgrund der Tatsache, dass Metamizol wegen der möglichen Nebenwirkung Agranulozytose in den USA und einigen Ländern der EU (32) aktuell nicht zugelassen ist, wird in Deutschland viel über dieses Medikament diskutiert. Metamizol besitzt eine mit NSAR vergleichbare analgetische Potenz (84), befindet sich nicht auf der PRISCUS-Liste für potenziell inadäquate Medikamente (22) und die schwerwiegende Nebenwirkung Agranulozytose tritt sehr selten auf (32). Dennoch ist die aktuelle Studienlage über die Sicherheit von

Metamizol zu wenig aussagekräftig, um Empfehlungen auszusprechen (83). In Anbetracht der gravierenden Nebenwirkung, dem Verbot in einigen Ländern und der unklaren Studienlage überrascht die hohe Anzahl an Verschreibungen. Dies könnte in der Sorge vor einer Suchtproblematik beim Verschreiben von Opioidanalgetika und fehlenden weiteren alternativen Medikamenten beruhen.

4.2.3.2. Opioidanalgetika

Auf die Gruppe der NSAR folgten die Opiode als die zweithäufigste Schmerzmittelgruppe. Im WHO-Stufenschema werden sie ab der zweiten Stufe empfohlen (23). Sie wurden innerhalb der Baseline Visite von 123 Probanden eingenommen, damit lag die Punktprävalenz bei ungefähr 6%. Regelmäßig nahmen 4,7% der Probanden Opiode ein. Zum Vergleich fand eine Studie von 2018 von Moriya und Miller aus den USA, dass die Periodenprävalenz für die mindestens einmal jährliche Verschreibung von Opioiden im Jahr 2015-2016 bei 20% der >65-Jährigen lag, die regelmäßige Einnahme lag bei 7,1% (109). Bei einer Arbeit von Kelly et al., die auf dem Slone Survey mit Daten aus den Jahren von 1998 – 2006 beruht, lag die Prävalenz für die regelmäßige Einnahme bei >70-Jährigen sogar nur bei 3,7% (110). Dies erstaunt, da die Einnahme von Opioiden in den USA in der gesamten erwachsenen Bevölkerung zwischen 2,5 bis 4-mal höher als in Westeuropa ist (35). Generell liegt die Opiodeinnahme in den USA somit höher als in Deutschland (35). Im Alter scheint es jedoch möglicherweise zu einer zunehmenden Annäherung der Prävalenzen zu kommen. Ein möglicher Faktor dafür könnte sein, dass Studien von 2010 aus den USA zeigten, dass über 80-Jährige seltener Opiode in der Notaufnahme verschrieben bekommen, als dies bei jüngeren Patienten der Fall ist (111, 112). In der BIS nahmen ≥80-Jährige hingegen sogar häufiger Opiode ein als die Gruppe der 70 – 79-Jährigen.

4.2.3.3. Ko-Analgetika

Ko-Analgetika oder auch adjuvante Analgetika umfassen eine Gruppe von Medikamenten, die ursprünglich für eine Vielzahl an medizinischen Indikationen zugelassen wurden und deren Nutzen in der Schmerztherapie erst später erkannt wurde (25). Im WHO-Stufenschema werden sie für alle drei Stufen zusätzlich zu den klassischen Analgetika empfohlen (23).

Dadurch, dass Ko-Analgetika nicht nur eine Indikation in der Schmerztherapie aufweisen, ist es mitunter schwierig zu differenzieren welche Gründe für die Medikamenteneinnahme bestanden. So besitzen u.a. auch trizyklische Antidepressiva (113) und Antiepileptika (114) eine Indikation als adjuvantes Analgetikum. Im Rahmen dieser Arbeit der BIS wurden lediglich Antiepileptika zu den Schmerzmitteln gezählt.

Antiepileptika, besonders Gabapentin, besitzen vor allem eine Indikation bei neuropathischen Schmerzen (114). Ein großes Review von Moore et al. aus dem Jahr 2014 zeigt, dass eine Medikation mit Gabapentin im Vergleich zu einer Placebo-Gabe zu einer bis zu 50% Schmerzreduktion führte (115). Neuropathische Schmerzen stellen eine häufige Schmerzart bei älteren Menschen dar, auch aufgrund von diabetischen Neuropathien (41). Gabapentin ist besonders für Ältere zu empfehlen, da es sich nicht auf der PRISCUS-Liste für potenziell inadäquate Medikamente bei Älteren befindet (22). In dieser Arbeit wurde nicht zwischen den verschiedenen Schmerzarten unterschieden, allerdings hatten 26,2% der Probanden der BIS einen Diabetes Mellitus. Je nach Diagnosekriterium entwickeln 10 – 100% der Patienten mit Diabetes im Laufe ihrer Krankheit eine Neuropathie (107). In der BIS nutzten 10,6% der Probanden, die ein Analgetikum einnahmen, Antiepileptika.

4.2.4. Potenziell inadäquate Analgetika

Es gab 24 Probanden der BIS die Analgetika einnahmen, die laut PRISCUS-Liste als inadäquat für ältere Menschen einzuordnen sind. Im Vordergrund standen dabei vor allem gastrointestinale Komplikationen. Ein Grund für die geringe Zahl könnte sein, dass die PRISCUS-Liste von den Opioiden lediglich Pethidin auflistet (22). Auch das NSAR Ibuprofen, mit seinen nephrologischen Nebenwirkungen (47), wird nicht aufgeführt. Dies wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert. So fand eine Arbeit, die verschiedene Listen für potenziell inadäquate Medikamente verglich, dass, betrachtet nach den STOPP-Kriterien, 15% der Patienten während eines stationären Aufenthaltes, inadäquate Analgetika erhielten. Betrachtet nach der PRISCUS-Liste waren es 1% (43). Ein Ziel sollte es sein, neue verbindliche Leitlinien für den klinischen Umgang mit Analgetika im höheren Lebensalter zu erstellen.

4.2.4.1. Schmerzmittel und Nierenfunktion

Für die Darstellung der Nierenfunktion wurden zwei verschiedene Berechnungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate genutzt. Die $eGFR_{BIS2}$ wurde im Rahmen der Berliner Initiative Studie erstellt. Mittlerweile zeigt sich, dass diese Formel gute Schätzungen der Nierenfunktion für eine ältere Kohorte liefert (68, 116). Dennoch wurde die gut etablierte Berechnung nach CKD_EPI ebenfalls dargestellt. Es wurde die rein Kreatinin-basierte Formel der CKD_EPI verwendet, die häufig im klinischen Alltag Anwendung findet.

Schmerzmittel wurden in der Kohorte der BIS-Population unabhängig von der Nierenfunktion oder von Nierenstrukturschäden eingenommen. Grundsätzlich ist zu unterscheiden, ob Schmerzmittel potenziell nierenschädigend wirken. Exemplarisch wurden dafür die Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in Zusammenhang mit der Nierenfunktion analysiert. Eine akute nierenschädigende Wirkung sowie eine Erhöhung des Risikos, bei bereits bestehender chronischer Niereninsuffizienz ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, wurde für NSAR nachgewiesen (47, 117). Zudem besteht, über das erhöhte Risiko einer medikamenteninduzierten akuten interstitiellen Nephritis bei NSAR-Einnahme hinaus, auch die Möglichkeit der Entstehung eines chronischen Nierenversagens (46). Es zeigte sich in der BIS, unabhängig von der genutzten Schätzung für die GFR, dass Probanden, die grundsätzlich Schmerzmittel einnahmen, erfreulicherweise signifikant seltener ein NSAR einnahmen, wenn ihre Filtrationsrate eingeschränkt war. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Zusammenhang zwischen einer NSAR-Einnahme und einem erhöhten Albumin-Kreatinin Quotient (ACR). Allerdings nutzte noch immer die Mehrheit der Analgetikanutzer ein NSAR, auch wenn ihre Nierenfunktion bereits eingeschränkt war.

4.2.4.2. NSAR-Einnahme und Magensäuremedikation

Da gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Magengeschwüre, häufig bei einer regelmäßigen NSAR-Einnahme auftreten (49), empfiehlt die S2k-Leitlinie von Fischbach et al. die zusätzliche Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, falls ein weiterer Risikofaktor für gastrointestinale Ulcera vorliegt (50). Da ein Alter über 65 Jahren bereits einen solchen darstellt, gilt diese Empfehlung für die gesamte Studienpopulation der BIS. 35,9% der Probanden, die regelmäßig ein NSAR als Schmerzmittel einnahmen, nahmen zusätzlich ein Magensäuremedikament ein.

Weitere Studien zeigten ebenfalls auf, dass häufig in der klinischen Praxis keine Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer NSAR-Einnahme erfolgte, obwohl weitere Risikofaktoren für gastrointestinale Nebenwirkungen vorlagen (118, 119). Ein weiter gesteigertes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen entsteht, wenn zusätzlich zur NSAR-Einnahme auch noch niedrig dosiertes ASS eingenommen wird. Eine Medikation zum Schutz der Magenschleimhaut ist dann empfehlenswert (52). Von den Probanden der BIS, die NSAR einnahmen, nahmen 34,8% auch niedrig dosiertes ASS ein. Lediglich 33,1% davon nahmen zusätzlich ein Magensäuremedikament ein. In den letzten Jahren wurde vermehrt über die Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren, besonders bei Älteren, diskutiert. Sie zeigen Assoziationen zu einigen chronischen Krankheiten und auch zu enteralen Infektionen (120). Dennoch hat sich ein Konsens gebildet, dass bei einer indikationsgerechten Verschreibung von PPIs die Vorteile die Risiken überwiegen (120).

4.3. Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Berliner Initiative Studie zeichnet sich durch ihre Fokussierung auf eine geriatrische Kohorte aus, bei der nicht nur sämtliche Teilnehmer mindestens 70 Jahre alt sind, sondern auch zehn Prozent 90 Jahre oder älter sind. Dadurch ergibt sich eine Datenlage, die einen eher seltenen Einblick in die Lebensrealität einer älter werdenden Bevölkerung bietet und sicherlich als große Stärke bewertet werden kann.

Die Erfassung der Medikation erfolgte in der BIS selbst berichtet. Durch gezieltes Nachfragen hat sich so ein umfassendes Bild der eingenommenen Medikation ergeben, auch pflanzliche und homöopathische Medikamente wurden erfasst, ebenso wie Nahrungsergänzungsmittel. Zudem wurden generell freiverkäufliche und rezeptpflichtige Medikamente gleichwertig behandelt und ausgewertet. Es wurde Wert daraufgelegt, dass es sich bei den erfassten Medikamenten um die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Visite handelt.

Besonders hervorzuheben ist die Einzigartigkeit des Datensatzes in Bezug auf seine dualen Quellen. Dieses komplementäre Datenlinkage von Primärdaten der BIS und Sekundärdaten der AOK, die aus den dortigen Abrechnungsdaten gebildet wurden, ermöglichte z.B. die Bildung des Charlson Comorbidity Index.

Zudem fungierte die AOK Berlin-Brandenburg (heute AOK Nordost) als Referenz-Population für die BIS. Durch den Vergleich von erfragten Häufigkeiten und Verteilungsmustern von bestimmten Begleiterkrankungen in der BIS mit Häufigkeiten und Verteilungsmustern derselben Komorbiditäten anhand von hierarchisierten Morbiditätsgruppen innerhalb der AOK Nordost konnte dargestellt werden, dass die BIS ihre Referenz-Population sehr gut repräsentiert.

Auch wenn auf die sorgfältige Erfassung der Medikamente im Zuge des Interviews großer Wert gelegt wurde, so bleibt diese selbst-berichtet und stellt damit eine Limitation dar. Außerdem kann es bei der händischen Nachtragung von ATC-Codes bei Medikamenten, die als Freitext eingetragen wurden, zu Missklassifikationen gekommen sein.

Zudem besteht immer die Möglichkeit, dass Medikamente während der Erfassung vergessen oder verwechselt wurden. Alternativ hätte man die Daten der Medikation von den Hausärzten erfragen können, dies wäre allerdings mit einem hohen administrativen Aufwand verbunden gewesen und hätte durch eine eventuell fehlende Aktualität die Genauigkeit nicht unbedingt verbessert. Zudem hätte es vorausgesetzt, dass Hausärzte immer einen Überblick über die aktuelle Medikation haben, einschließlich der von Fachärzten verschriebenen Medikamente, was bekanntermaßen nicht der Fall ist (121). In der BIS erfolgte eine Zuordnung sowohl nach regelmäßiger, als auch nach Bedarfsmedikation sowie zusätzlich noch nach pflanzlicher und homöopathischer Medikation. Dies beinhaltet Medikamente, von deren Konsum die Hausärzte selten informiert sind.

Eine weitere Limitation ist, dass während der Baseline-Visite keine Dosierungen der Medikamente erhoben wurden. Eine absolut sichere Unterscheidung zwischen rezeptpflichtiger und freiverkäuflicher Medikation fand so nur bei Präparaten statt, die dosisunabhängig einer Kategorie zugeordnet sind. Aus diesem Grund wurde die Indikation bei ASS als Thrombozytenaggregationshemmer bei regelmäßiger Einnahme und als Analgetikum bei einer bedarfsgerechten Einnahme festgesetzt. Da dies in der Realität nicht immer so stringent sein wird, besteht die Möglichkeit, dass es kleinere Abweichungen in den jeweiligen Kategorien gegeben hat, die zu Missklassifikation geführt haben können.

Eine weitere Missklassifizierung aufgrund von antiepileptischen Medikamenten, die als Koanalgetika mit in die Gesamtheit der Schmerzmittel aufgenommen wurden, kann nicht ausgeschlossen werden. Dieser Entschluss fiel aufgrund des WHO-Stufenschemas der

Schmerzmitteltherapie, in der ausdrücklich auch Koanalgetika aufgeführt werden (23). Zudem zeigte sich, dass in der Gruppe der >65-Jährigen lediglich 25% Antiepileptika mit der Indikation Epilepsie einnahmen. Dieser Prozentsatz fiel für die Wirkstoffe Gabapentin (Einnahme bei Indikation Epilepsie: 9,2%) und Pregabalin (Einnahme bei Indikation Epilepsie: 4,2%), die einen großen Anteil der Antiepileptika in der BIS-Kohorte ausmachen, noch geringer aus (62). Aus diesem Grund hatten wir uns entschlossen, diese Medikamentengruppe im Rahmen dieser Arbeit mit in die Schmerzmedikation aufzunehmen.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine ausgesprochen hohe Prävalenz von Polypharmazie in der älteren und hochaltrigen Bevölkerung, die bei der AOK-Nordost versichert sind. Dazu tragen in hohem Maße auch OTC-Medikamente und Schmerzmittel bei, sowohl verschrieben als auch freiverkäuflich. Die Einnahme von Schmerzmitteln ist insbesondere mit einem weiblichen Geschlecht, geringer körperlicher Betätigung und schlechtem subjektiven Gesundheitsempfinden assoziiert. NSAR sind dabei die am häufigsten eingenommenen Schmerzmittel, wobei Hochaltrige über 80 Jahre vermehrt Metamizol und Opioide nutzen. Trotz des nephrologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils der NSAR finden sich nur wenige auf der PRISCUS-Liste wieder. Bei einer abnehmenden Nierenfunktion zeigte sich eine Verschiebung der gewählten analgetischen Substanzklasse. Die protektive Einnahme von Magensäuremedikation bei NSAR-Einnahme erfolgte allerdings selten.

Die im Zuge der gesellschaftlichen Überalterung weiter zunehmende Prävalenz der Polypharmazie wird zukünftig einen noch sorgfältigeren Umgang mit Medikamentenverschreibungen und eine größere Beachtung von bereits eingenommenen freiverkäuflichen Medikamenten notwendig machen.

Auch hinsichtlich der Schmerzmitteleinnahme sollte bereits frühzeitig die Einnahme von freiverkäuflicher Selbstmedikation ärztlich thematisiert und regelmäßig erfragt werden. Dies gilt insbesondere bei bestehenden Einflussfaktoren wie einem weiblichen Geschlecht, sodass früh im Behandlungsverlauf eine multimodale Schmerztherapie initiiert werden kann. Die häufige Einnahme von Metamizol bei Hochaltrigen hängt möglicherweise mit den bekannten Nebenwirkungen der NSAR zusammen und zeigt die Notwendigkeit für weiterführende Studien zu Metamizol auf, um eine realistische Risiko – Nutzen Abwägung vor der Verschreibung durchführen zu können. Der geringere Konsum von NSAR bei eingeschränkter Nierenfunktion ist positiv zu bewerten. Dennoch nahmen weiterhin viele Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion NSAR ein, sodass eine weitergehende Sensibilisierung der Ärzteschaft und der Apotheken notwendig sein wird. Hilfreich könnte hier die Aufnahme weiterer NSAR auf die PRISCUS-Liste sein. Zudem wäre die leitliniengerechte Umsetzung zur Einnahme von Magensäuremedikation wünschenswert, da sonst ein erhöhtes Risiko für Magenulcera besteht.

Zukünftige Analysen könnten verschreibungspflichtige Medikation versus OTC-Medikation im Verlauf untersuchen, um einen Einblick zu erhalten, inwiefern sich das Einnahmemuster über die Zeit ändert. Hierbei könnte auch ein Schwerpunkt auf Geschlechterunterschiede gelegt werden. Die hinzukommende longitudinale Datenerfassung innerhalb der BIS wird dies ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

1. (Destatis) Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 1950) [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
2. 2002.Vierter Bericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland. Risiken, Lebensqualität und Versorgung Hochaltriger – unter besonderer Berücksichtigung demenzieller Erkrankungen.53 - 4. zuletzt besucht 14.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/service/publikationen/4--altenbericht-/95594>.
3. e.V. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.dggeriatrie.de/nachwuchs/91-was-ist-geriatrie.html>.
4. Puth M. T., Weckbecker K., Schmid M., Munster E. Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults. BMC Public Health. 2017;17(1):826.
5. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F., Roos S., Knottnerus J. A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. 1998;51(5):367-75.
6. van Oostrom S. H., Gijsen R., Stirbu I., Korevaar J. C., Schellevis F. G., Picavet H. S., Hoeymans N. Time Trends in Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Not Only due to Aging: Data from General Practices and Health Surveys. PLoS One. 2016;11(8):e0160264.
7. E Nowossadeck. Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. GBE kompakt 3(2). 2012.
8. Scheidt-Nave Christa. Chronische Erkrankungen – Epidemiologische Entwicklung und die Bedeutung für die Öffentliche Gesundheit. Public Health Forum2010. p. 2.
9. Nothacker M., Muche-Borowski C., Kopp I. B. [Reflections on 20 years of clinical practice guideline programmes in Germany: what is their impact?]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2014;108(10):550-9.
10. Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Med. 2015;13:74.

11. Pereira K. G., Peres M. A., Iop D., Boing A. C., Boing A. F., Aziz M., d'Orsi E. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):335-44.
12. Boyd C. M., Darer J., Boult C., Fried L. P., Boult L., Wu A. W. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294(6):716-24.
13. Laux G., Kuehle T., Rosemann T., Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:14.
14. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G. E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.
15. Elmståhl Sölve, Linder Henrik. Polypharmacy and Inappropriate Drug Use among Older People—a Systematic Review. *Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly.* 2013;5(3642-HACCE-Polypharmacy-and-Inappropriate-Drug-Use-among-Older-People—a-Systema.pdf):1-8.
16. Maher Robert L., Hanlon Joseph, Hajjar Emily R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
17. Knecht Birol, Lohmüller Jonas, Telschow Carsten. Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2019.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1037-102.
18. Knopf Hildtraud, Grams Daniel. *Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland.* Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
19. Medizinprodukte Bundesinstitut für Arzneimittel und. Over the Counter Definition [Website]. [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/O/OTC.html;jsessionid=51D3AEDEBE2FD327C43EAFA9FAE65973.2_cid344.
20. Zok Klaus. Einstellungen älterer Menschen zur Arzneimitteltherapie. *WIdOmonitor.* 2012;01/2012:1 - 8.
21. Holt S., Schmiedl S., Thurmann P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-51.
22. Holt S Schmiedl S, Thurmann PA. . PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. 2011.

23. Organisation World Health.1996.Cancer pain relief : with a guide to opioid availability, 2nd ed.page 15. zuletzt besucht 14.11.2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>.
24. V.Höllt C. Allgaier. Kapitel 7 - Analgetika. Klaus Aktories UF, Franz Hofmann, Klaus Starke, editor: Urban & Fischer; 2013.
25. Portenoy R.K., Ahmed, E., Keilson, Y.Y. Cancer pain management: adjuvant analgesics UpToDate online [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-adjuvant-analgesics-coanalgesics?search=adjuvat%20analgesics&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
26. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2019.
27. Finnerup Nanna B., Attal Nadine, Haroutounian Simon, McNicol Ewan, Baron Ralf, Dworkin Robert H., Gilron Ian, Haanpää Maija, Hansson Per, Jensen Troels S., Kamerman Peter R., Lund Karen, Moore Andrew, Raja Srinivasa N., Rice Andrew S. C., Rowbotham Michael, Sena Emily, Siddall Philip, Smith Blair H., Wallace Mark. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
28. Sarganas G., Buttery A. K., Zhuang W., Wolf I. K., Grams D., Rosario A. S., Scheidt-Nave C., Knopf H. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015;16:28.
29. Jacob L., Kostev K. Prevalence of pain medication prescriptions in France, Germany, and the UK - a cross-sectional study including 4,270,142 patients. *Postgrad Med.* 2018;130(1):32-6.
30. afp. Paracetamol: Mehr als zehn Gramm nur noch auf Rezept. *Dtsch Arztebl International.* 2008;105(20):A-1040.
31. "Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 27. März 2019 (BGBl. I S. 366) geändert worden ist".
32. Stammschulte T., Ludwig W. D., Muhlbauer B., Bronder E., Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1129-38.
33. Medizinprodukte Bundesinstitut für Arzneimittel und Risikobewertungsverfahren - Flupirtin: Schwerwiegende Leberschäden 2018 [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar

unter:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/flupirtin-10-2017.html.

34. "Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist".
35. van Amsterdam J., van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev.* 2015;8(1):3-14.
36. Hauser W., Petzke F., Radbruch L. [The US opioid epidemic is threatening Germany]. *Schmerz.* 2020;34(1):1-3.
37. Hauser W., Schug S., Furlan A. D. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. *Pain Rep.* 2017;2(3):e599.
38. Kraus L., Seitz N. N., Schulte B., Cremer-Schaeffer P., Braun B., Verthein U., Pfeiffer-Gerschel T. Estimation of the Number of People With Opioid Addiction in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(9):137-43.
39. Marschall U., L'Hoest H., Radbruch L., Hauser W. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain.* 2016;20(5):767-76.
40. Bundesregierung.2019.Antwort
der Bundesregierung
auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Niema Movassat, Dr. André Hahn,
Gökay Akbulut, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.
– Drucksache 19/15540 –
Verschreibung von Opioiden in Deutschland.
41. Molton I. R., Terrill A. L. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol.* 2014;69(2):197-207.
42. Guerriero Fabio. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases.* 2017;5(3):73-81.
43. Siebert S., Elkeles B., Hempel G., Kruse J., Smollich M. [The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists]. *Z Gerontol Geriatr.* 2013;46(1):35-47.

44. Kapitel 1 - Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Elfte Ausgabe). Munich: Urban & Fischer; 2013. p. 1-93.
45. Pottel Hans, Delanaye Pierre, Weekers Laurent, Selistre Luciano, Goffin Karolien, Gheysens Olivier, Dubourg Laurence. Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):545-51.
46. Leonard C. E., Freeman C. P., Newcomb C. W., Reese P. P., Herlim M., Bilker W. B., Hennessy S., Strom B. L. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1155-72.
47. Zhang X., Donnan P. T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):256.
48. Amatruda J. G., Katz R., Peralta C. A., Estrella M. M., Sarathy H., Fried L. F., Newman A. B., Parikh C. R., Ix J. H., Sarnak M. J., Shlipak M. G., Health A. B. C. Study. Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Kidney Health in Ambulatory Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(3):726-34.
49. Lanas A., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y., Garcia S., Bujanda L., Calvet X., Ponce J., Perez-Aisa A., Castro M., Munoz M., Sostres C., Garcia-Rodriguez L. A. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):906-12 e2.
50. Fischbach W., Malfertheiner P., Lynen Jansen P., Bolten W., Bornschein J., Buderus S., Glocker E., Hoffmann C. J., Koletzko S., Labenz J., Mayerle J., Miehke S., Mossner J., Peitz U., Prinz C., Selgrad M., Suerbaum S., Venerito M., Vieth M., Verantwortlich für die Dgvs. [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol.* 2016;54(4):1.
51. Hollenz M., Stolte M., Leodolter A., Labenz J. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. *Digestive diseases (Basel, Switzerland).* 2006;24(1-2):189-94.
52. Lanas A., Gargallo C. J. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol.* 2015;50(6):626-37.
53. Vitale Cristiana, Rosano Giuseppe, Fini Massimo. Are elderly and women under-represented in cardiovascular clinical trials? Implication for treatment. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2016;128(7):433-8.

54. Schiphorst A. H. W., Pronk A., Borel Rinkes I. H. M., Hamaker M. E. Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2014;16(12):976-83.
55. Dapp Ulrike, Dirksen-Fischer Martin, Rieger-Ndakorerwa Gudrun, Fertmann Regina, Stender Klaus-Peter, Golgert Stefan, von Renteln-Kruse Wolfgang, Minder Christoph E. Vergleichbarkeit von Studien epidemiologischer Altersforschung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2016;59(5):662-78.
56. Greaney Mary L., Lees Faith D., Nigg Claudio R., Saunders Sandra D., Clark Phillip G. Recruiting and Retaining Older Adults for Health Promotion Research. *Journal of Nutrition For the Elderly*. 2007;25(3-4):3-22.
57. Institut Robert Koch. Gesundheit 65+ rki.de: Robert Koch Institut; 2019 [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/MonAge/MonAge_node.html.
58. Ebert N., Jakob O., Gaedeke J., van der Giet M., Kuhlmann M. K., Martus P., Mielke N., Schuchardt M., Tolle M., Wenning V., Schaeffner E. S. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):997-1005.
59. Hildegard Brauns Stefani Scherer, Susanne Steinmann. The CASMIN Educational Classification in International Comparative Research. In: Jürgen H. P. Hoffmeyer-Zlotnik CW, editor. *Advances in Cross-National Comparison*. Boston, MA: Springer; 2003. p. 221-44.
60. Fricke Uwe. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Günther J, editor. Bonn: Bonn : Wiss. Inst. der AOK; 2001. 442 S. p.
61. Golf Sieghard W. Magnesium: Wirksamkeit verschiedener Verbindungen. *Dtsch Arztebl International*. 1998;95.
62. Hamer H. M., Dodel R., Strzelczyk A., Balzer-Geldsetzer M., Reese J. P., Schoffski O., Graf W., Schwab S., Knake S., Oertel W. H., Rosenow F., Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of neurology*. 2012;259(11):2376-84.
63. Europe World Health Organisation -Regional Office for. Body mass index - BMI [Website]. [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.

64. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
65. Charlson M., Szatrowski T. P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
66. Bryan Williams Giuseppe Mancina, bearbeitet von Felix Mahfoud, Reinhold Kreutz, et al. *ESC Pocket Guidelines Management der arteriellen Hypertonie.* 2018.
67. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., 3rd, Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., Ckd E. P. I. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
68. Schaeffner E. S., Ebert N., Delanaye P., Frei U., Gaedeke J., Jakob O., Kuhlmann M. K., Schuchardt M., Tolle M., Ziebig R., van der Giet M., Martus P. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-81.
69. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):5-14.
70. Mielke N., Huscher D., Douros A., Ebert N., Gaedeke J., van der Giet M., Kuhlmann M. K., Martus P., Schaeffner E. Self-reported medication in community-dwelling older adults in Germany: results from the Berlin Initiative Study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):22.
71. Jerez-Roig J., Medeiros L. F., Silva V. A., Bezerra C. L., Cavalcante L. A., Piuvezam G., Souza D. L. Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging.* 2014;31(12):883-96.
72. Rasu R., Agbor-Bawa W., Rianon N. Impact of Polypharmacy on Seniors' Self-Perceived Health Status. *South Med J.* 2017;110(8):540-5.
73. Confortin S. C., Giehl M. W., Antes D. L., Schneider I. J., d'Orsi E. Positive self-rated health in the elderly: a population-based study in the South of Brazil. *Cad Saude Publica.* 2015;31(5):1049-60.
74. Payne R. A., Avery A. J., Duerden M., Saunders C. L., Simpson C. R., Abel G. A. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(5):575-81.
75. (Destatis) Statistisches Bundesamt.2019.Bevölkerung im Wandel - Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.page 25. zuletzt besucht 14.11.2020. Verfügbar unter:

https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebrosc huere-bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.

76. Kuijpers M. A., van Marum R. J., Egberts A. C., Jansen P. A., Group Oldy Study. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):130-3.
77. Cherubini A., Corsonello A., Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):463-75.
78. Qato D. M., Alexander G. C., Conti R. M., Johnson M., Schumm P., Lindau S. T. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-78.
79. Hanlon J. T., Fillenbaum G. G., Ruby C. M., Gray S., Bohannon A. Epidemiology of over-the-counter drug use in community dwelling elderly: United States perspective. *Drugs Aging*. 2001;18(2):123-31.
80. Lugo A., Ascitutto R., Bosetti C., Parazzini F., La Vecchia C., Gallus S. Regular use of aspirin for cardiovascular disease prevention in Italy. *Prev Med*. 2014;63:48-51.
81. Knieps F Pfaff H (Hrsg.). BKK Gesundheitsreport 2019: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin; 2019.
82. Dale O., Borchgrevink P. C., Fredheim O. M., Mahic M., Romundstad P., Skurtveit S. Prevalence of use of non-prescription analgesics in the Norwegian HUNT3 population: Impact of gender, age, exercise and prescription of opioids. *BMC Public Health*. 2015;15:461.
83. Hoffmann F., Schmiemann G. Pain medication in German nursing homes: a whole lot of metamizole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(6):646-51.
84. Burkhardt H., Wehling M. [Non-opioid pain medication in the elderly]. *Schmerz*. 2015;29(4):371-9.
85. (BMBF) Bundesministerium für Bildung und Forschung.2019.Medikamente im Alter: Welche Wirkstoffe sind ungeeignet?
86. Enthoven W. T., Scheele J., Bierma-Zeinstra S. M., Bueving H. J., Bohnen A. M., Peul W. C., van Tulder M. W., Berger M. Y., Koes B. W., Luijsterburg P. A. Analgesic use in older adults with back pain: the BACE study. *Pain Med*. 2014;15(10):1704-14.

87. Marmot M. G., Smith G. D., Stansfeld S., Patel C., North F., Head J., White I., Brunner E., Feeney A. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*. 1991;337(8754):1387-93.
88. Feierabend D., Walter J., Kalff R., Reichart R. [Pain and poverty]. *Schmerz*. 2018;32(2):144-52.
89. Goodwin J. S., Kuo Y. F., Brown D., Juurlink D., Raji M. Association of Chronic Opioid Use With Presidential Voting Patterns in US Counties in 2016. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180450.
90. BARMER GEK Arztreport. Auswertungen zu Daten bis 2008. Schwerpunkt: Erkrankungen und zukünftige Ausgaben. Asgard Verlag, St. Augustin: BARMER GEK; 2010.
91. Verbraucherschutz Bundesministerium der Justiz und für. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)
- § 43 Apothekenpflicht, Inverkehrbringen durch Tierärzte.
92. Moore N., Scheiman J. M. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med*. 2018;130(2):188-99.
93. Dansie E. J., Turk D. C., Martin K. R., Van Domelen D. R., Patel K. V. Association of chronic widespread pain with objectively measured physical activity in adults: findings from the National Health and Nutrition Examination survey. *J Pain*. 2014;15(5):507-15.
94. (AWMF)- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Leitlinien. Ständige Kommission. S2k-Leitlinie Spezifischer Kreuzschmerz. 2018.
95. Walsh T. P., Arnold J. B., Evans A. M., Yaxley A., Damarell R. A., Shanahan E. M. The association between body fat and musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):233.
96. Recio-Rodriguez J. I., Sanchez-Aguadero N., Rodriguez-Sanchez E., Martinez-Vizcaino V., Martin-Cantera C., Patino-Alonso M. C., Maderuelo-Fernandez J. A., Gomez-Marcos M. A., Garcia-Ortiz L., Group Evident. Physical Activity and Adiposity Among Older Adults of the EVIDENT Study. *J Aging Phys Act*. 2017;25(2):254-60.
97. Jakobsson U., Larsson C. Smoking and chronic pain among people aged 65 years and older. *Pain Pract*. 2014;14(3):237-44.
98. Zale E. L., Maisto S. A., Ditte J. W. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2015;37:57-71.

99. Chireh B., D'Arcy C. Pain and self-rated health among middle-aged and older Canadians: an analysis of the Canadian community health survey-healthy aging. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1006.
100. Mantyselka P. T., Turunen J. H., Ahonen R. S., Kumpusalo E. A. Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA*. 2003;290(18):2435-42.
101. Gureje O., Von Korff M., Simon G. E., Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998;280(2):147-51.
102. Reyes-Gibby C. C., Aday L., Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. *Pain*. 2002;95(1-2):75-82.
103. Phelan C. H., Heidrich S. M. Patterns of pain and well-being in older women: a 10-year longitudinal study. *J Women Aging*. 2007;19(3-4):21-35.
104. Rubin S., Zimmer Z. Pain and self-assessed health: does the association vary by age? *Soc Sci Med*. 2015;130:259-67.
105. Dominick C. H., Blyth F. M., Nicholas M. K. Unpacking the burden: understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain*. 2012;153(2):293-304.
106. Yang S., Chang M. C. Poststroke Pain. *Semin Neurol*. 2021;41(1):67-74.
107. Eva L Feldman MD, PhD. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy: UpToDate online; [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy?search=diabetic%20neuropathy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
108. Easton J. D., Saver J. L., Albers G. W., Alberts M. J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T. S., Higashida R. T., Johnston S. C., Kidwell C. S., Lutsep H. L., Miller E., Sacco R. L., American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery, Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology, Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
109. Moriya A. S., Miller G. E. Any Use and Frequent Use of Opioids among Elderly Adults in 2015-2016, by Socioeconomic Characteristics. Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US)). Rockville (MD)2018.

110. Parsells Kelly J., Cook S. F., Kaufman D. W., Anderson T., Rosenberg L., Mitchell A. A. Prevalence and characteristics of opioid use in the US adult population. *Pain*. 2008;138(3):507-13.
111. Terrell K. M., Hui S. L., Castelluccio P., Kroenke K., McGrath R. B., Miller D. K. Analgesic prescribing for patients who are discharged from an emergency department. *Pain Med*. 2010;11(7):1072-7.
112. Hwang U., Richardson L. D., Harris B., Morrison R. S. The quality of emergency department pain care for older adult patients. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2122-8.
113. AiD Klinik: Amineurin 10mg Filmtabletten [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: <http://aidklinik/detailinfo.php?ID=8537>.
114. AiD Klinik: Gabagamma 100mg Hartkapseln [zuletzt besucht 14.11.2020]. Verfügbar unter: <http://aidklinik/detailinfo.php?ID=472623>.
115. Moore R. A., Wiffen P. J., Derry S., Toelle T., Rice A. S. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(4):CD007938.
116. Alshaer I. M., Kilbride H. S., Stevens P. E., Eaglestone G., Knight S., Carter J. L., Delaney M. P., Farmer C. K., Irving J., O'Riordan S. E., Dalton R. N., Lamb E. J. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):862-5.
117. Griffin M. R., Yared A., Ray W. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488-96.
118. Van der Linden M. W., Gaugris S., Kuipers E. J., Van den Bemt B. J., van Herk-Sukel M. P., Herings R. M. Gastroprotection among new chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a study of utilization and adherence in The Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):195-204.
119. Moore R. A., Derry S., Phillips C. J., McQuay H. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:79.
120. Kanno T., Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(12):65.
121. Junius-Walker U., Theile G., Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007;24(1):14-9.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Josephine Buyny, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Medikation in einer Gruppe Hochaltriger mit besonderem Schwerpunkt auf Schmerzmitteleinnahme“ /

„Medication in a cohort of older adults with a particular focus on pain medication“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. Elke Schäffner bedanken. Diese Arbeit wäre ohne ihre wertvollen Anmerkungen und stetigen Ermutigungen nicht entstanden. Doch nicht nur für die Ermöglichung dieser Arbeit, sondern auch für die Leitung der Berliner Initiative Studie gilt mein Dank. Die Studie ermöglichte es mir sowohl als Medizinerin als auch als Mensch zu wachsen.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Nina Mielke für ihre Betreuung dieser Doktorarbeit. Ohne ihre Kompetenz, Geduld und unermüdliche Hilfe wäre diese Arbeit sonst nicht möglich gewesen.

Für die tatkräftige Unterstützung bei allen Fragen zu Statistik und SPSS möchte ich mich zudem ganz ausdrücklich bei Frau Dr. Dörte Huscher bedanken. Durch sie wurde das Gewirr aus Zahlen und Codes stets sehr viel freundlicher und klarer.

Mein Dank gilt darüber hinaus dem gesamten Team der Berliner Initiative Studie. Ihr habt durch eure freundliche, kompetente Arbeitsweise und familiäre Atmosphäre viele Vorurteile über hauptsächlich weibliche Teams leichterhand widerlegt und werdet mir dadurch stets ein Vorbild sein.

Große Dankbarkeit empfinde ich zudem gegenüber den Probanden der Berliner Initiative Studie, die trotz Ihres fortgeschrittenen Alters mit großem Enthusiasmus zu dieser Studie ganz erheblich beigetragen haben. Durch ihre Lebensfreude und den gegenseitigen Austausch habe ich viele neue Sichtweisen gewonnen

Privat möchte ich mich ganz besonders bei meiner Oma Erika Rennings und meiner Mutter Manuela Buyny bedanken. Sie sind beide meine großen Vorbilder und ohne sie wäre weder Studium noch Promotion möglich gewesen. Weiterer Dank gilt den vielen Freunden und Studienkollegen, die mich auf vielfältige Weise in allen Bereichen sehr unterstützt haben